

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

**ANNEE: 2012**

**THESE N°: 118**

**LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTE :  
A PROPOS DE TROIS CAS ET REVUE DE LITTERATURE**

**THÈSE**

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

**PAR**

**Mr. Hicham GUENNOUNI HASSANI**

*Né le 21 Juin 1986 à Rabat*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

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

**MOTS CLES:** Leucémie à tricholeucocytes - Cytochimie - Immunophénotypage -  
Analogues des purines.

**JURY**

**Mr. M. BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie

**PRESIDENT**

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. A. MASRAR**

Professeur d'Hématologie

**JUGES**

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur d'Hématologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
الْعِظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء

من كل واء وسقم



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

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation  
10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie

- |     |                              |                             |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed         | Anatomie                    |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie                 |

Novembre 1983

- |     |                               |                    |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie          |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie     |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie       |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie        |

Décembre 1984

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

Novembre et Décembre 1985

- |     |                                       |   |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes                   | Pathologie Chirurgicale                   |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-ptisiologie                        |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

Janvier, Février et Décembre 1987

- |     |                                      |                              |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali                        | Radiologie                   |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid                      | Pathologie Chirurgicale      |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq   | Pneumo-ptisiologie           |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma                  | Cardiologie                  |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah*            | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh               | Traumatologie Orthopédie     |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah         | Gastro-Entérologie           |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan                   | Médecine Interne             |
| 42. | Pr. OHAYON Victor*                   | Médecine Interne             |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed                 | Neurologie                   |

Décembre 1988

- |     |                                 |                       |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie            |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed                | Urologie              |

47. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie  
 48. Pr. TOLOUNE Farida\* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne  
 50. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne  
 51. Pr. BENAMEUR Mohamed\* Radiologie  
 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali Cardiologie  
 53. Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale  
 54. Pr. CHKOFF Rachid Pathologie Chirurgicale  
 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH Pédiatrie  
 56. Pr. HACHIM Mohammed\* Médecine-Interne  
 57. Pr. HACHIMI Mohamed Urologie  
 58. Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique  
 59. Pr. MANSOURI Fatima Anatomie-Pathologique  
 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie  
 61. Pr. SEDRATI Omar\* Dermatologie  
 62. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique  
 64. Pr. ATMANI Mohamed\* Anesthésie Réanimation  
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation  
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie  
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie  
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale  
 70. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique  
 71. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
 72. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique  
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie  
 74. Pr. CHANA El Houssaine\* Ophtalmologie  
 75. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
 76. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
 77. Pr. FAJRI Ahmed\* Psychiatrie  
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\* Chirurgie Générale  
 79. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
 80. Pr. NEJMI Maati Anesthésie-Réanimation  
 81. Pr. OUAALINE Mohammed\* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie  
 83. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale  
 85. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie

86. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

#### Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

### Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

### Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

### Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale

167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie

#### Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
---------------------------	-------------

206. Pr. KHATOURI ALI\* Cardiologie  
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed\* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed\* Pneumophtisiologie  
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie  
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie  
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie  
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie  
 213. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie  
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale  
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale  
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie  
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\* Neurochirurgie  
 218. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale  
 219. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie  
 220. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie  
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation  
 222. Pr. ISMAILI Hassane\* Traumatologie Orthopédie  
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie  
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\* Anesthésie-Réanimation  
 225. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation  
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia Neurologie  
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie  
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie  
 230. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale  
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie  
 232. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie  
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation  
 234. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie  
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie  
 236. Pr. EL KHADER Khalid Urologie  
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\* Rhumatologie  
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 239. Pr. HSSAIDA Rachid\* Anesthésie-Réanimation  
 240. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie  
 241. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie  
 242. Pr. MAFTAH Mohamed\* Neurochirurgie  
 243. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique  
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie  
 245. Pr. NASSIH Mohamed\* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie  
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\* Anatomie Pathologique  
 294. Pr. AMEUR Ahmed \* Urologie  
 295. Pr. AMRI Rachida Cardiologie  
 296. Pr. AOURARH Aziz\* Gastro-Entérologie  
 297. Pr. BAMOU Youssef \* Biochimie-Chimie  
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\* Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima Rhumatologie  
 300. Pr. BENZEKRI Laila Dermatologie  
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\* Gastro-Entérologie  
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique  
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya Psychiatrie  
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim \* Chirurgie Générale  
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie  
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique  
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed Urologie  
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila Gynécologie Obstétrique  
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed \* Dermatologie  
 310. Pr. EL MANSARI Omar\* Chirurgie Générale  
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid Chirurgie Générale  
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique  
 313. Pr. HADDOUR Leila Cardiologie  
 314. Pr. HAJJI Zakia Ophtalmologie  
 315. Pr. IKEN Ali Urologie  
 316. Pr. ISMAEL Farid Traumatologie Orthopédie  
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab\* Traumatologie Orthopédie  
 318. Pr. KRIOULE Yamina Pédiatrie  
 319. Pr. LAGHMARI Mina Ophtalmologie  
 320. Pr. MABROUK Hfid\* Traumatologie Orthopédie  
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\* Gynécologie Obstétrique  
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\* Cardiologie  
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid Traumatologie Orthopédie  
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid\* Médecine Interne  
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie  
 326. Pr. RACHID Khalid \* Traumatologie Orthopédie  
 327. Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale  
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\* Pneumophtisiologie  
 329. Pr. RHOU Hakima Néphrologie  
 330. Pr. SIAH Samir \* Anesthésie Réanimation  
 331. Pr. THIMOU Amal Pédiatrie  
 332. Pr. ZENTAR Aziz\* Chirurgie Générale  
 333. Pr. ZRARA Ibtisam\* Anatomie Pathologique

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

### Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie

374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Nouredine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS*

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

\* *Enseignants Militaires*

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



# *Dédicaces*



*A Allah*

*Tout puissant*

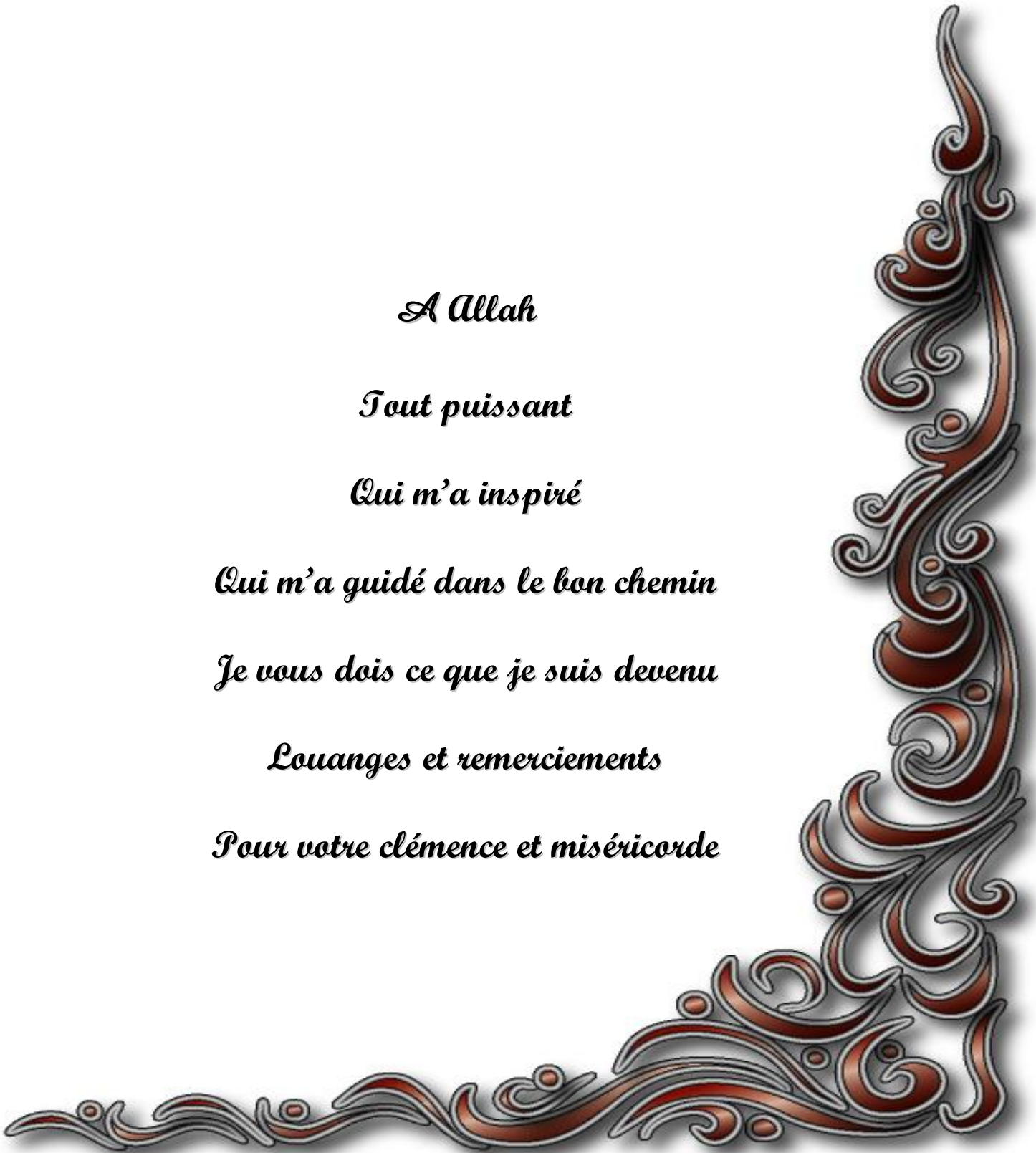
*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

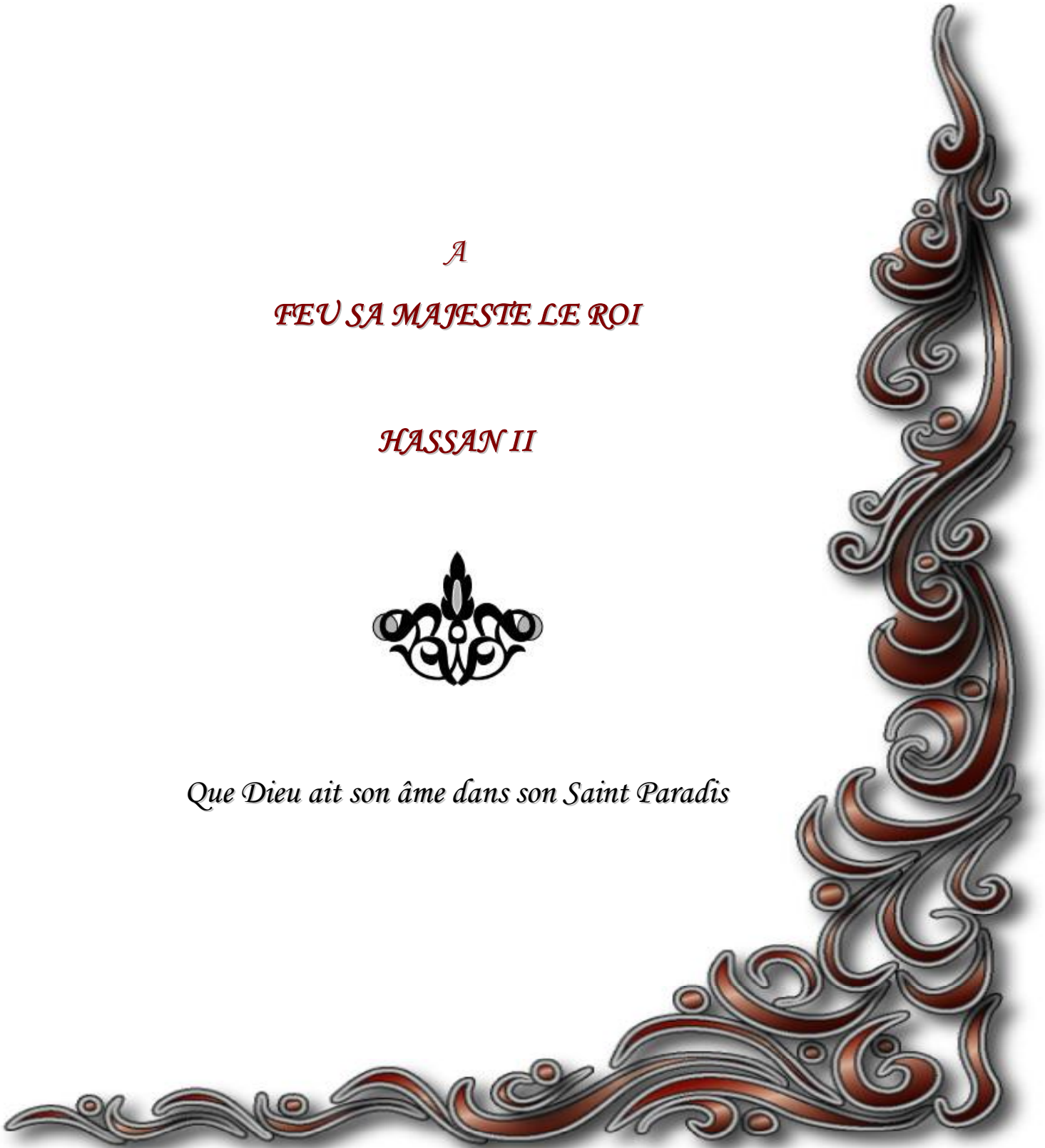


*A*  
*FEU SA MAJESTE LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*



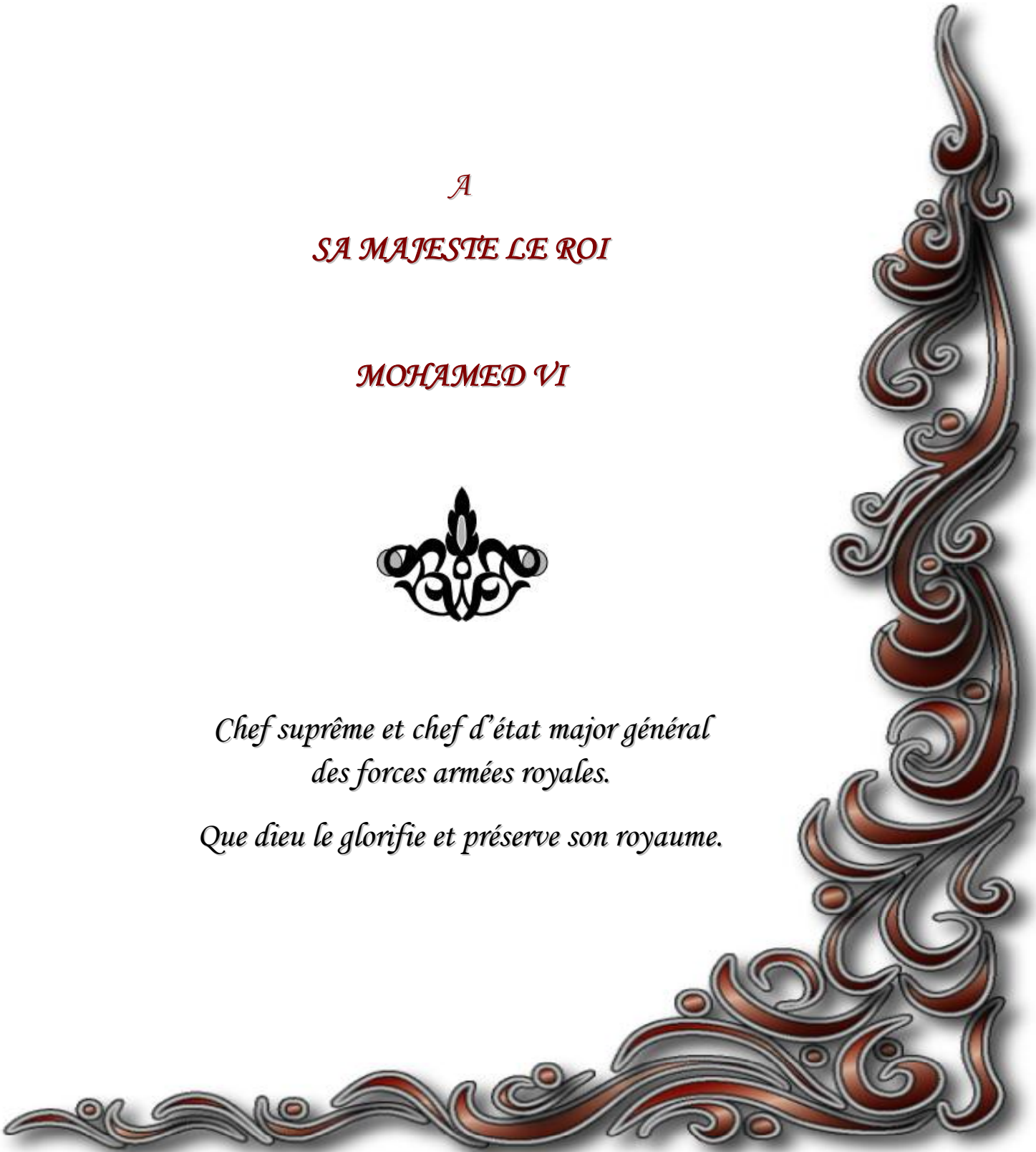
*A*  
*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef suprême et chef d'état major général  
des forces armées royales.*

*Que dieu le glorifie et préserve son royaume.*

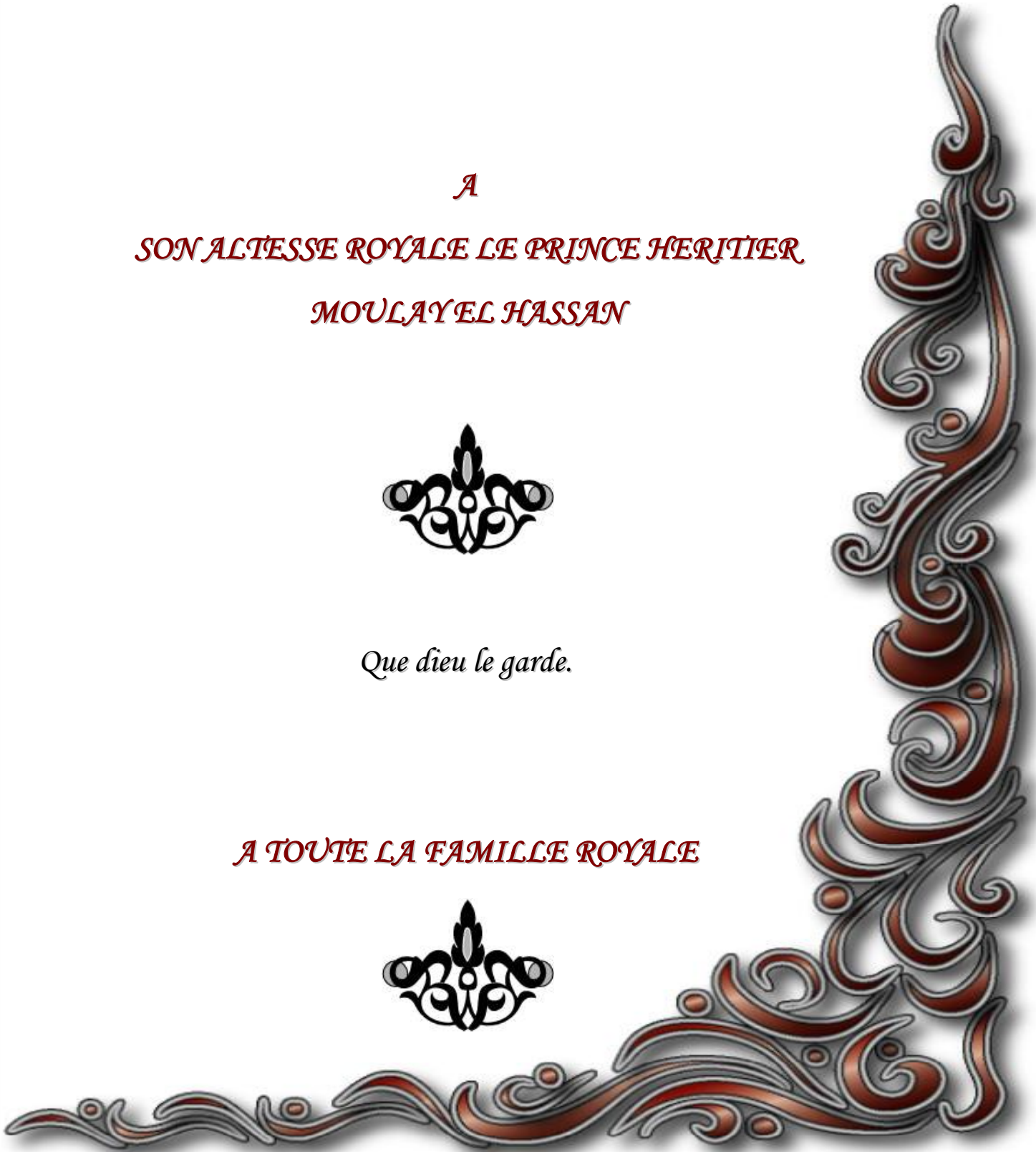


*A*  
*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER*  
*MOULAY EL HASSAN*



*Que dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*ALI ABROUQ :*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

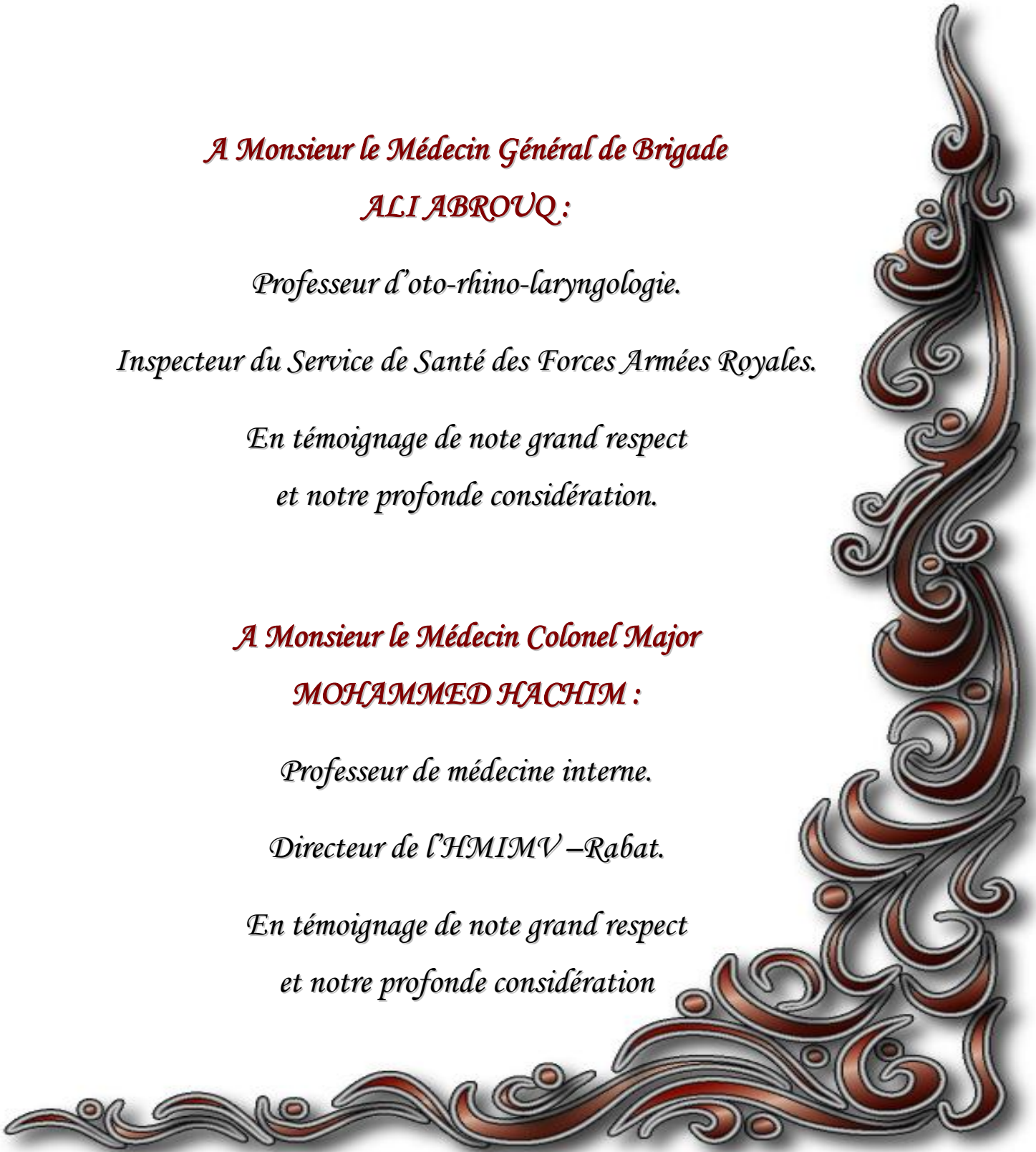
*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de médecine interne.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***KHALID LAZRAK:***

*Professeur de Traumatologie Orthopédie.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***MOHAMMED JANATI IDRISSE:***

*Professeur de Chirurgie viscérale.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***HDA ABDELHAMID:***

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E. R. S. S. M et de L'E. R. M. I. M.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*



*A Ma très chère Mère,*

*NADIA*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car  
je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton  
éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier  
à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon  
éducation avec un dévouement inégal.*

*C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenu  
ce que je suis aujourd'hui.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu  
soit-il de ce que tu m'as donné.*

*Puisse ALLAH t'accorder santé,  
bonheur et longue vie.*



*A mon très cher père, MOHAMED.*

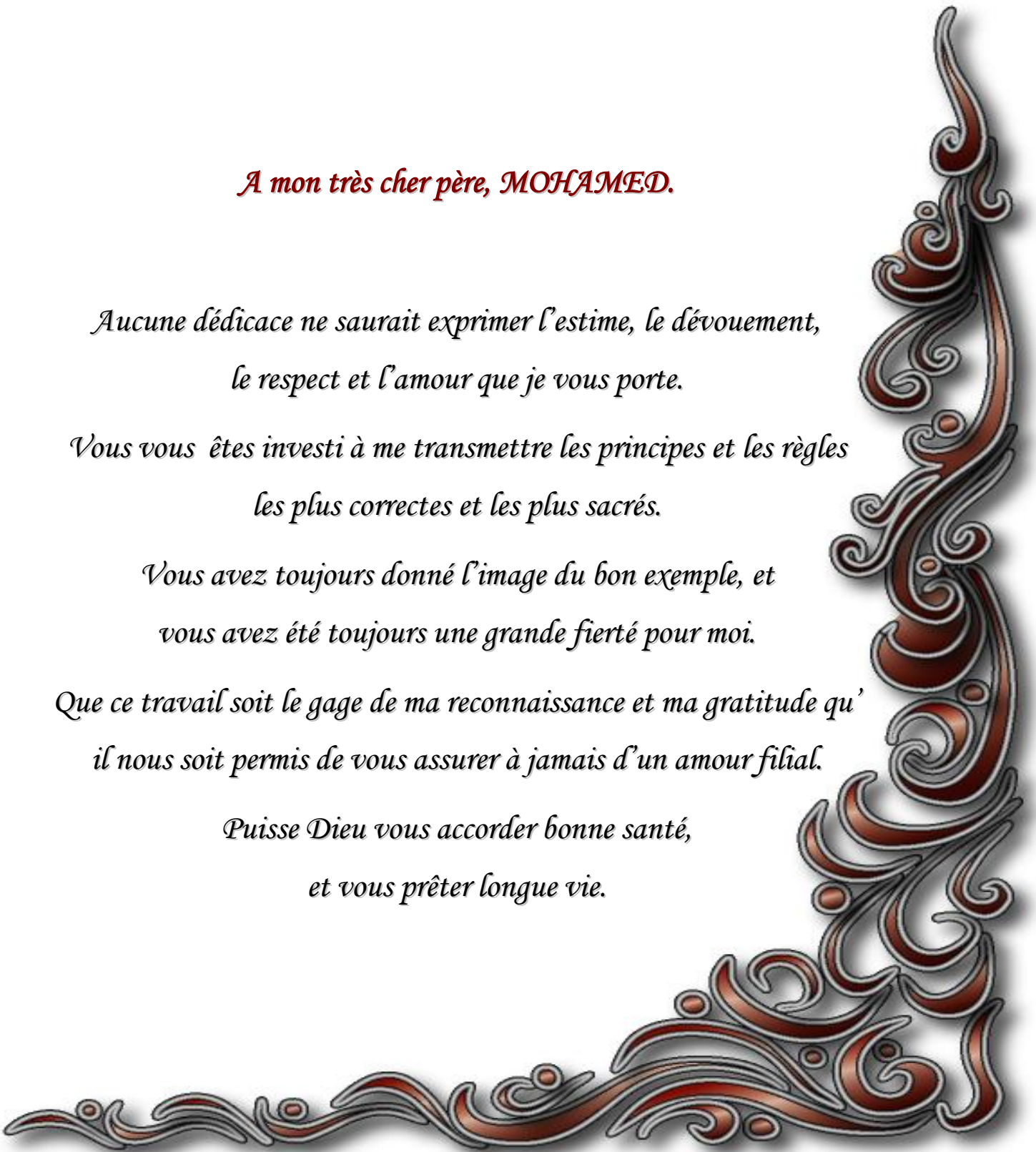
*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement,  
le respect et l'amour que je vous porte.*

*Vous vous êtes investi à me transmettre les principes et les règles  
les plus correctes et les plus sacrés.*

*Vous avez toujours donné l'image du bon exemple, et  
vous avez été toujours une grande fierté pour moi.*

*Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et ma gratitude qu'  
il nous soit permis de vous assurer à jamais d'un amour filial.*

*Puisse Dieu vous accorder bonne santé,  
et vous prêter longue vie.*



*A mon frère KHALIL.*

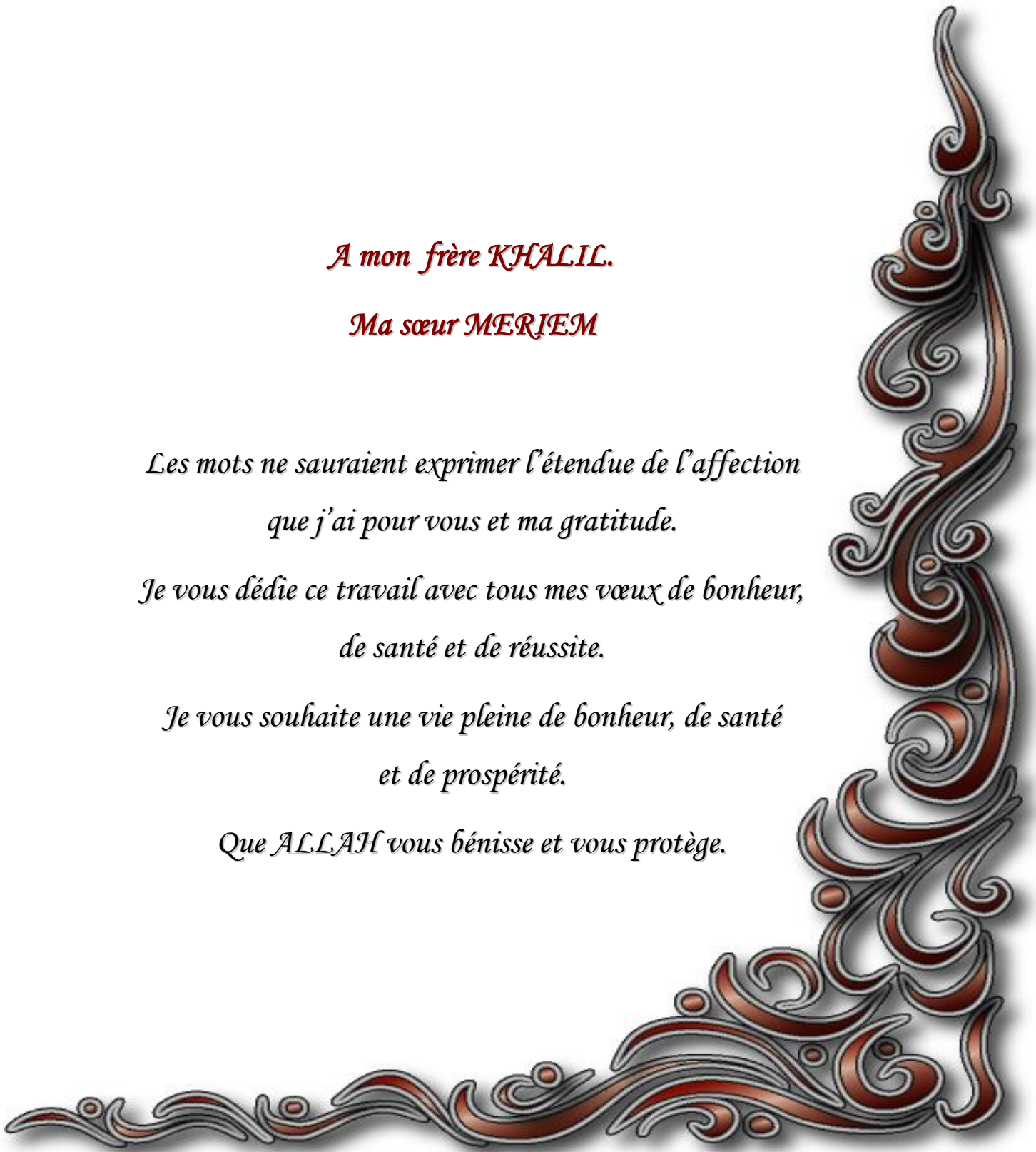
*Ma sœur MERIEM*

*Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de l'affection  
que j'ai pour vous et ma gratitude.*

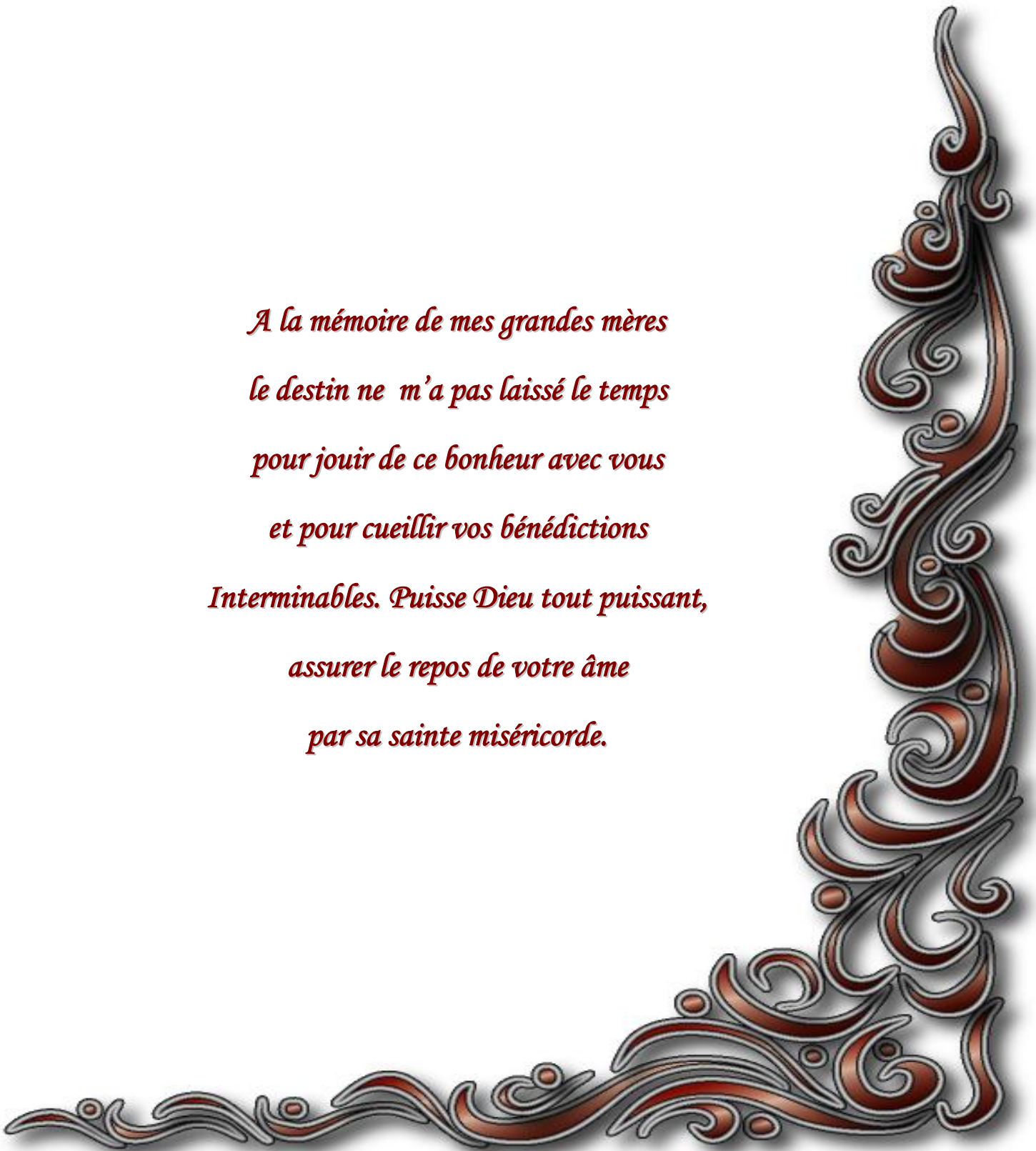
*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,  
de santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé  
et de prospérité.*

*Que ALLAH vous bénisse et vous protège.*



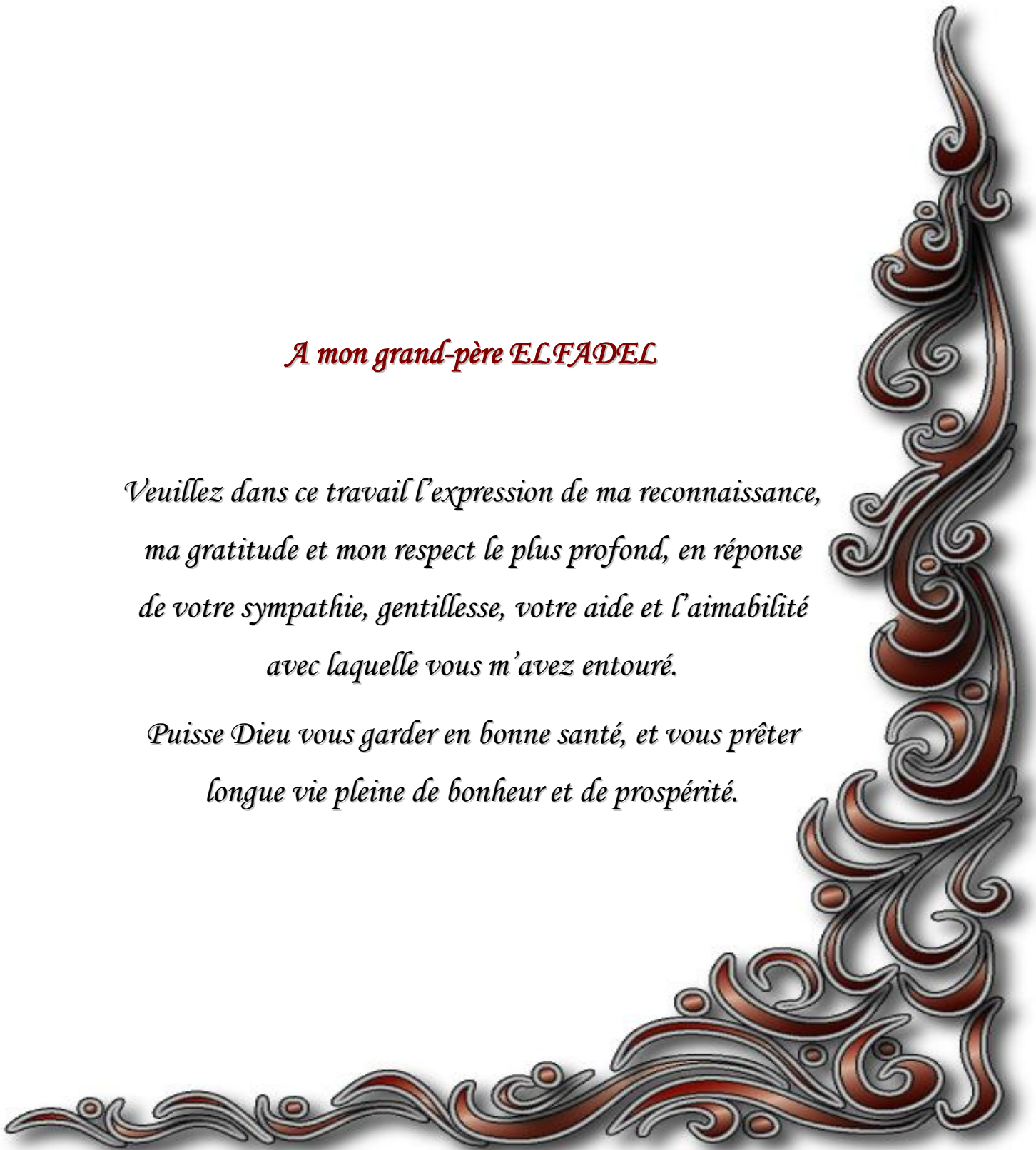
*A la mémoire de mes grandes mères  
le destin ne m'a pas laissé le temps  
pour jouir de ce bonheur avec vous  
et pour cueillir vos bénédictions  
Interminables. Puisse Dieu tout puissant,  
assurer le repos de votre âme  
par sa sainte miséricorde.*



*A mon grand-père ELFADEL*

*Veillez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance,  
ma gratitude et mon respect le plus profond, en réponse  
de votre sympathie, gentillesse, votre aide et l'aimabilité  
avec laquelle vous m'avez entouré.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter  
longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*



*À Mes Oncles, à Mes Tantes,  
À Mes Cousins et Cousines  
À Tous les Membres de la Famille*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements  
ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour  
et mon affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé,  
bonheur et prospérité.*



*A mes amis et collègues*

*Dr Anass MALHOUNI; Dr oussama ELMAGHRAOUI;*

*Dr adnan ERRAMI*

*Dr iliass ANOUAR; Dr khalifa BELHAJ*

*Dr Mohamed said ERRAMRAOUI;*

*Dr Mehdi ABOULFATH; Dr moussa ECHADLI*

*Dr reda EZZAHRAOUI; Dr Mehdi ELFILLALI;*

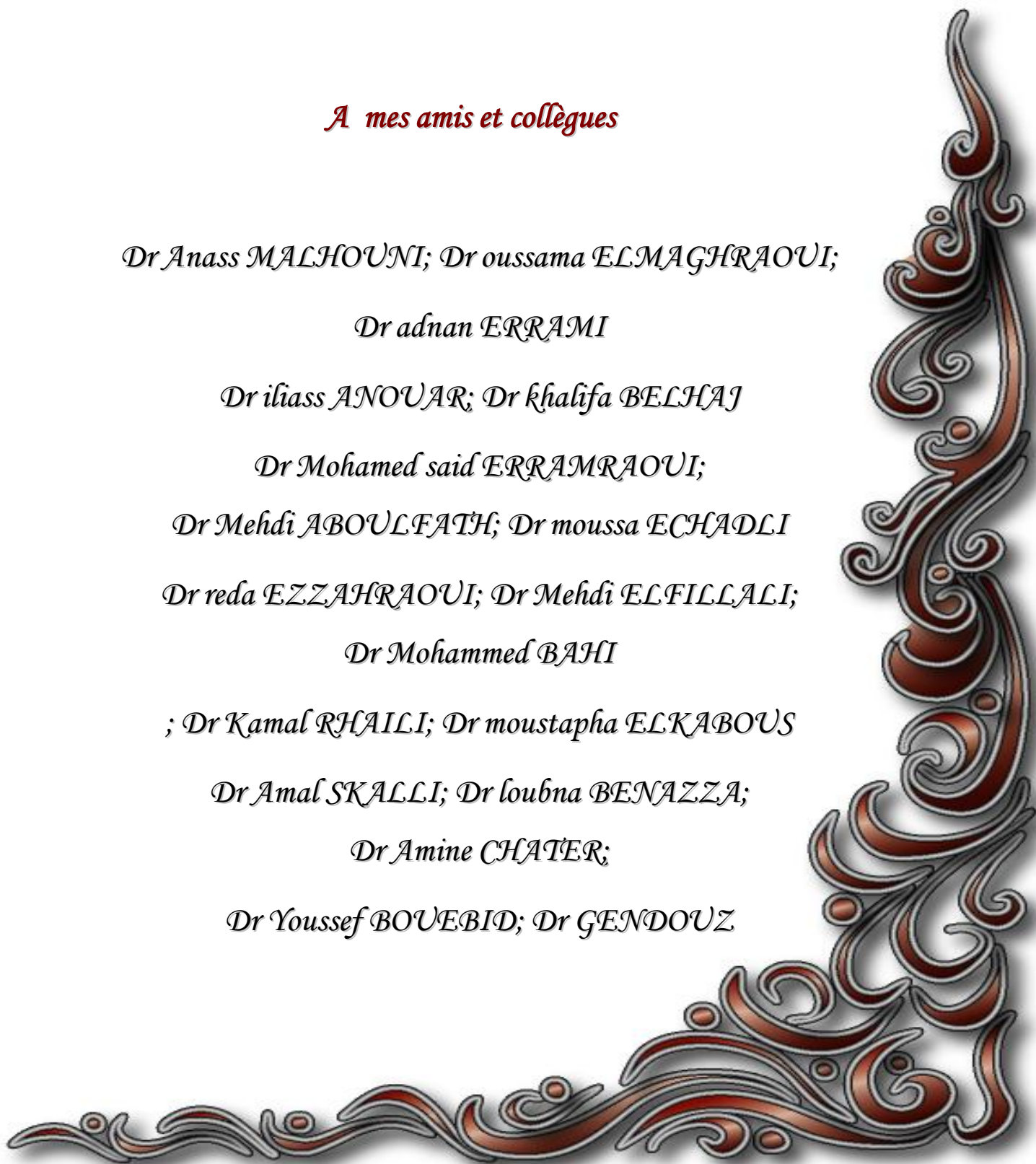
*Dr Mohammed BAHJ*

*; Dr Kamal RHAILI; Dr moustapha ELKABOUS*

*Dr Amal SKALLI; Dr loubna BENAZZA;*

*Dr Amine CHATER;*

*Dr Youssef BOUEBID; Dr GENDOOUZ*



*À tous mes amis.*

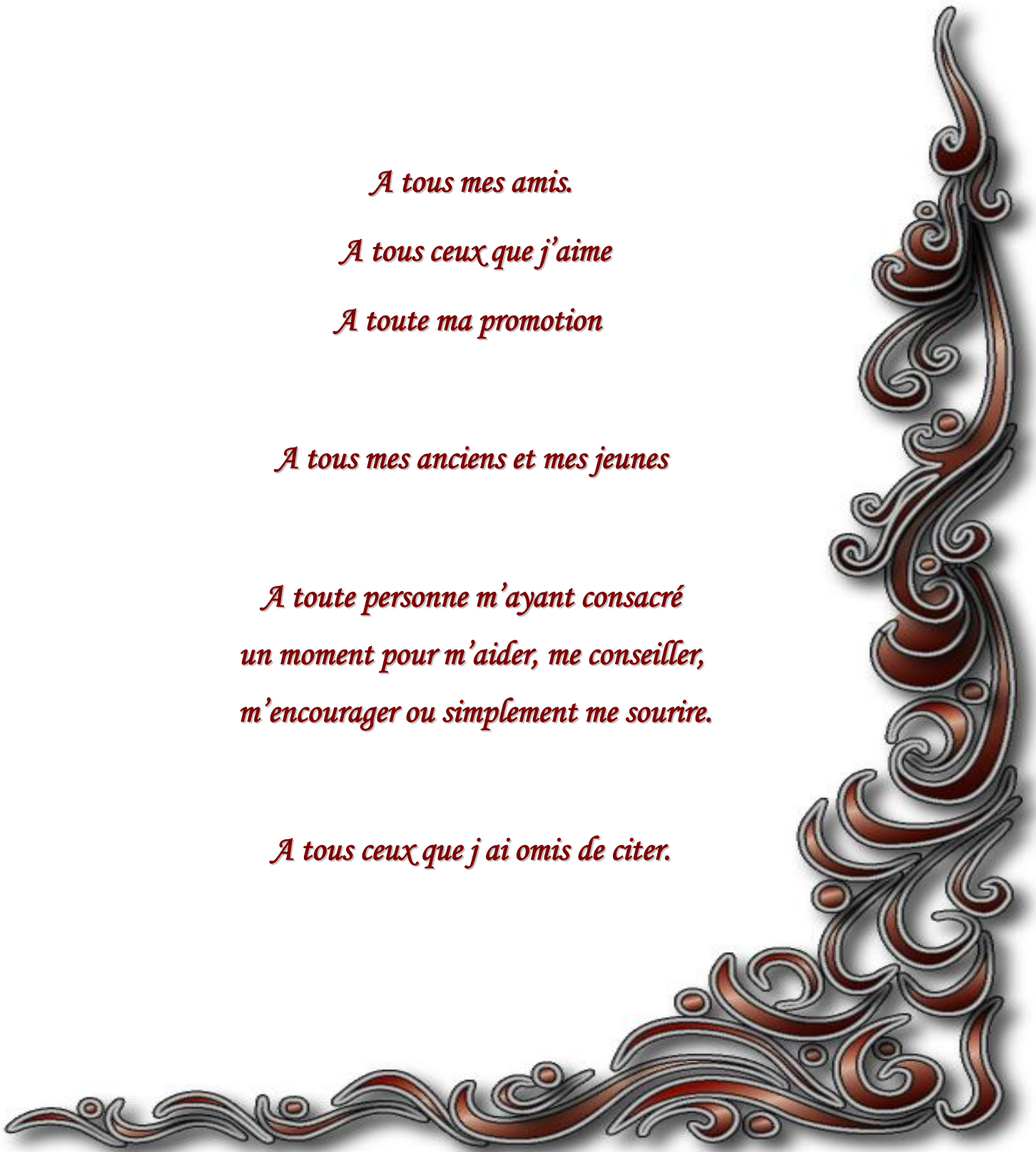
*À tous ceux que j'aime*

*À toute ma promotion*

*À tous mes anciens et mes jeunes*

*À toute personne m'ayant consacré  
un moment pour m'aider, me conseiller,  
m'encourager ou simplement me sourire.*

*À tous ceux que j'ai omis de citer.*





# *Remerciements*



*A notre Maître et président de thèse,  
Monsieur Le professeur Majid BENKIRANE  
Professeur d'hématologie, de H.M.I.Med V - Rabat*

*Nous sommes particulièrement reconnaissant pour l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de jurer notre travail.  
Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré  
à l'encontre de notre travail.  
Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage  
de notre profonde reconnaissance et respect.*



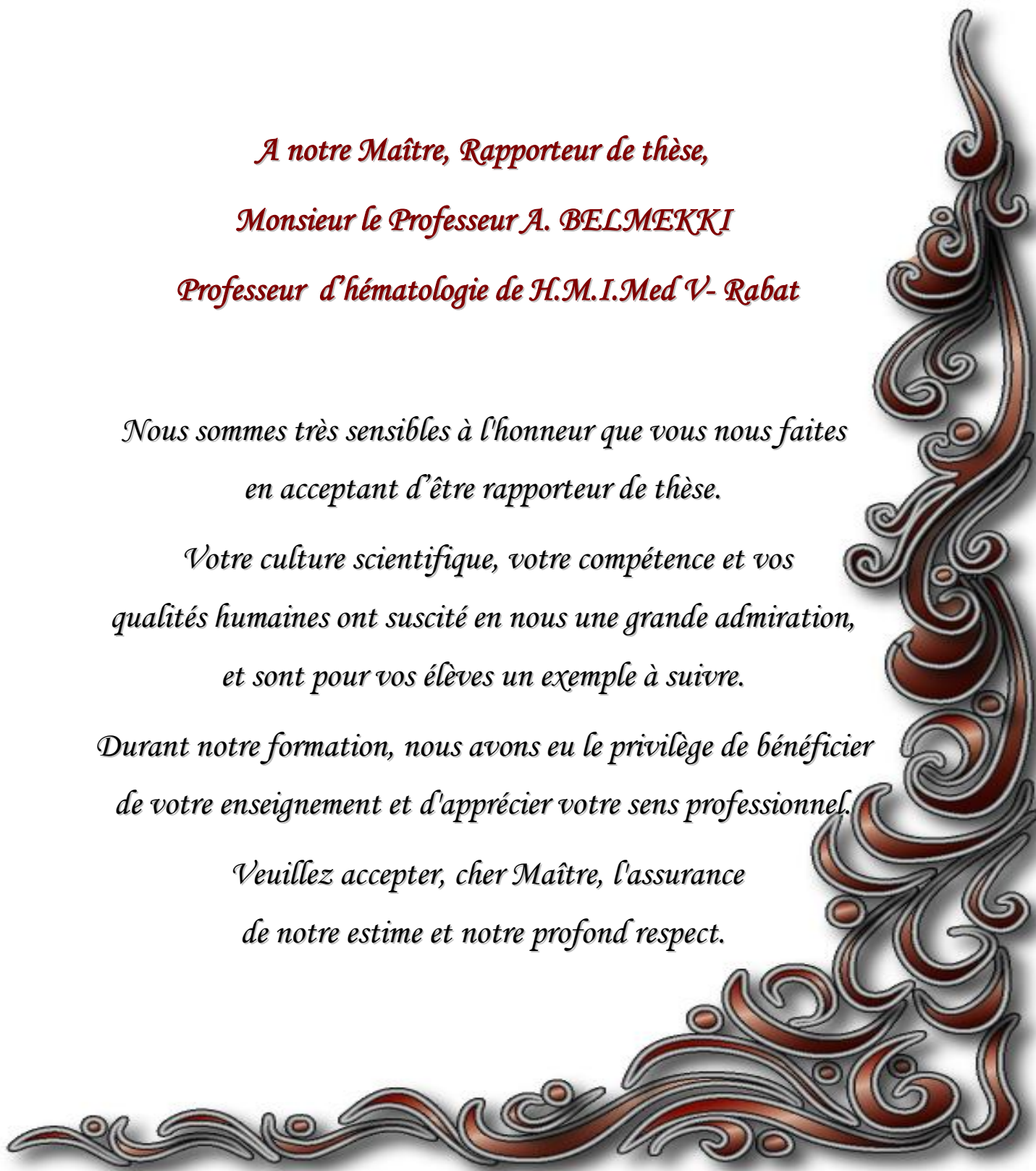
*A notre Maître, Rapporteur de thèse,  
Monsieur le Professeur A. BELMEKKI  
Professeur d'hématologie de H.M.I.Med V- Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites  
en acceptant d'être rapporteur de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos  
qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration,  
et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier  
de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.*

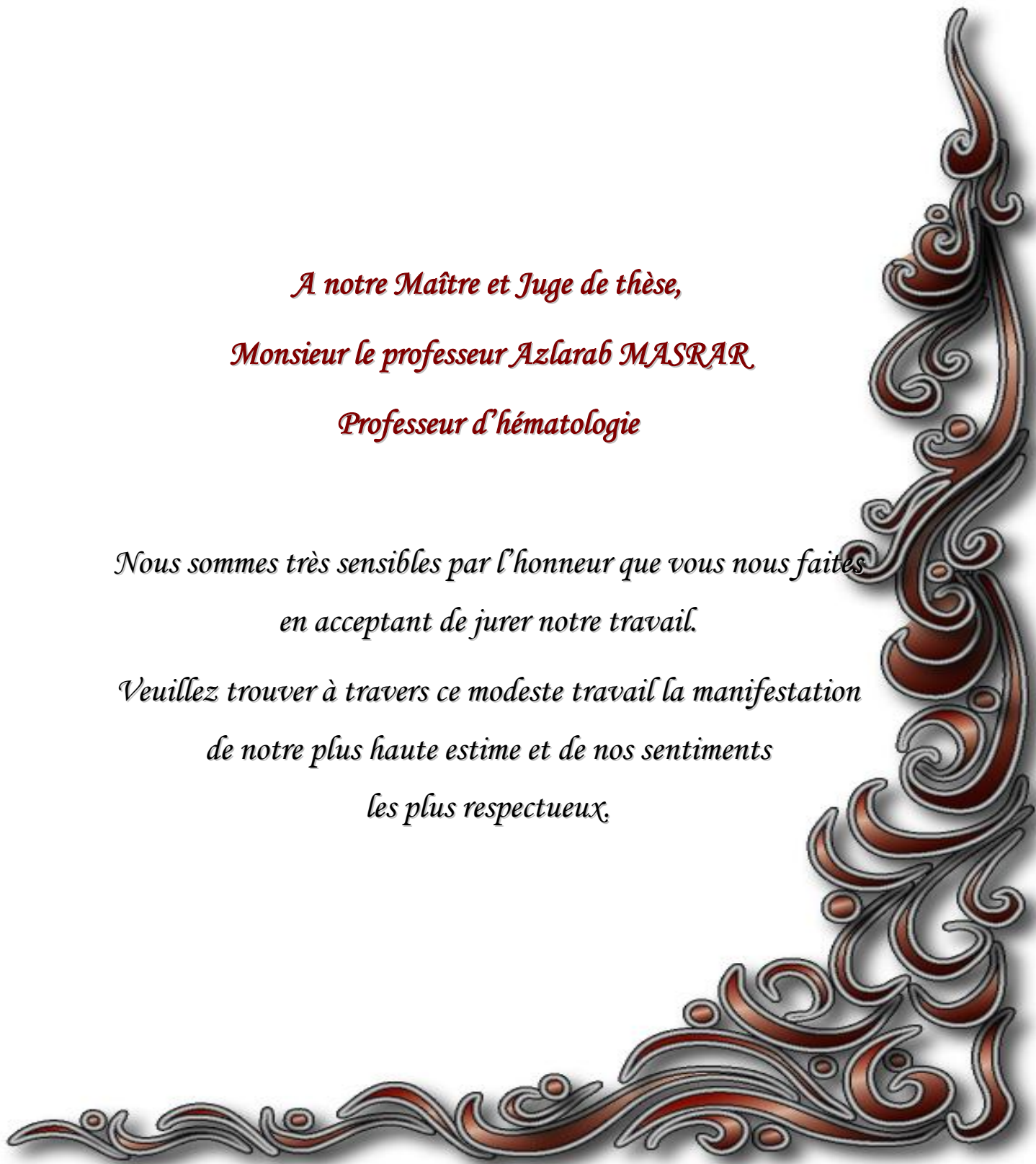
*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance  
de notre estime et notre profond respect.*



*A notre Maître et Juge de thèse,  
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR,  
Professeur d'hématologie*

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

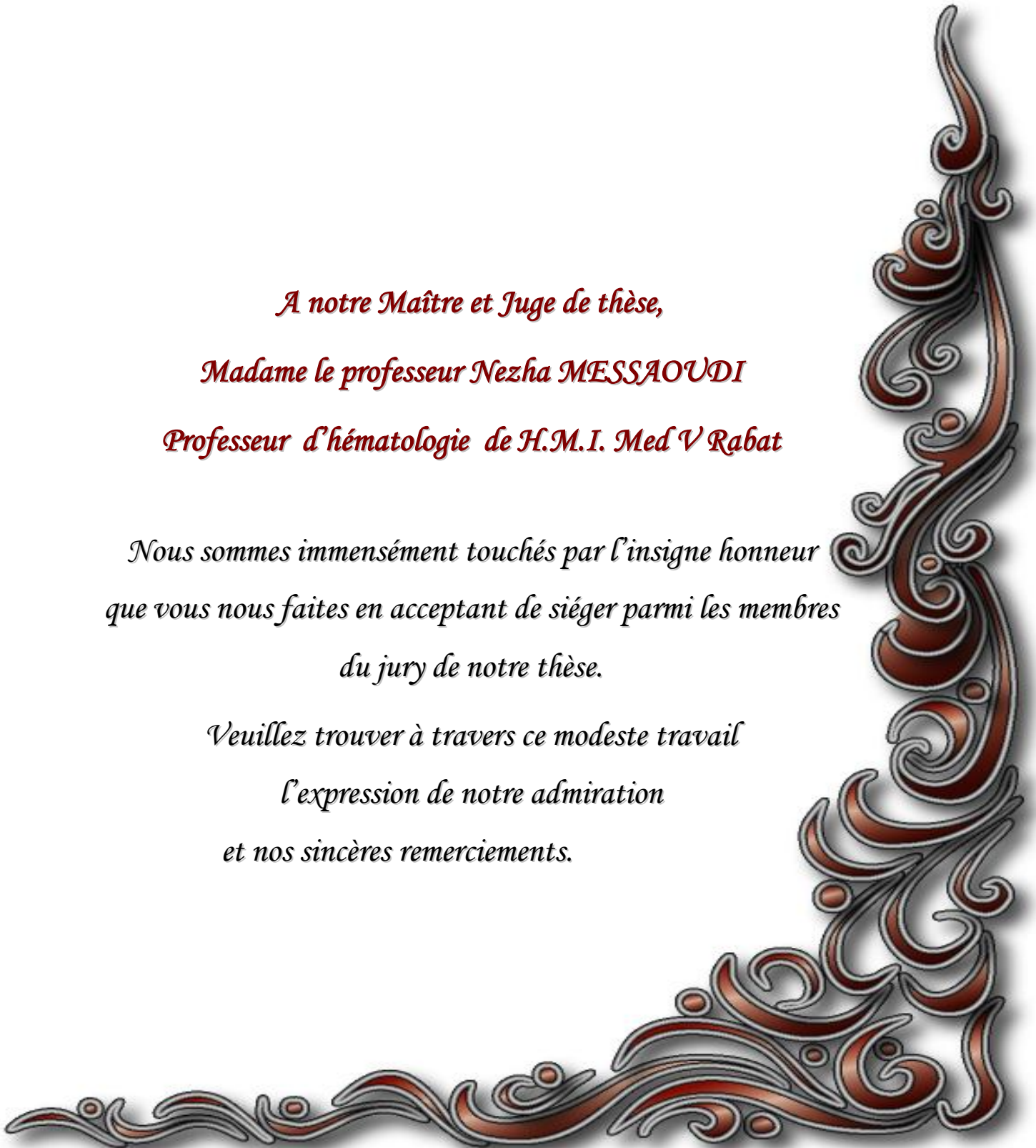
*Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation  
de notre plus haute estime et de nos sentiments  
les plus respectueux.*



*A notre Maître et Juge de thèse,  
Madame le professeur Nezha MESSAOUDI  
Professeur d'hématologie de H.M.I. Med V Rabat*

*Nous sommes immensément touchés par l'insigne honneur  
que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres  
du jury de notre thèse.*

*Veillez trouver à travers ce modeste travail  
l'expression de notre admiration  
et nos sincères remerciements.*



## **Liste des abréviations :**

<b>HCL</b>	: leucémie à tricholeucocytes
<b>HCL-C</b>	: leucémie à tricholeucocytes ; forme classique
<b>HCL-V</b>	: leucémie à tricholeucocytes ; forme variante
<b>HCL-JV</b>	: leucémie à tricholeucocytes ; forme japonaise
<b>PLL-B</b>	: leucémie à prolymphocytes B
<b>SMZL</b>	: lymphome splénique de la zone marginale
<b>PNA</b>	: les analogues des purines
<b>MM</b>	: myélome multiple
<b>LGL</b>	: leucémie à grands lymphocytes granuleux
<b>PR</b>	: polyarthrite rhumatoïde
<b>LLC</b>	: leucémie lymphoïde chronique
<b>SLVL</b>	: lymphome splénique à lymphocytes villeux
<b>CGH</b>	: comparative genomic hybridization
<b>CESH</b>	: comparative expressed sequence hybridization
<b>AID</b>	: activation induced cytidine deaminase
<b>PCR</b>	: polymerase chain reaction
<b>LCM</b>	: leucémie à cellules du manteau
<b>DCF</b>	: déoxycoformycine
<b>IFN</b>	: interféron
<b>MRD</b>	: maladie résiduelle minimale
<b>CMF</b>	: cytométrie en flux



# *Sommaire*



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CAS CLINIQUES</b> .....	4
<b>DISCUSSION</b> .....	8
<b>Epidémiologie</b> .....	11
<b>Physiopathologie</b> .....	13
<b>Circonstance de Découverte</b> .....	16
I.Clinique : .....	17
II.Biologique : .....	19
A.Hémogramme : .....	19
B.Examen morphologique et histologique : .....	19
C.Immunophénotypage : .....	25
D.Étude cytogénétique : .....	29
E.Biologie moléculaire et autres particularités biologiques : .....	30
<b>Formes cliniques</b> .....	33
I.Leucémie a tricholeucocytes variante : .....	34
II.La forme japonaise de leucémie a tricholeucocytes : .....	40
<b>Diagnostic Différentiel</b> .....	42
I.Lymphome splénique à lymphocytes villeux : .....	43
II.Leucémie a prolymphocytes B : .....	47
<b>Traitement</b> .....	50

I.Moyens thérapeutiques : .....	51
II.Indication : .....	59
III.Contre-indications : .....	65
<b>Evolution</b> .....	67
I.Critères de réponse et évaluation de la maladie résiduelle :.....	68
II.Pronostic .....	69
III.Complications : .....	69
<b>CONCLUSION</b> .....	70
<b>RESUME</b> .....	72
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	76



# *Introduction*



La leucémie à tricholeucocytes (HCL) est un syndrome lympho-prolifératif chronique rare de type B, représentant 2% des leucémies [1].

C'est une maladie qui touche uniquement l'adulte, essentiellement masculine. Evoquée devant l'association : splénomégalie sans adénopathies palpable, pancytopenie et diminution caractéristique des monocytes [1].

Le diagnostic repose sur l'identification des cellules tumorales dans le sang, la moelle et/ou la rate [2]. Ce diagnostic n'est pas toujours évident : les tricholeucocytes étant rares dans le sang périphérique et la ponction médullaire difficile du fait d'une myélofibrose. La biopsie médullaire est d'une aide diagnostique considérable [3]. Ces cellules sont caractéristiques à noyau légèrement excentré, au cytoplasme basophiles, avec présence d'extensions cytoplasmiques réalisant l'aspect dit < chevelu > et une activité granulaire phosphatase acide non inhibée par l'acide N tartrique[1].

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) [3].

Les analogues des purines (PNA) ont transformé le pronostic de cette maladie, les patients ayant une espérance de vie identique à celle de la population générale. Les anticorps monoclonaux et les immunotoxines recombinantes représentent des alternatives thérapeutiques intéressantes en cas de résistance aux PNA [3].

Sur le plan historique la leucémie à tricholeucocytes a été rapportée pour la première fois par EWALD en 1923 qu'il a considéré comme des cellules RéticuloEndothéliale dans le sang «Leukemic reticuloendotheliosis». En 1958 elle a été décrite pour la première fois par BOURONCLE et AL, qui ont étudié une série de 26 cas en distinguant les caractéristiques pathologiques [4]. En 1966 SHREK et DONNELLY ont mis évidence des cellules chevelues dans le sang et des cellules flagellées dans les ganglions lymphatiques et la rate, d'où ils l'ont nommé « hairy cell leukemia » [5].

En 1980, la forme variante (HCL-V) a été décrite par Cawley pour la première fois [6]. Une autre variante a été décrite par Katayama et Al en 1984, c'est la forme japonaise (HCL-JV) [7].

Notre travail consiste en l'étude de 3 observations de leucémie à tricholeucocytes, tout en analysant les constatations cliniques, biologiques et thérapeutiques.



## *Cas cliniques*



## **OBSERVATION N° : 1**

Il s'agit d'un patient (A.M) âgé de 61 ans sans antécédents notables, adressé pour une prise en charge d'une bi-cytopénie (neutropénie + thrombopénie).

Absence de splénomégalie avec un examen clinique sans particularités.

Hémogramme : trouve une pancytopénie

- GB : 2100 (PNN: 400 ; Monocytes : 50)

-Hb : 10 g/dl ; -VGM : 88

- Plaquettes : 50 000/mm<sup>3</sup>

Frottis sanguin : montre la présence de tricholeucocytes (8%), et confirme la monocytopénie.

Myélogramme : non fait car l'os est trop dure.

Immunophénotypage : infiltration sanguine par des lymphocytes B CD19<sup>+</sup>, CD103<sup>+</sup>, CD11<sup>+</sup>, et CD25<sup>+</sup>.

## **OBSERVATION N° : 2**

Il s'agit d'un patient (H) âgé de 69 ans, diabétique depuis 1991 sous insuline, tabagique de l'ordre de 60 paquet/année. Actuellement suivi pour une cardiopathie ischémique.

Histoire de la maladie : remonte à 1 an ; par installation d'une asthénie, avec dyspnée (stade II de NYHA) associée à des claudications intermittentes d'aggravation progressive ce qui a motivé une hospitalisation en cardiologie, avec découverte lors d'un bilan d'une bicytopenie.

### Examen clinique :

- Patient apyrétique ;
- Conjonctive légèrement décolorée ;
- Pâleur cutanéomuqueuse ;
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie ni d'adénopathie périphérique.

### Hémogramme :

-GB : 1700(PNN:52% ; Monocytes : 01% ; Lymphocytes : 44%)

-Hb : 9 g/dl

-plaquettes : 120000 /mm<sup>3</sup>

Frottis sanguin : Présence de tricholeucocytes (1%)

Médullogramme : Moelle diluée envahie à 25% par des tricholeucocytes.

Immunophénotypage : Infiltration médullaire par des lymphocytes B  $CD_{19}^{+}$ ,  $CD_{5}^{+}$ ,  $CD_{10}^{+}$ ,  $CD_{25}^{+}$ ,  $CD_{103}^{+}$  et  $CD_{11c}^{+}$  caractéristiques des leucémies à tricholeucocytes.

## **OBSERVATION N° : 3**

Il s'agit d'un patient (K.A) âgé de 38 ans, sans antécédents notables qui consulte pour un syndrome anémique d'installation récente évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

### L'examen clinique :

- Patient apyrétique ;
- pâleur cutanéomuqueuse ;
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie ni d'adénopathie périphérique.

### Hémogramme :

- GB : 27700 /mm<sup>3</sup> (PNN : 34% ; monocytes : 6% ; lymphocytes : 58%)
- Hb : 4,9 g/dl
- Plaquettes : 32000 /mm<sup>3</sup>

Frottis sanguin : 65% des leucocytes sont des lymphocytes particuliers par leur aspect chevelu évoquant des tricholeucocytes.

L'immunophénotypage: infiltration sanguine par des lymphocytes B CD19<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD103<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD10<sup>-</sup>. Confirme qu'il s'agit d'une leucémie à tricholeucocytes.



## *Discussion*



Dans notre série nous avons rapporté les observations de trois patients de sexe masculin, âgés entre 38 ans et 69 ans (38, 61, 69 ans). Le bilan initial a montré une pancytopénie avec une monocytopénie chez deux patients, et une bicytopenie avec une leucocytose élevée chez le 3<sup>ème</sup> patient. L'examen clinique a été sans particularité avec absence d'hépatomégalie, de splénomégalie ou d'adénopathie périphérique.

Le frottis sanguin a montré la présence de cellules atypiques avec un noyau rond, parfois réniforme, une chromatine irrégulière, un cytoplasme clair, au contour mal limité, présentant des projections, réalisant un aspect chevelu évoquant des tricholeucocytes.

Le médullogramme a été réalisé chez un seul patient, et qui a montré une moelle diluée envahie à 25 % par les tricholeucocytes. Chez les deux autres patients la moelle osseuse est inaspirable.

A l'immunophénotypage, des leucocytes atypiques circulants expriment les molécules membranaires caractéristiques des leucémies à tricholeucocytes. : (tableau1).

	CD19	CD25	CD10	CD11c	CD103	CD5
<b>Patient 1</b>	+	+	-	+	+	-
<b>Patient 2</b>	+	+	-	+	+	-
<b>Patient 3</b>	+	+	-	+	+	-

A travers notre discussion on apprend que les tricholeucocytes circulants sont difficiles a identifié, dont il faut savoir y penser devant toute bi- ou pancytopenie, surtout quand il y a une monocytopenie. Toutefois, l'automate de cytologie peut fournir un résultat comprenant une monocytose, en confondant les monocytes avec les tricholeucocytes qu'il faut savoir caractériser et mettre en évidence à l'étude du frottis sanguin.

# **EPIDÉMIOLOGIE**

---

La HCL-C représente environ 2 % de l'ensemble des leucémies [3]. Son incidence est estimée à 600 nouveaux cas /an aux USA et 1 nouveau cas pour 100 000 habitants/an en France [8]. Les données du Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie montrent que l'incidence standardisée à la population mondiale est de  $0,29 \pm 0,08$  pour 100 000 habitants, incidence plus élevée chez l'homme  $0,50 \pm 0,15$  comparée à celle de la femme  $0,12 \pm 0,008$  [9].

Une étude américaine (12 registres couvrant 14 % de la population américaine) montre que sur les périodes calendaires 1992 et 2001, la HCL-C est plus fréquente chez les Blancs Américains (1,45 % chez l'homme, 0,55 % chez la femme) par comparaison aux Afro-Américains (0,46 % chez l'homme, 0,22% chez la femme) ou aux Asiatiques (0,73 % chez l'homme, 0,23 % chez la femme) [10].

La forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (LT-v) est rare. (60 à 75 nouveaux cas/an aux États-Unis, 10 à 20 % de l'ensemble des HCL [11] reconnue comme une entité provisoire dans la dernière classification WHO [12]. L'âge médian est plus élevé que dans la HCL-C avec une médiane d'âge de 71 ans dans une série de 52 patients avec une HCL-V [3].

Le rôle de certains facteurs environnementaux reste à préciser : un risque associé à la culture de fourrage ou une exposition aux insecticides organophosphorés a été identifié, tout comme un effet protecteur du tabac [2.3].

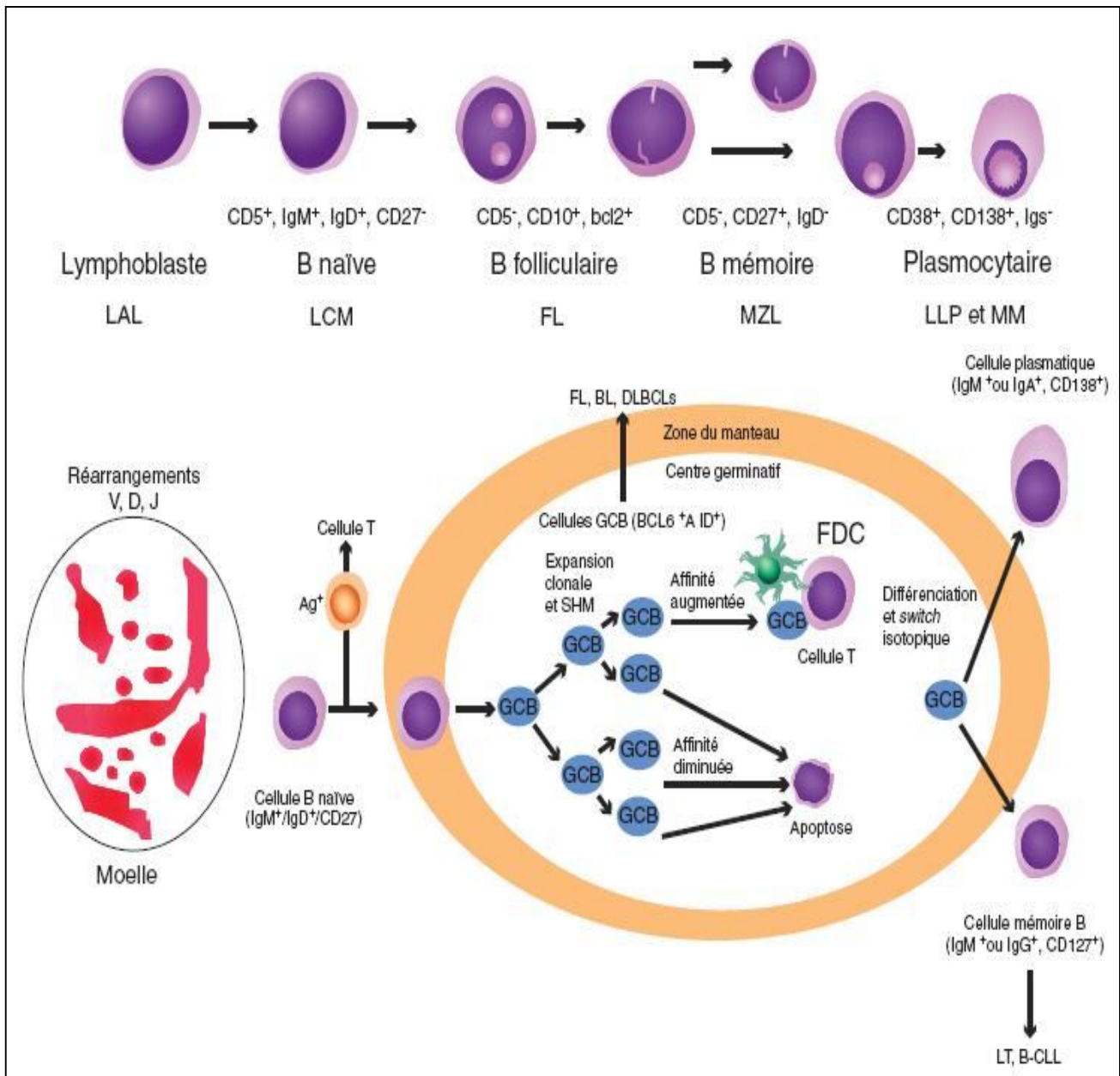
# **PHYSIOPATHOLOGIE**

---

L'étiologie de la leucémie à tricholeucocytes reste inconnue : une implication du gène RhoH (localisé sur le chromosome 4) avec une expression diminuée du mRNA et de la protéine RhoH a été récemment démontrée [13]. La description de formes familiales fait suggérer, dans certains cas de HCL, une prédisposition génétique [14].

Les études d'expression des gènes par micro-array sont limitées (16 échantillons correspondant à 14 patients) [15]. Les cellules étudiées ont un phénotype différent de celui observé dans les autres SLPC-B, avec une signature proche des cellules mémoires, différente des cellules du centre germinatif (CD10, BCL-6, CD38), et plus proche des lignées lymphoblastiques transformées par l'EBV que celui de lignées plasmocytaires (MUM-1, CD138, BLIMP1) (figure 1). Les cellules B naïves immunoglobuline M(IgM<sup>+</sup>), IgD<sup>+</sup>, CD27<sup>-</sup> avec un profil non muté des séquences des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines traversent le centre germinatif ganglionnaire (CG). Des mutations sont alors acquises et les cellules B mémoires IgM<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> avec un profil muté passent dans le sang. Ces données laissent suggérer que le tricholeucocyte est une cellule issue de la zone marginale post-CG [3].

La HCL-C peut être associée à d'autres hémopathies malignes, en particulier le myélome multiple des os (MM) ou la leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) : les raisons de ces associations restent cependant inconnues [16].



**Figure 1 : les étapes de différenciation des cellules B naïves selon [17]**

BL : lymphome de burkitt, FL : lymphome folliculaire, MM : myélome multiple  
 FDC : cellules folliculaires dendritiques, SHM : mécanisme de mutations somatiques  
 DLBCL : lymphome diffuse a grandes cellules,

# **CIRCONSTANCE DE DÉCOUVERTE**

---

## **I. Clinique :**

La leucémie à tricholeucocytes est plus fréquemment chez l'homme (8 fois sur 10) à partir de la cinquième décennie. Sur le plan clinique elle est caractérisée par la présence d'une splénomégalie dans trois cas sur quatre et l'absence habituelle d'adénopathie superficielle [3], avec les manifestations hématologiques liées à la pancytopenie. Parmi elles, des manifestations infectieuses, hémorragiques ou des signes cliniques en rapport avec l'anémie [2,3].

C'est souvent à l'occasion d'une asthénie ou d'un hémogramme demandé pour un bilan de santé que sont découvertes une neutropénie et/ou une monocytopenie [2,3].

### **A. Splénomégalie :**

La splénomégalie est l'une des manifestations classiques trouvée chez les patients atteints de leucémies à tricholeucocytes. Mise en évidence à l'examen physique plutôt qu'à l'imagerie, elle a été notée chez 70-90 % des patients, avec une splénomégalie marquée supérieure à 10 cm en dessous du rebord costal gauche dans 20 % des cas [18]. L'hépatomégalie est beaucoup moins fréquente et retrouvée seulement chez 2% des cas [18].

### **B. Signe d'insuffisance médullaire :**

-**L'anémie** : définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g / dl chez l'homme et 12 g /dl chez la femme, souvent révélé par une asthénie ou à l'occasion d'un hémogramme systématique dans la plus part des cas [18,19].

-**L'infection** : secondaire à la leuconeutropénie, les infections bactériennes et les tuberculoses responsables de fièvre prolongée sont rarement révélatrices

[2], plus rarement les infections opportunistes parasitaires ou fongiques. Une liste substantielle de ces infections a été rapportée [20].

**-Les saignements** : secondaires à la thrombopénie [3], parfois des manifestations de purpura peuvent compléter le tableau [1].

### **C. manifestations particulières :**

**-manifestations vasculaires** : Un certain nombre de phénomènes auto-immuns ont été décrits dans la leucémie à tricholeucocytes, dont les plus fréquentes les vascularites de type leucocytoclastiques voire panartérite noueuse, ils peuvent se présenter sous forme de fièvre, éruptions cutanées, érythème noueux, ou parfois des infiltrats pulmonaires [1,18, 20]. Un cas de HCL manifester initialement par des symptômes vasculaires a été rapporté [21].

**-manifestations articulaires** : une douzaine de cas décrivent des manifestations articulaires à type de polyarthrite ou de polyarthralgies associées à une leucémie à tricholeucocytes [1]. Neuf observations rapportent des cas de polyarthrites bilatérales et symétriques [22,23,24], sept sont des polyarthrites séropositives pour les facteurs rhumatoïdes associées à des atteintes radiologiques érosives compatibles qui ont porté le diagnostic de PR selon les critères de l'ACR[1]. Les manifestations articulaires peuvent précéder la leucémie de nombreuses années et le lien entre les deux est difficile à affirmer.

**-manifestations osseuses** : les atteintes osseuses sont cliniquement rares, mais peuvent être détecté radiologiquement sous forme de lésions lytiques [25], la tête et/ou cou fémoral est un site particulier pour ces lésions [20].

**-infiltration d'organes** : très rares, s'expriment exceptionnellement sur le plan clinique. Un cas d'une femme atteinte de leucémie à tricholeucocytes avec localisation pulmonaire a été rapporté [26].

## **II. Biologique :**

### **A.Hémogramme :**

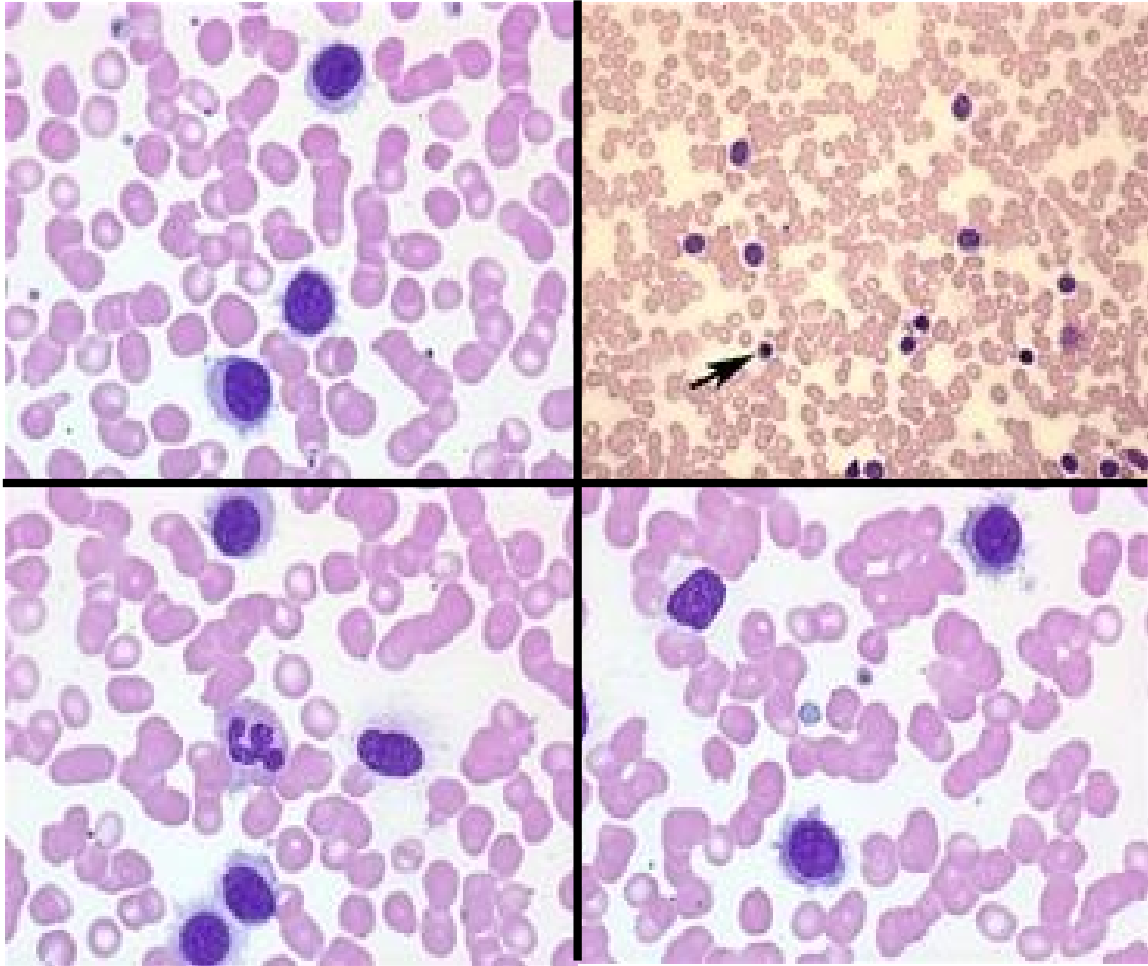
Peut montrer une pancytopénie, parfois une neutropénie, une thrombopénie ou une anémie discrètement macrocytaire. La présence d'une monocytopénie contraste avec l'analyse des automates qui identifient les tricholeucocytes comme des monocytes [2,3].

### **B.Examen morphologique et histologique :**

Le diagnostic de la leucémie à tricholeucocytes repose sur l'identification des tricholeucocytes dans le sang.

#### **1) Frottis sanguin :**

L'examen du frottis sanguin montre la présence de cellules tumorales chevelues, de grande taille avec un cytoplasme étendu, faiblement et irrégulièrement basophile avec de fines projections cytoplasmiques. Des inclusions cytoplasmiques « granulo-lamellaires » ayant l'aspect de bâtonnets discrètement basophiles à zone centrale claire sont parfois détectées. Le rapport nucléo-cytoplasmique 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 [3] (figure 2).



**Figure 2 : Aspects morphologiques de la leucémie à tricholeucocytes classique [27]**

## **2) Myélogramme et biopsie ostéomédullaire :**

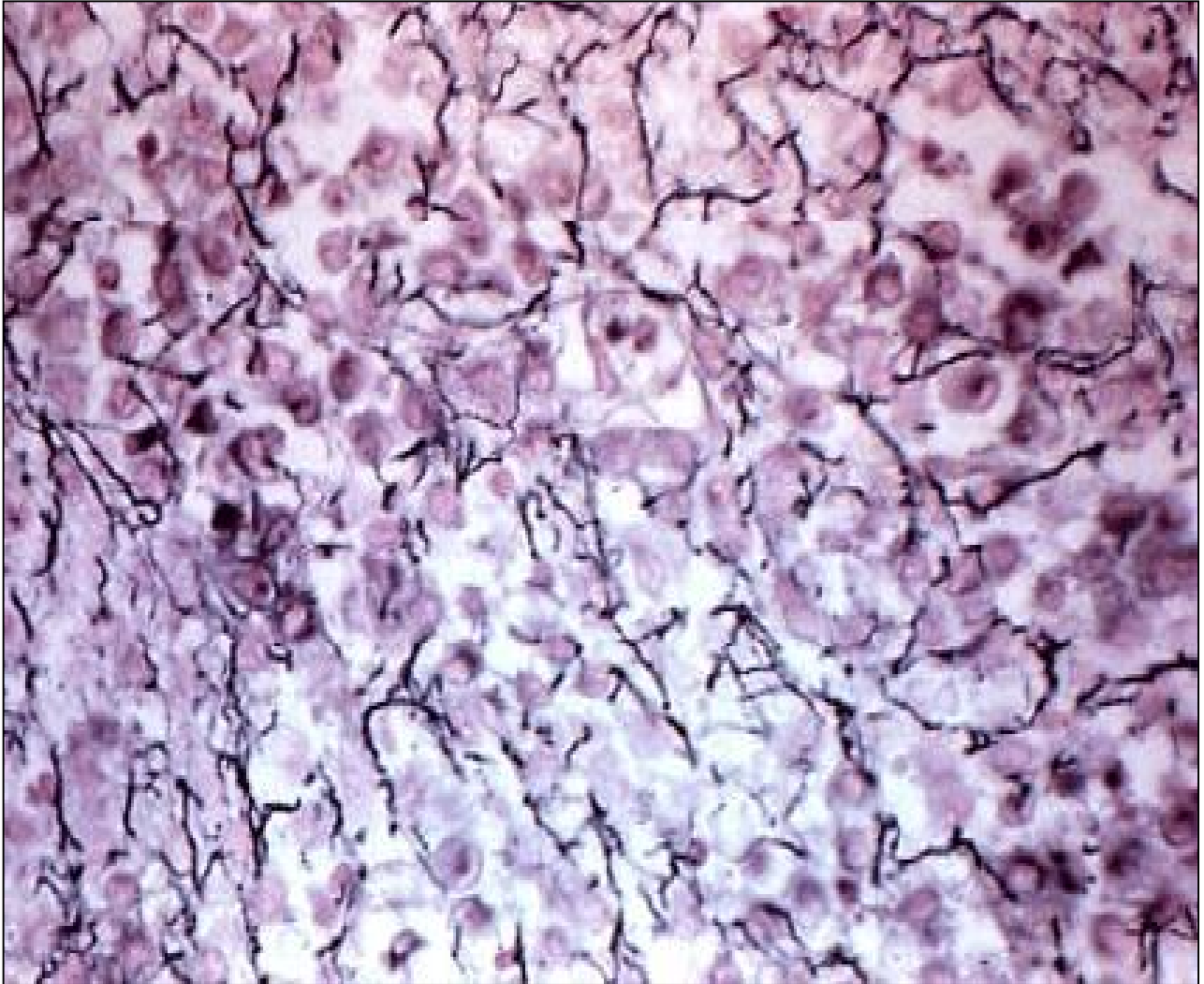
L'atteinte médullaire est constante. La présence d'une fibrose réticulinique (figure 3), secondaire aux dépôts de fibronectine synthétisée et excrétée par les cellules tumorales, n'est pas associée à la présence d'érythroblastes circulants et peut rendre l'aspiration médullaire difficile [2,17].

La biopsie médullaire peut être nécessaire dans certains cas pour affirmer le diagnostic. L'infiltration tumorale est plus ou moins importante avec des cellules tumorales identifiables sur coupe par leur forme nucléaire ovulaire 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 (figure 4). Outre l'infiltration tumorale, il existe aussi une augmentation des plasmocytes polyclonaux et des mastocytes. Les tricholeucocytes expriment l'iso-enzyme 5 de la phosphatase acide tartrate résistante (TRAP) avec une positivité granulaire cytoplasmique qui, bien que non complètement spécifique, reste cependant caractéristique de la LT [3]. Cette fibrose médullaire contraste avec une hématopoïèse extramédullaire absente ou peu importante.

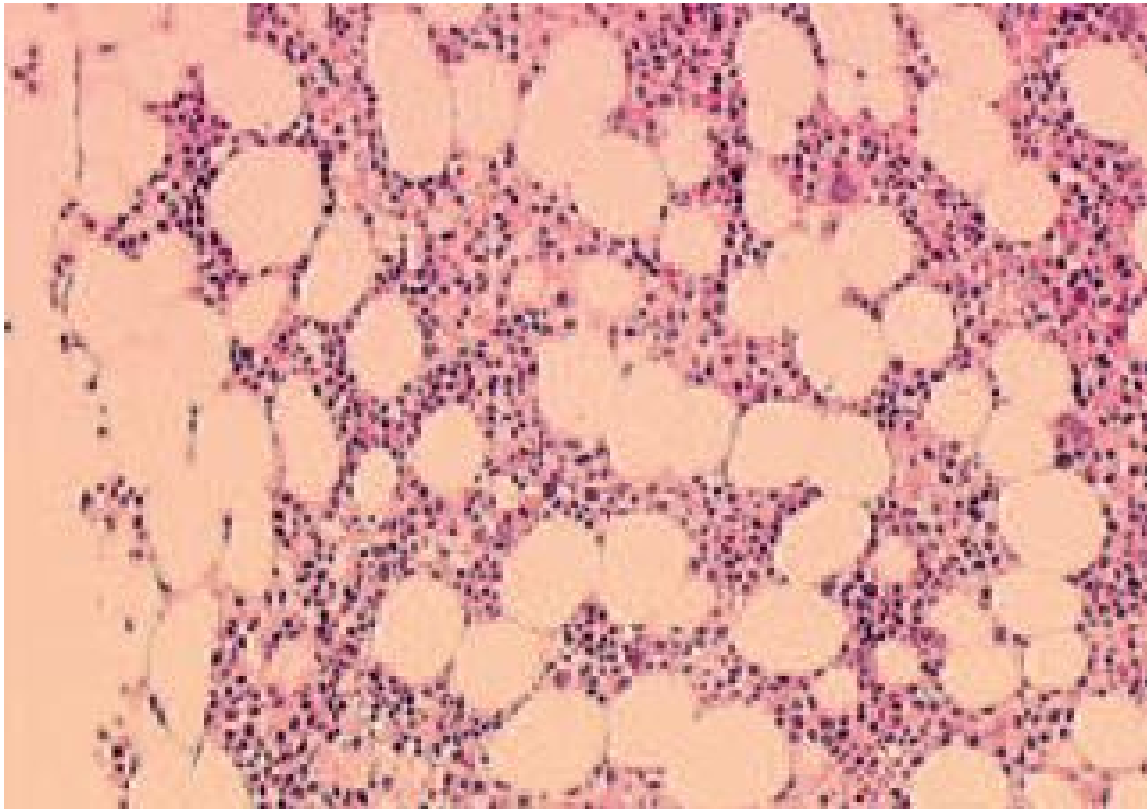
## **3) Histologie splénique :**

L'atteinte splénique est caractérisée par la présence d'une infiltration tumorale de la pulpe rouge avec effacement de la pulpe blanche et formation de pseudo-sinus spléniques avec élargissement des cordons pulpaux [28]. La splénectomie n'est cependant pas justifiée pour affirmer le diagnostic de HCL-C. Le homing splénique des cellules tumorales peut s'expliquer par les interactions de la vitronectine avec son récepteur  $\alpha V\beta 3$  [29].

L'atteinte ganglionnaire superficielle est rare, contrastant avec une atteinte ganglionnaire splénique relativement fréquente et une atteinte abdominale et rétropéritonéale identifiée chez quelques patients. C'est dans ces derniers cas que des atypies cytologiques sont observées associées à une évolution plus agressive [2,3].



**Figure 3 : infiltration médullaire par les tricholeucocytes, avec  
La présence d'une fibrose réticulinique.**



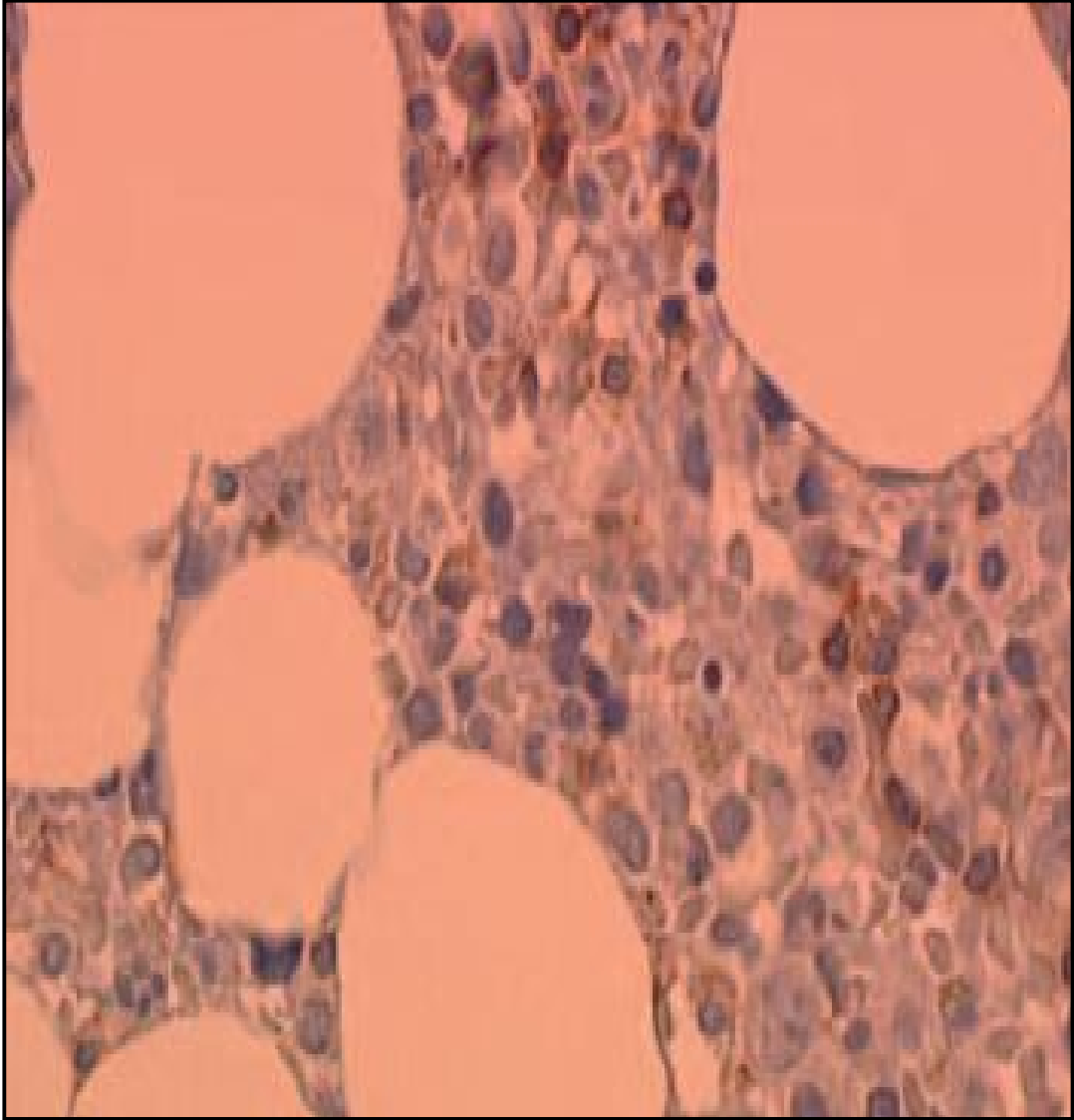
**Figure 4 : aspect histologique médullaire de la leucémie a tricholeucocytes (HCL)**

### **C.Immunophénotypage :**

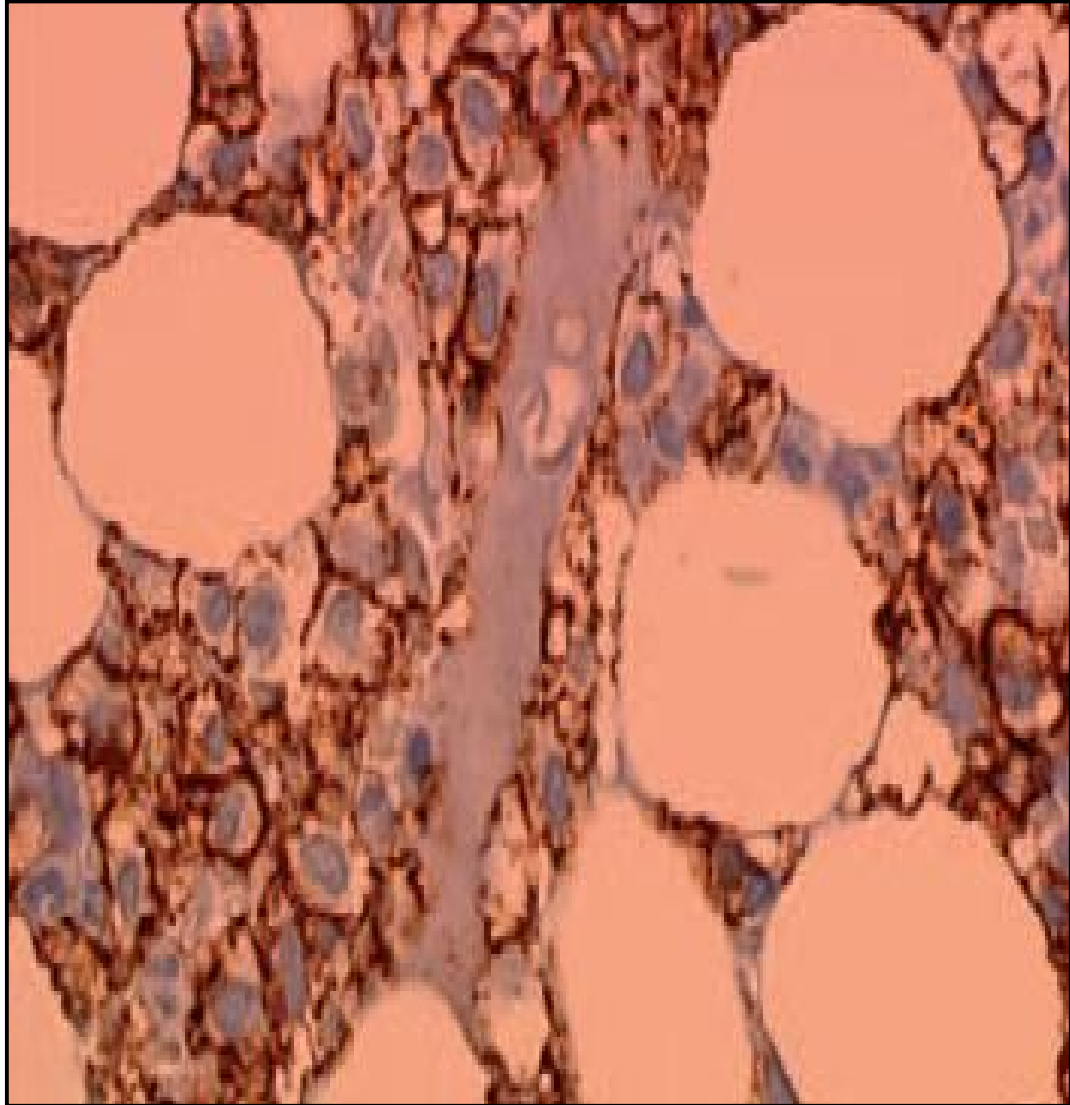
L'immunophénotypage est d'une aide considérable. Il est recommandé de travailler sur des cellules aussi fraîches que possible, en effet les tricholeucocytes sont rares et l'apoptose peut interférer sur la mise en évidence de ces cellules [8,30]. La faible cellularité des prélèvements constitue effectivement un inconvénient majeur d'où la nécessité d'étudier les tricholeucocytes au minimum en triple marquage. Le développement des cytofluoromètres et le multi marquage permettent de détecter de très faibles populations cellulaires de tricholeucocytes (jusqu'à 0.5% de tricholeucocytes) [8, 31,32].

La présence du récepteur pour le fragment Fc des IgG ( $\gamma$ FcR) a fait suggérer initialement une origine monocytoïde du tricholeucocyte [3].

Les tricholeucocytes sont des cellules B matures, exprimant fortement les immunoglobulines de surface (IgG3), CD19, CD20 (expression modérée à forte) (figure 5), CD22 (expression forte), FMC7 (qui identifie un épitope du complexe multimérique CD20). Mais, en revanche, n'expriment ni la molécule CD5 (figure 6) ni les molécules CD23 et CD24. L'expression protéique du CD27, un marqueur des cellules B mémoire, est négative. L'expression du CD79B, qui reconnaît un épitope de la chaîne  $\beta$  du récepteur du lymphocyte B est faible ou absente. L'expression du CD10 est positive dans 10 % des cas. L'expression du CD11c est très forte et celle du CD25 modérée à intense [3]. Les tricholeucocytes n'expriment pas BCL6, un marqueur du centre germinatif ni le CD38 [33].



**Figure 5 : expression du CD20 par les tricholeucocytes (immunohistochimie)**



**Figure 6 : absence d'expression du CD5 par les tricholeucocytes. (Immunohistochimie)**

Quatre marqueurs sont utiles pour identifier les tricholeucocytes : le CD103, le DBA44, le CD123 et l'annexine A1.

- Le CD103 est une  $\alpha E$ -intégrine liée de façon non covalente à l'intégrine  $\beta 7$ . Considérée comme spécifique de la HCL, son expression est néanmoins positive dans certains cas de lymphome splénique de la zone marginale (SMZL).

-Le DBA44, utilisé sur coupes en paraffine [2] ou sur cellules en suspension [32], est aussi exprimé dans environ 80 % des cas de SMZL.

-Le CD123 exprimé par les tricholeucocytes [35] reconnaissant la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL3.

-L'annexine A1, médiateur de l'action des glucocorticoïdes dans l'inflammation, a été impliquée dans le cycle cellulaire et la prolifération et pourrait être très spécifique de la HCL-C [36].

Un score immunologique, comme le score de Matutes utilisé dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), a été développé pour le diagnostic de HCL. Ce score est fondé sur l'expression de quatre marqueurs : CD103, CD11c, CD25 et HC2. Ce dernier, peu utilisé, est souvent remplacé par l'expression du CD123. Un point est attribué pour une expression positive et 0 point pour une expression négative. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des cas de HCL-C ont un score à 3 ou 4, contrairement à la HCL-V ou au SLVL où le score est habituellement de 0 ou 1 [2,37].

L'expression d'autres marqueurs a été observée, en particulier l'expression de TIA1 dans environ 50 % des cas (habituellement observée à la surface d'un sous-groupe de lymphocytes T cytotoxiques CD8 positifs) et du CD52 avec une forte intensité [37].

#### **D.Étude cytogénétique :**

Les études cytogénétique sont assez limitées en raison de la faible leucocytose et des difficultés des cellules tumorales à répondre aux différents mitogènes. Aucune anomalie clonale récurrente spécifique n'a été identifiée dans la HCL [17].

Dans une étude chez 36 patients, des métaphases évaluables sont obtenues chez 30 patients et des anomalies clonales présentes chez 20 patients (67 %) [38]. Les chromosomes les plus fréquemment impliqués sont les chromosomes 1, 2, 5, 6, 11, 19 et 20. Les délétions et les inversions sont plus fréquentes que les translocations. Les atteintes du chromosome 5 [3], observées dans 40 % des cas, sont des trisomies, inversions péricentriques ou des délétions interstitielles en 5q13.3. Des del(7) (q32) [39], del(17) (q25) [2,3], des t (11;20) (q13;q11) [40] ou des t (2;8) (p12;q24) [2,3] ont été aussi rapportées. L'existence d'une instabilité chromosomique constitutionnelle avec présence d'anomalies chromosomiques clonales ou non dans les fibroblastes cutanés des patients avec HCL a été aussi observée [17].

Les nouveaux outils, comparative genomic hybridization (CGH) array et comparative expressed sequence hybridization (CESH) sont susceptibles de détecter plus facilement des anomalies chromosomiques [41].

La CGH array réalisée chez 12 patients amis en évidence, dans la moitié des cas, des modifications chromosomiques non récurrents avec des gains en 1p32-36 (n=1), des pertes en 8q21.3 et des gains en 10p12 (n=1), des pertes en 11q14-q23(n=1), des gains en 6p22-p24, 7q32, 10p12, 16q22, 17q22 (n=1), des gains en 14q23-q24 et enfin des gains en 5q13-q31 (n=1)[2,17].

La CESH a montré aussi un profil typique des tricholeucocytes avec une diminution d'expression incluant les régions 3p24, 3p21, 3q13.3-q32, 4p16, 11q23, 14q22-q24, 15q21-q22, 15q24-q25, et une augmentation d'expression en 13q11 et Xq13-q21[2,17].

L'existence d'une instabilité chromosomique constitutionnelle avec présence d'anomalies chromosomiques clonales ou non dans les fibroblastes cutanés des patients avec LT a été aussi observée [42].

## **E. Biologie moléculaires et autres particularités biologiques :**

### **1. Gènes VH**

Les études de séquençage des gènes de la partie variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (VH) montrent l'existence d'un profil muté dans la plupart des cas. Ces données laissent suggérer que le tricholeucocyte dérive d'une cellule qui a transité par le centre germinatif. Les études initiales réalisées chez un nombre limité de patients ont montré dans tous les cas la présence d'un profil muté [17]. Cependant, les études ultérieures ont montré des résultats plus nuancés [43-45]. L'étude suédoise, réalisée chez 32 patients, a mis en évidence l'existence d'un profil muté dans 27 cas (84%) et d'un profil non muté dans 5 cas (16%), dont une absence totale de mutations dans quatre cas [46]. Le profil non muté s'associe à une absence d'efficacité de la cladribine, une leucocytose élevée, une rate > 10 cm, des mutations de TP53 et à un mauvais pronostic. L'utilisation du VH3 est plus fréquente dans la HCL-C comparée à la HCL-V (57 % vs 23 %) et celle du VH4 plus fréquente dans la HCL-V (64 % vs 25 %). L'utilisation du VH4-34 est associée à : un profil non muté ; une leucocytose élevée > 5 x 10<sup>9</sup>/L (93 % vs 40 % chez les patients n'utilisant pas VH4-34) ; une absence de réponse à la cladribine : absence de RC (0 % vs 29 % dans le groupe

VH4-34-) et réduction de la réponse hématologique complète (RHC) (15 % vs 63 %) ; une diminution de la survie globale (8,63 ans vs 26,22 ans dans le groupe VH4-34-) [3]. Enfin, l'utilisation préférentielle de V<sub>H</sub> 3-30 (observée chez les patients atteints de lymphome folliculaire mais dans aucun autre SLPC) peut faire suggérer le rôle d'une sélection antigénique dans le développement de cette hémopathie. L'utilisation préférentielle de V3-23, V3-33, V3-07 et V4-39 peut aussi faire suggérer l'origine marginale des tricholoceucytes [47].

## **2. Expression de l' « activation induced cytidine deaminase »**

*L'activation induced cytidine deaminase* (AID) joue un rôle clé dans le processus de mutation isotypique (CI) du lymphocyte B normal. Chez les patients avec une LT, l'expression d'AID, mise en évidence par *polymerase chain reaction* (PCR) (30 cycles d'amplification), a été détectée même chez les patients avec un profil non muté. Elle est aussi fonctionnelle, les études de séquençage n'ayant pas permis de montrer la présence de mutations [44].

## **3. Cycline D1**

Une expression de cycline D1 (acide ribonucléique [ARN] messenger et protéine) est caractéristique de la LT. Cette expression est indépendante de la présence d'une translocation. Les mécanismes exacts aboutissant à cette expression n'ont toujours pas été élucidés [17].

## **4. Télomérase**

La télomérase est une enzyme impliquée dans la régulation du nombre de divisions cellulaires. Elle ajoute aux extrémités des chromosomes des séquences télomériques. La longueur des télomères diminue ainsi de 50 à 200 nucléotides à chaque division cellulaire. Une étude récente chez 15 patients avec une LT a

montré une augmentation plus marquée de l'activité télomérase comparée à celle observée chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou une leucémie à cellules du manteau (LCM). L'augmentation de cette activité au cours du temps pourrait être un marqueur de progression de l'hémopathie [17].

# **FORMES CLINIQUES**

---

Il est habituel d'identifier trois formes de HCL, la leucémie à tricholeucocytes dans sa forme classique (HCL-C) qu'on a décrit, la forme variante de leucémie à tricholeucocytes (HCL-V), et enfin la forme japonaise de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-JV).

## **I. Leucémie a tricholeucocytes variante :**

Décrite par Cawley [6], la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (LT-v) est rare. (60 à 75 nouveaux cas/an aux États-Unis, 10 à 20 % de l'ensemble des HCL [11] reconnue comme une entité provisoire dans la dernière classification WHO [12]. L'âge médian est plus élevé que dans la HCL-C avec une médiane d'âge de 71 ans dans une série de 52 patients avec une HCL-V [3].

### **1. Clinique :**

Les manifestations initiales les plus fréquentes sont : la splénomégalie qui est présente dans 85 % des cas, une hépatomégalie dans 19 % des cas et des adénopathies superficielles dans 15 % des cas. L'anémie et la thrombopénie sont observées dans 29 % et 43 % des cas. La leucocytose est souvent augmentée ; 10% des patients ont un chiffre normal de leucocytes. La monocytopénie et la neutropénie sont souvent absentes. Les principales caractéristiques de la maladie sont résumées dans le (Tableau 1) [48].

**Tableau1 : Caractéristiques cliniques et biologiques à propos de 52 patients atteints de HCL-variante selon [48].**

Caractéristique	Pourcentage
Splénomégalie	<b>44 (85%)</b>
Hépatomégalie	<b>10 (19%)</b>
Adénopathies	<b>8 (15%)</b>
GB(median, fourchette)	<b>34 X 10<sup>9</sup>/l (4–346)</b>
anémie ( $\square$ 10 g/dl)	<b>13/44 (29%)</b>
Thrombocytopénie( $\square$ 100x 10 <sup>9</sup> /l)	<b>19/44 (43%)</b>
Monocytes(x 10 <sup>9</sup> /l) (median)	<b>0.2–2.5 (0.5–7%)</b>

## **2. Morphologie et histologie :**

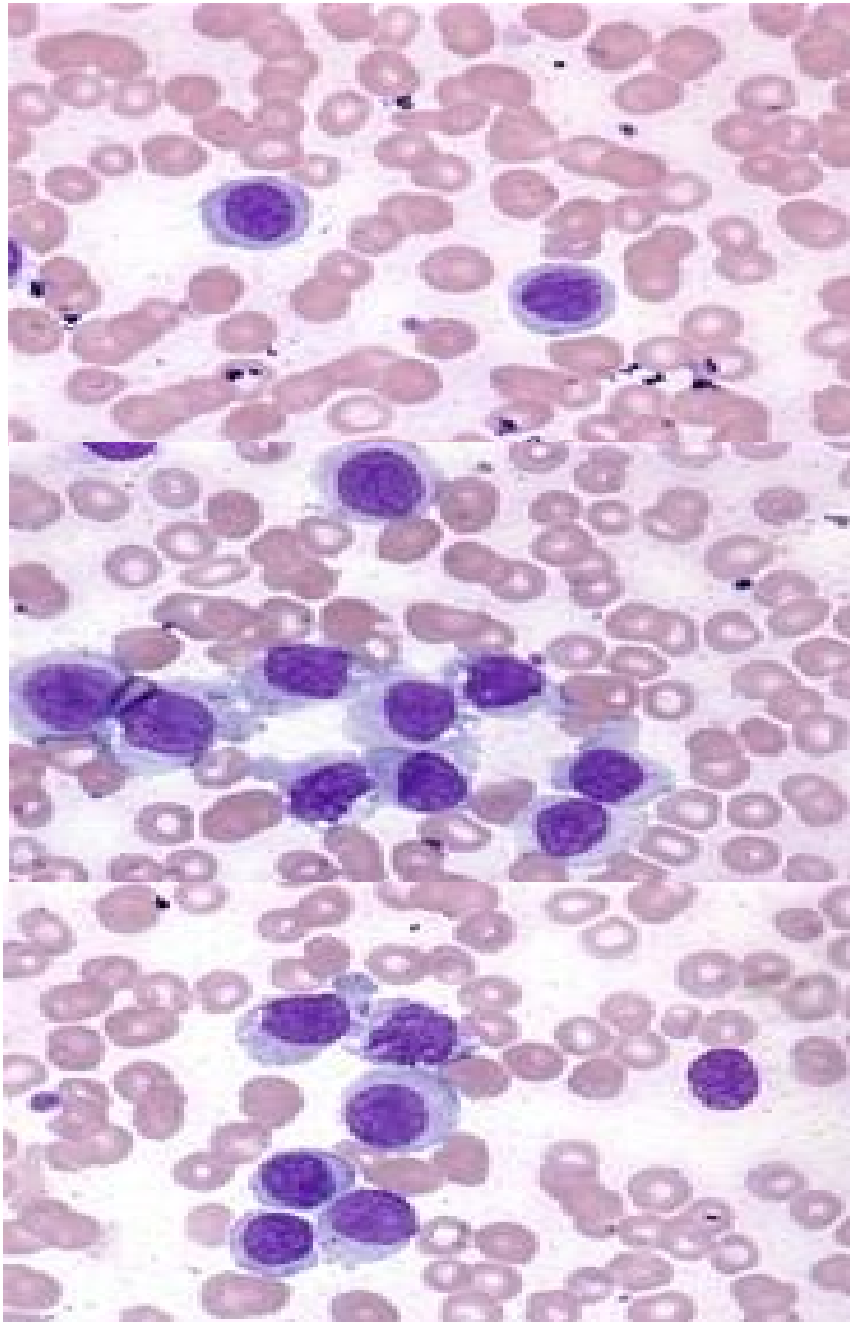
Sur le plan morphologique les cellules ont une taille intermédiaire à grande, un noyau régulier avec un nucléole unique et proéminent, une chromatine relativement condensée semblable à celle de prolymphocytes, et un cytoplasme plus ou moins abondant avec des projections (figure 7) [48].L'activité TRAP est absente, et L'aspiration médullaire est facile [14].

Sur le plan histologique, l'infiltration médullaire est variable, dans 75% des cas elle est interstitielle avec quelques cellules dispersé dans les sinusoides, elle est mixte (interstitielle et nodulaire) dans 10 % des cas. Il existe, comme dans la HCL-C et certaines formes rares de SMZL [49], une infiltration de la pulpe rouge splénique associée à une pulpe blanche réduite ou même absente. La présence de cellules tumorales dans les sinusoides est souvent détectée (figure8).

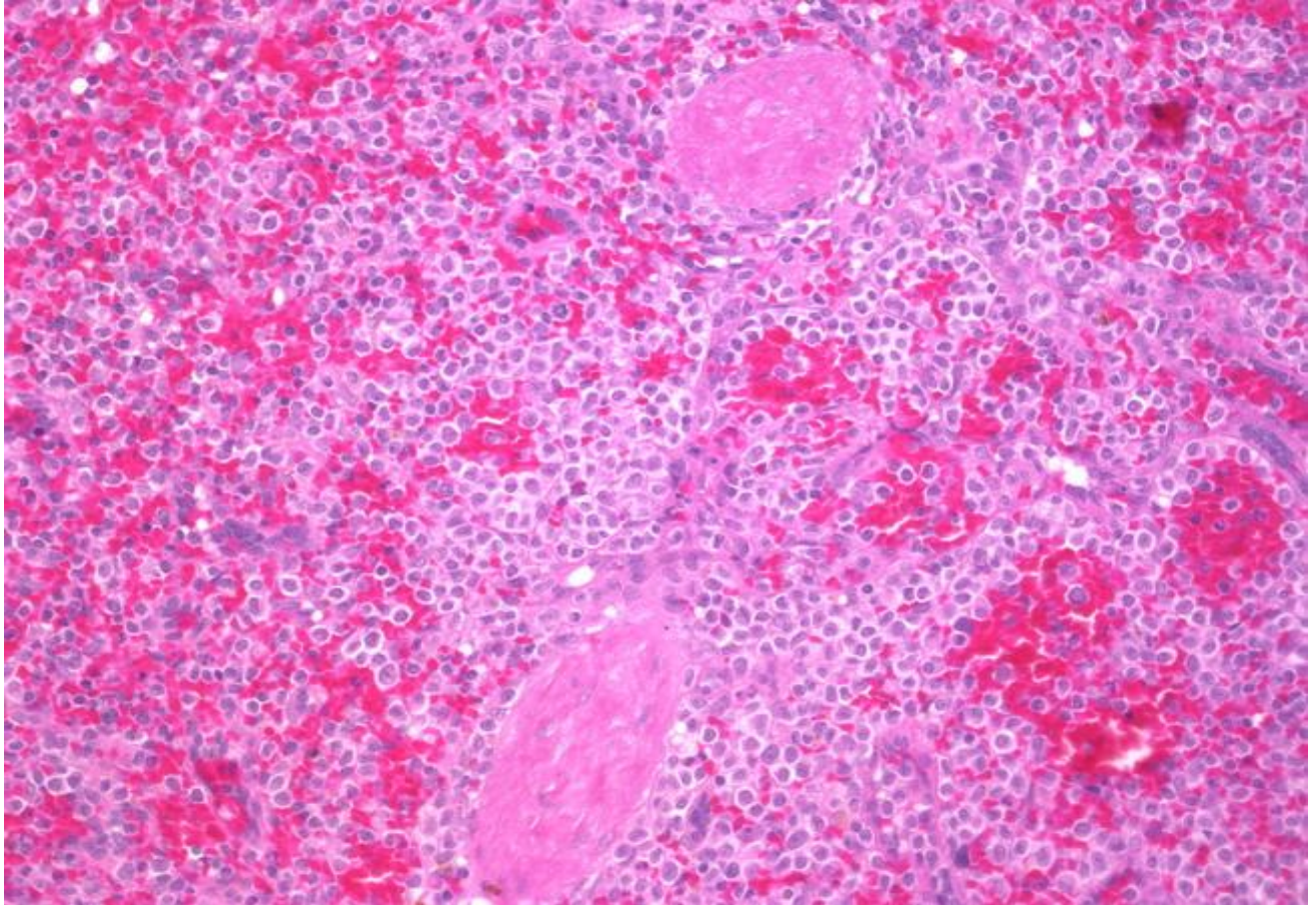
Ces aspects morphologiques spléniques très particuliers font de la HCL-V une véritable entité [3].

### **3. Immunophénotypage :**

Dans HCL-v Les cellules tumorales expriment fortement les immunoglobulines de surface (plus souvent IgG et lambda). L'expression du CD11c est forte et celle du CD103 est observée dans environ deux tiers des cas. Il n'existe pas d'expression du CD25 (mais la chaîne du récepteur de l'IL2 est exprimée) [2,3]. L'expression du CD10, CD23, CD24 sont négative, et celle du CD123 est habituellement négative. Contrairement à la forme typique l'immunophénotypage des cellules de la forme variante est généralement négativité pour l'annexine A1 (ANXA1). Et le score immunologique est de 0 ou 1[11].



**Figure 7 : Aspect morphologique de la forme variante (HCL-V)**



**Figure 8 :** Section splénique dans un cas de HCL-variante montrant l'infiltration de la pulpe rouge avec des cellules dans les sinusôïdes.

#### **4. Etude cytogénétique :**

Le chromosome 5 est rarement impliqué dans la forme variante, et peu d'anomalies récurrentes et systématisées ont été identifiées. Seul un cas de HCL-V a montré une anomalie 5q impliquant le point d'arrêt 5q13. Dans une étude réalisée par Brito-Babapulle et al. Deux des six cas avec HCL-V avait des anomalies du chromosome 17p [11].

#### **5. Biologie moléculaire :**

Dans une étude réalisée chez 12 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes variante, une délétion monoallélique ou une perte monosémique de l'allèle P53 chez les 12 patients a été rapporté. Une autre publication rapportée par Arons et al. a montré que le VH4-34, le gène VH le plus commun utilisé dans HCL-V, avaient une homologie très élevée à la séquence de la lignée germinale, et qu'il a été associée à des symptômes caractéristiques de HCL-V, tels que l'âge avancé, une leucocytose très élevée, une mauvaise réponse à 2-CdA thérapie, et une survie plus courte [11].

## **II. La forme japonaise de leucémie a tricholeucocytes :**

Alors que les formes classiques ou variantes de la leucémie a tricholeucocytes sont rares au Japon, une autre variante distincte de HCl connu comme HCl-japonaise variante (HCl-JV) a été identifiée dans ce pays [11].

HCl-JV a été proposé comme un sous-type provisoire de HCl par Katayama et al. Dans une revue de la littérature concernant 36 patients japonais diagnostiqués comme HCL atypique [7]. Par la suite, Machii et AL. Ont rapporté une série de 29 patients japonais présentant des symptômes similaires, et encore défini ce sous-type de HCl [11].

HCl-JV est plus fréquente chez les femmes. Les patients atteints présentent souvent une splénomégalie sans adénopathies périphériques. Contrairement a la forme typique, et comme dans HCL-V on note la présence d'une hyperloeuocytose, avec une aspiration médullaire facile [3,11].

Sur le plan morphologique les cellules ont un cytoplasme abondant pâle avec des microvillosités longues, un noyau arrondi hyperchromatique, avec nucléoles discrets, et rarement des ribosomes lamellaires complexes. L'activité TRAP est négative dans plus de la moitié des cas. Histologiquement, l'infiltration médullaire est interstitielle, avec une infiltration de la pulpe rouge splénique.

Cependant dans la forme japonaise comme dans la forme variante l'immunophénotypage des cellules leucémiques CD11c positive. CD24 est toujours négative, CD25 et CD103 sont généralement négatives. Les cellules leucémiques sont également CD10 négative [11].

Cette forme de leucémie ressemble à la HCL-V mais s'en distingue néanmoins par son évolution habituellement plus indolente [2].

**Tableau 2 : Différences morphologiques, immunologiques et moléculaires entre les différentes formes de la leucémie à tricholeucocytes.**

Caractéristiques	HCL-C	HCL-V	HCL-JV
Âge moyen (années)	55	70	60
Leucocytes	Bas	Élevés	Élevés
Villosités	<i>Villosités inégalement réparties</i>	<i>Villosités inégalement Réparties</i>	<i>Villosités inégalement réparties</i>
Noyau	<i>Ovale, indenté, bilobé</i>	<i>Arrondi, parfois bilobé</i>	<i>Arrondi</i>
Nucléole	<i>Peu visible</i>	<i>Proéminent</i>	<i>Non visible</i>
Histologie moelle osseuse	<i>Infiltration sinusoidale</i>	<i>Infiltration interstitielle et sinusoidale</i>	<i>Infiltration sinusoidale</i>
Histologie rate	<i>Infiltration de la pulpe rouge</i>	<i>Infiltration de la pulpe Rouge</i>	<i>Infiltration de la pulpe Rouge</i>
Activité TRAP	<i>Positive</i>	<i>Négative</i>	<i>Absente/faible</i>
Annexine A1	<i>Positive</i>	<i>Négative</i>	<i>NR</i>
Immunophénotype des cellules	<i>CD11c+, CD25+, CD103+, HC2+, CD123+, CD10 -/+</i>	<i>CD11c+/-, CD25-, CD103+, HC2-, CD123-, CD10 +/-</i>	<i>CD11c+, CD25-, CD10-</i>
Surface Ig	<i>sIgM</i>	<i>SIgG</i>	<i>sIgG</i>
Chaînes légères	<i>K = X</i>	<i>K &lt; X</i>	<i>K &gt; X</i>
Profil /GHV	<i>Très souvent muté</i>	<i>Souvent muté</i>	<i>Majoritairement muté</i>
Expression VH4-34	<i>Majoritairement négative</i>	<i>Majoritairement positive</i>	<i>NR</i>

# **DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**

---

## **I. Lymphome splénique à lymphocytes villeux :**

Le lymphome splénique à lymphocytes villeux, ou SLVL, entre dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. Considérée actuellement comme une variante du lymphome splénique de la zone marginal, dont la définition est purement cytologique au niveau de l'envahissement sanguin [50].

Cliniquement il n'y a pas de prédominance de sexe, La majorité des patients et comme dans l'HCL-V présentent une splénomégalie, habituellement sans adénopathie périphérique ni hépatomégalie, il s'y associe parfois une thrombocytopénie ou une anémie auto-immune avec une hyperleucocytose [11,50].

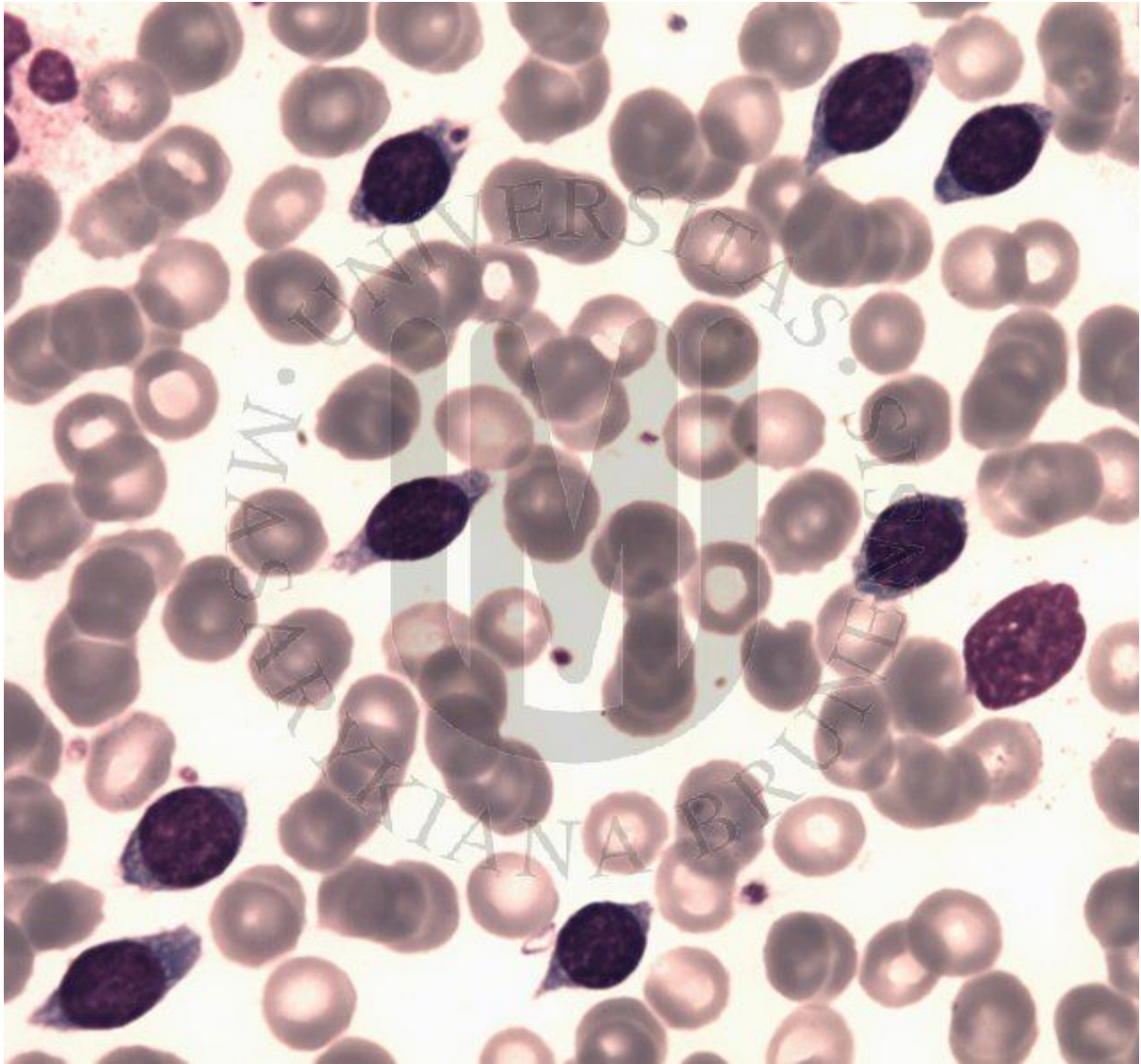
Dans les cas habituels, les cellules villeuses sont légèrement plus grandes qu'un lymphocyte, la chromatine est dense ou mottée et, dans environ la moitié des cas, un nucléole souvent peu volumineux est observé chez 50% des patients [11]. Le cytoplasme de la cellule est irrégulier et présente des villosités, dont la répartition polaire est très caractéristique (figure 9). L'aspect de ces cellules est au mieux observé sur des frottis sanguins d'excellente qualité, colorés de façon standardisée, et en évitant les artefacts de séchage des lames par agitation. Les aspects morphologiques des cellules lymphoïdes villeuses anormales peuvent varier d'un patient à un autre. Certaines cellules, par exemple, peuvent être de plus grande taille, ailleurs les villosités sont moins marquées mais dans tous les cas, l'aspect cytologique est très différent de celui observé dans les leucémies à tricholeucocytes ou une leucémie à prolymphocytes [50].

En outre, l'aspiration de la moelle osseuse est généralement facile dans SMZL /SLVL.L'examen histologique ne montre pas d'espacement entre les cellules, avec un envahissement essentiellement nodulaire et / ou intra sinusoïdal. L'histologie splénique montre élargissement de la zone marginale au niveau de la pulpe blanche avec un motif typique bi phasique de l'infiltration (figure 10) [11,48].

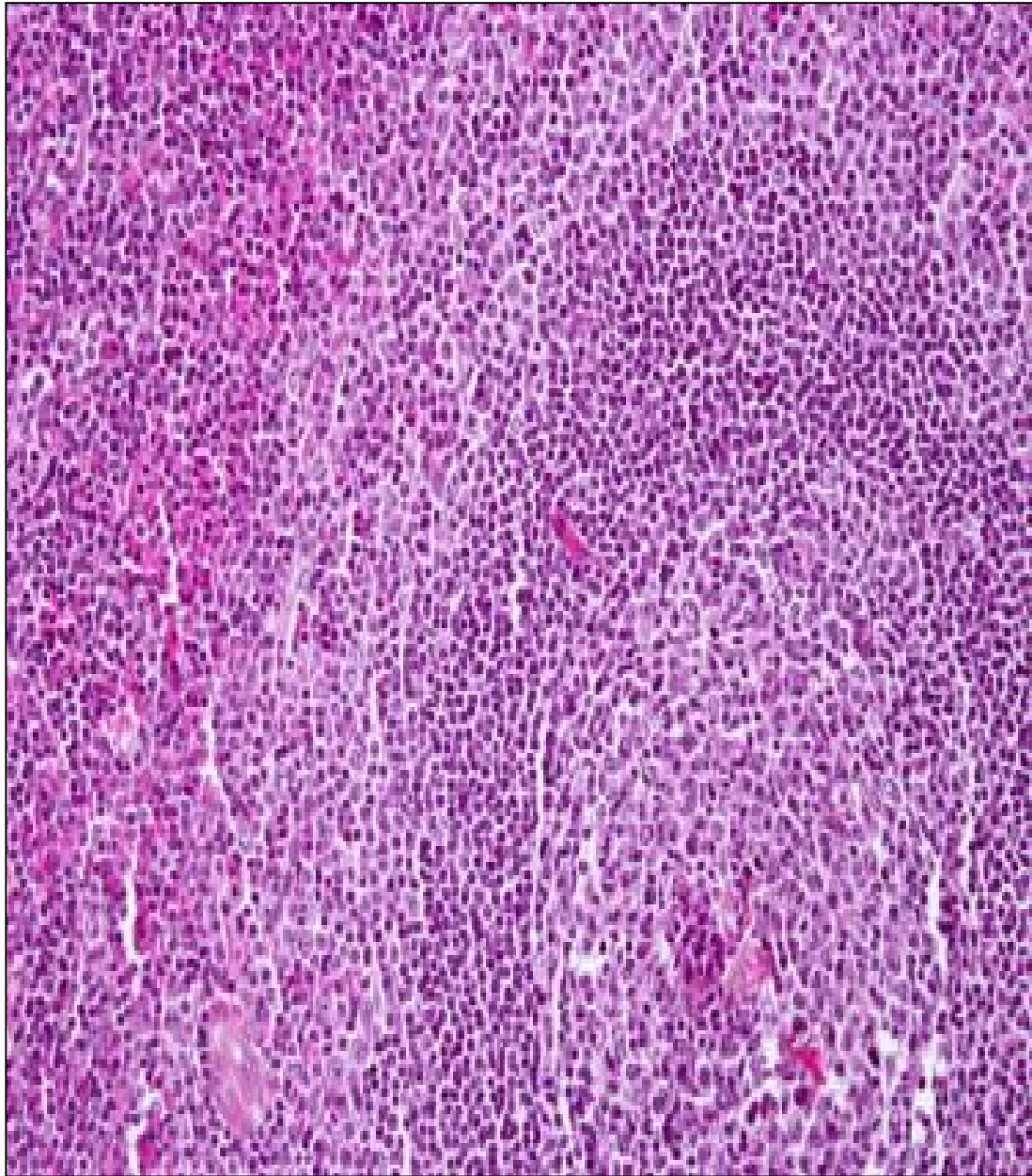
L'étude phénotypique par cytométrie en flux montre la présence d'une population B monoclonale exprimant IgM+D ou IgM seul, parfois IgG+, IgD+. Les cellules leucémiques expriment fortement le CD79b. CD19, CD20, CD22 sont positives. CD10 et CD23 sont le plus souvent positives. L'expression du CD11c est positive dans plus de 50% des cas, CD25 dans 25% des cas et CD103 dans moins de 10%des cas, alors que celle du CD123 est négative. Le score immunologique de matutes est compris entre 0 et 2 [11,50].

Plusieurs études ont montré une hétérogénéité des anomalies caryotypiques. Dont les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes sont la trisomie 3 complète ou partielle (85 % des cas), la trisomie 18, une délétion ou une translocation du bras long du chromosome 7, et réarrangement chromosome 1[2,50].

En raison des confrontations des données clinico-biologiques, un examen histopathologique minutieux et une étude immunohistochimique et un immuno-phénotypage, peuvent être suffisants pour établir un diagnostic correct de SLVL/SMZL.



**Figure 9 :** Lymphocytes vilieux à noyau présentant une chromatine mottée. La répartition polaire des villosités est très caractéristique.



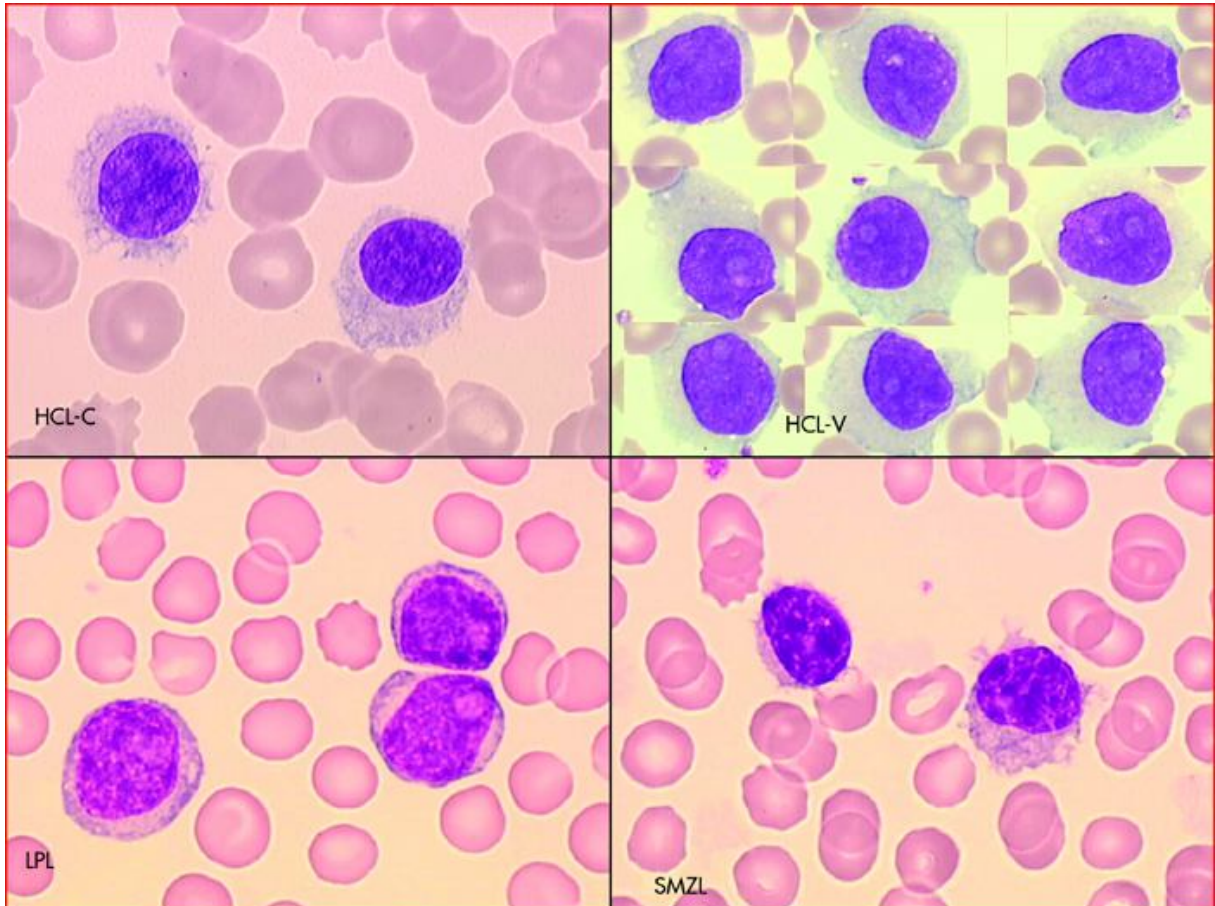
**Figure 10 : Lymphome splénique de la zone marginale avec aspect caractéristique bi phasique.**

## **II. Leucémie a prolymphocytes B :**

La leucémie prolymphocytaire B ou LPL-B, est une maladie très rare, représentant moins de 1% des hémopathies lymphoïdes matures B. elle survient en général après l'âge de 50 ans, sans prédominance du sexe. Cliniquement elle se présente avec une altération de l'état général, une splénomégalie et une hyperleucocytose le plus souvent majeure, associé à une anémie et/ou une thrombopénie. Elle est définie par la présence des prolymphocytes B dans le sang, la moelle osseuse et la rate [51].

Les prolymphocytes sont les cellules prédominantes sur les frottis de sang périphérique (> 55 %) [51]. morphologiquement ils sont caractérisés par leur grande taille, par un noyau arrondi, possédant un volumineux nucléole bien visible. La chromatine nucléaire est assez dense, le cytoplasme modérément basophile, il apparait bleu pâle et généralement dépourvu de granulations, le rapport nucléocytoplasmique bas [52]. L'envahissement médullaire par les cellules leucémiques est diffus. Avec une infiltration splénique de la pulpe blanche et rouge [2].

Les cellules leucémiques expriment fortement les antigènes de surface (IgM associé ou non à l'IgD), les marqueurs CD19, CD20, CD22 et CD79b sont positifs. CD5 et CD23 positifs dans 30% des cas [50]. Le CD25 est souvent observée avec présence de faible affinité du récepteur pour IL-2 [51]. Le CD103 est généralement absent ainsi que l'HC2. Comme dans la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes. Le score immunologique de matutes est compris entre 0 et 2. Des anomalies cytogénétiques ont été rapportés dont la trisomie 3 et 12, avec translocation t(11;14) et t(6;12) [2].



**Figure 11 :** Aspects morphologiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques.

**Tableau 3 : Caracteristiques permettant de différencier les principaux syndromes lymphoprolifératifs chroniques.**

		HCL-C	HCL-V	HCL-jv	LPL-B	LSZM/LSLV
<b>Morphologie</b>	<b>Noyau</b>	Ovale, indenté, bilobé	Arrondi parfois bilobé	Arrondi	Arrondi	Ovale ,ou arrondi
	<b>Nucléole</b>	Peu visible	proéminent	Non visible	Volumineux bien visible	Peu visible
<b>Histologie</b>	<b>Rate</b>	Pulpe rouge	Pulpe rouge	Pulpe rouge	Pulpe rouge et blanche	Zone marginale
	<b>Moelle osseuse</b>	interstitiel	Interstitiel	Intra sinusoidal	Diffus	Intra sinusoidal
<b>Immunophénotype</b>	<b>CD 11</b>	+++	+++	+	+	++
	<b>CD 25</b>	+++	-	-	+	+
	<b>CD 103</b>	+++	++	-	-	+
	<b>HC 2</b>	+++	-		-	-
	<b>CD 24</b>	++	++	-	+++	+++
	<b>CD 79</b>	++	++		+++	+++
	<b>Score LT</b>	3-4	0-2	0-2	0-2	0-2
<b>Anomalies cytogénétiques</b>		Chromosome 5	Non déterminées		T(11,14), T(6,12) +3,+12	Chromosome 3, 18

# **TRAITEMENT**

---

## **I Moyens thérapeutiques :**

Actuellement, la thérapeutique proposée est essentiellement médicamenteuse puisque la splénectomie, est désormais réservée à des cas particuliers, Les molécules utilisées sont les analogues des purines (pentostatine et cladribine) et l'interféron alpha (IFN alpha) et les anticorps monoclonaux. Leur efficacité est jugée sur des critères cliniques et biologiques (tableau 4) [3, 11,53].

### **1. Splénectomie :**

Pendant de nombreuses années la splénectomie a été le traitement de référence de la leucémie à tricholeucocytes [17]. Dans une série concernant 63 patients traités en première intention par splénectomie, une rémission sanguine a été observée dans 42% des cas et une réponse partielle ou un échec dans respectivement 58%et 14% des cas.

L'effet de la splénectomie sur la normalisation des paramètres hématologiques est transitoire, des rechutes surviennent dans environ la moitié des cas, dans les cinq ans suivant la splénectomie, sous une forme leucémique ou aggravation de la pancytopénie [3,17].

L'apparition de nouvelles thérapeutiques efficaces dans la leucémie à tricholeucocytes ont réduit considérablement son intérêt [54].

### **2. Interféron :**

Les interférons (IFN) ont été introduits en thérapeutique en 1984[3]. Ils ont transformé le pronostic de cette hémopathie, mais la plus grande efficacité des analogues de purines ont réduit les indications de première ligne des IFN [17].

Les interférons sont un groupe hétérogène de glycoprotéines produites par les cellules humaines, en réponse à divers stimuli. L'expression de l'activité biologique par l'IFN nécessite une liaison à des récepteurs de surface cellulaire. Ils jouent un rôle important dans les défenses de l'hôte contre les micro-organismes divers ainsi que contre les cellules tumorales. L'IFN- $\alpha$  est la classe principale des interférons qui a été utilisé dans HCL. IFN- $\alpha$ -2A (Roféron-A) et l'IFN- $\alpha$ -2b (Intron-A) sont produites par la technologie de recombinaison de l'ADN et ont été approuvés par la FDA pour une utilisation dans les HCL en 1986. Les deux interférons ne diffèrent que par un seul acide aminé et ils ont démontré une efficacité similaire dans l' HCL [55].

Les indications actuelles des INF sont limités, la durée du traitement est habituellement de 12 mois, a la dose de 3 millions d'unités en sous cutané 3 fois par semaine. Ce schéma permet la correction de la thrombopénie en 2 mois, l'anémie en 4 mois et la neutropénie en 4 à 6 mois [3].

Les syndromes pseudogrippaux, asthénie, hépatite, états dépressifs, troubles psychiatriques sont des effets indésirables observés chez les patients traités par les INF [3,11].

**Tableau 4 : Critères cliniques et biologiques *déterminant une réponse complète et partielle.* [53]**

Réponse complète (RC)	Réponse partielle (RP)
Hémoglobine > 12 g/dL	
Plaquettes > 100 × 10 <sup>9</sup> /L	
Polynucléaires neutrophiles > 1,5 × 10 <sup>9</sup> /L	
Absence de tricholeucocytes circulants	
Absence de tricholeucocytes dans la moelle osseuse	Réduction d'au moins 50 % du taux de tricholeucocytes initial dans la moelle osseuse
Pas de splénomégalie ni d'adénopathie (ganglions lymphatiques normaux)	Réduction d'au moins 50 % de la taille de la rate et des ganglions lymphatiques

### 3. Les Analogues de purines :

Les analogues des purines (PNA) sont actuellement les traitements de référence de la leucémie à tricholeucocytes, ils font appel à la pentostatine (déoxycoformycine : DCF) ou la cladribine (2-chlorodéoxyadénosine : 2-CdA) [2,3], la fludarabine étant peu efficace [55]. La pentostatine et la cladribine sont des analogues de l'adénosine, créant artificiellement les effets d'un déficit en adénosine désaminase et provoquant une lymphopénie. Le premier est un inhibiteur de l'adénosine désaminase et le second un analogue purique insensible à l'action de cette enzyme [53].

#### ➤ La Pentostatine (CDF) :

La Désoxycoformycine (NIPENT) est utilisée après évaluation de la fonction rénale, à la dose de 4 mg/m<sup>2</sup> par voie IV tous les 14 jours jusqu'à obtention d'une réponse complète maximale, avec une fois la réponse obtenue deux cures supplémentaires [3], sans dépasser un maximum de huit à dix cycles [17].

Avec ce schéma la réponse est obtenue rapidement, avec une amélioration des paramètres hématologiques sanguins en 15 jours et l'obtention d'une réponse complète en 2 à 6 mois. Malgré des réponses cliniques prolongées, les études moléculaires confirment la persistance de cellules tumorales résiduelles [2,56,57].

Des effets secondaires fréquents sont observés chez les patients traités par pentostatine, avec myélosuppression de grade 4, la fièvre, les infections sévères, les troubles digestifs, hépatiques et /ou neurologiques [57]. L'effet myélosuppressif se caractérise par une réduction du nombre de cellules lymphoïdes CD4+ transitoire avec un retour en 2 ans aux valeurs normales [58].

Une des études initiales réalisée chez 27 patients a montré une RC prolongée (médiane : 228 jours) dans 59 % des cas, une rémission partielle dans 37 % des cas et 1 échec thérapeutique chez un seul patient [3]. Des résultats similaires sont observés dans de nombreuses autres études, avec des RC estimées globalement à environ 80 % [59]. Une seule étude a permis de comparer chez 356 patients un traitement par IFN (176 patients) ou pentostatine (180 patients). Une RC est observée dans 11 % des cas dans le groupe IFN contre 76 % dans le groupe pentostatine. Néanmoins, aucune différence en termes de survie n'est observée entre les deux groupes [60]

#### ➤ **La Cladribine :**

La cladribine (2-CdA) est un analogue purique insensible à l'action de l'adénosine désaminase. Elle a été introduite initialement chez deux patients à la dose de 0,1 mg/kg/jour en perfusion continue pendant 7 jours avec une RC obtenue chez l'un d'entre eux pendant plus d'un an [17]. De nombreuses études ont confirmé ces excellents résultats [61], avec maintenant un recul important

[62,63]. Les traitements discontinus avec perfusion de deux heures pendant 5 jours ou trois heures une fois par semaine pendant 6 semaines, ont donné des résultats similaires [3]. La voie sous cutanée avec des doses de 0,14 mg/kg/jour pendant 5 jours est actuellement utilisée, permettant des traitements ambulatoires.

Les effets secondaires sont dominés par le risque de neutropénie et d'immunodépression. Chez 349 patients traités par cladribine, 71 % ont présenté une neutropénie sévère de grade 4, avec un chiffre de polynucléaires neutrophiles inférieure à  $0,5 \times 10^9/L$ , et 42 % une fièvre avec une infection documentée dans 13 % des cas. L'introduction conjointe de filgrastim n'a pas réduit le risque infectieux [2,64]. L'effet immunosupresseur se traduit par une diminution du nombre des lymphocytes CD4, en particulier des cellules naïves CD4+CD45RA+ [65], pouvant persister pendant plus de 1 an. Malgré une diminution initiale des cellules sanguines CD20 et CD8 (entraînant une augmentation transitoire du rapport CD4 /CD8), une augmentation des cellules CD8 apparaît environ 3 mois après le début du traitement. La normalisation des cellules CD20 et CD4 est plus tardive (1 à 2 ans) et, de ce fait, le rapport CD4/CD8 reste inférieur à 1 de façon prolongée [3,53]. Des infections opportunistes ont été rapportées en relation probablement avec le traitement [64]. Les autres effets secondaires sont des hyperéosinophilies régressives une semaine après l'arrêt du traitement et des syndromes myélodysplasiques [2, 66,67].

Si la réponse complète sanguine et médullaire est obtenue dans la plupart des cas, les études moléculaires montrent malgré un examen morphologique normal la persistance fréquents de cellules tumorales résiduelles [3].

Il n'existe pas d'études prospectives comparant la pentostatine avec la cladribine, les études prospectives étant difficiles à mener compte tenu de la faible incidence de la maladie. L'étude rétrospective de Dearden et al. montre que la survie est identique quel que soit le traitement initial mais une tendance se dessine pour un délai de survie sans rechute plus long sous pentostatine que sous cladribine [67].

#### **4. Les anticorps monoclonaux :**

La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie lymphoïde chronique expriment fortement le CD20, Plusieurs publications montrent l'efficacité de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) dans le traitement de la maladie. Ainsi que des immunotoxine anti-CD22 et anti CD25 ont été étudié.

##### **➤ Rituximab :**

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique de haute affinité, dont le mode d'action est mixte, par l'induction d'apoptose directe ou par cytotoxicité cellulaires dépendant d'anticorps ou du complément [68,69].

La modalité thérapeutique la plus étudiée comporte 4 cures hebdomadaires à la dose habituelle de 375 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux [68], mais 8 cycle semblent augmenter nettement le nombre de réponses [69]. Dans toutes les études les toxicités médullaires et infectieuses du rituximab sont quasi nulles, et le seul effet indésirable observé était une épisode de thrombopénie légère [66].

➤ **les immunotoxines :**

Les immunotoxines recombinantes (BL22 ou LMB-2) représentent une alternative intéressante [11], même si ces drogues ne sont pas actuellement disponibles en France ni au Maroc. Elles sont constituées de l'exotoxine de *Pseudomonas* tronquée appelée PE38 couplée au fragment Fv soit de l'anticorps monoclonal anti-CD22 (BL22) soit de l'anticorps monoclonal anti-CD25 pour le LMB-2. Le fragment Fv de l'anticorps est stabilisé par un pont disulfure (BL22) ou un peptide linker entre les domaines variables des chaînes lourdes (VH) et légères (VL) (LMB-2) [3].

Le BL22 serait efficace chez les patients sans splénomégalie volumineuse en rechute après cladribine ou splénectomie. Trente-six patients ont reçu du BL22 (16 patients : un cycle à la dose de 40 µg/kg en IV sur 30 minutes tous les deux jours trois fois de suite, 20 patients des cycles supplémentaires à la dose de 30 µg/kg tous les deux jours 3 fois de suite). Après le premier cycle, parmi les 12 patients surveillés 2 patients ont une rechute retraitée et 6 autres ne sont pas retraités en raison d'AC neutralisants (n = 2), de maladie progressive (n = 2), d'infections (n = 1) ou d'un syndrome hémolytique et urémique (n = 1). Après le second cycle de traitement, 17 RC, 5 RH et 4 RP sont identifiées, soit un taux global de réponse de 72 %. Le traitement est assez bien toléré avec un syndrome hémolytique et urémique dans 8 % des cas et des anticorps neutralisants dans 11% des cas, interdisant tout retraitement ultérieur [70].

Une nouvelle molécule HA22 (CAT-8015), dérivé alternatif du BL22, a été administrée par paliers de dose (5, 10, 20, 30, 40 et 50 µg/kg) par voie IV J1, J3 et J5 tous les 28 jours avec un maximum de 10 cycles chez 26 patients en rechute et ayant reçu antérieurement une médiane de 3 traitements. Une réponse

objective (OR) est observée chez 73 % des patients (19/26) avec un taux de RC de 34,5 % (9/26). Une réponse partielle (RP) est obtenue chez 10 patients supplémentaires. Le traitement est dans l'ensemble bien toléré : à noter une hypoalbuminémie (58 %), des œdèmes périphériques (42 %), un syndrome avec augmentation de la perméabilité capillaire de grade 2 chez 4 patients et un syndrome hémolytique et urémique réversible de grade 2 chez 1 patient à la dose de 30 µg/kg [3].

LMB-2 ou anti-Tac(Fv)-PE38 est le domaine variable de l'anticorps monoclonal de haute affinité anti-Tac (CD25) se fixant sur la sous-unité alpha du récepteur de haute affinité de l'IL2 couplé à PE38. Des résultats encourageants ont été obtenus chez 35 patients avec une HCL-C réfractaire aux PNA [71].

➤ **L'alemtuzumab :**

Un autre anticorps monoclonal actif dans le traitement des tumeurs malignes lymphoïdes est l'alemtuzumab, c'est un anticorps monoclonal de rat humanisé de type IgG1 (anti-CD52) qui se lie à la membrane de pratiquement toutes les cellules normales ainsi que les lymphocytes malins. Il a montré une efficacité dans quelques cas [11,72].

## **II Indication :**

La leucémie à tricholeucocytes a généralement une évolution indolente, et comme dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) les patients asymptomatiques ne nécessitent pas de thérapie. Cependant le traitement doit être envisagé chez les patients avec splénomégalie symptomatique et/ou infections, De plus, la présence d'une anémie, d'une thrombopénie, d'une leucopénie ou d'une neutropénie est une indication au traitement [3]. Autres indications du traitement comprennent lymphadénopathie volumineuse ou douloureuse, hyperleucocytose (globules blancs > 20X10<sup>9</sup>/L) avec des proportions élevées des tricholeucocytes, les vascularites et les atteintes osseuses [66].

Le choix thérapeutique initial dépend de 4 facteurs : Chiffre de PNN au moment du traitement; Facilité d'administration du produit ; Coût inhérent à chaque traitement; et le risque de cancers secondaires (INF,PNA) [18].

### **A.Traitement de la leucémie a tricholeucocytes dans sa forme classique (HCL-C) :**

#### **1. Traitement de première ligne :**

##### **➤ Les analogues de purine :**

En raison de Leur efficacité est satisfaisante avec un taux de réponse objective de plus de 85 % [53,66].

##### **➤ La Splénectomie :**

Elle peut être indiquée chez les patients avec splénomégalie symptomatique massif et résistante ou avec cytopénie sévère après un traitement par les analogues de purines (PNA) [3]. La splénectomie peut être envisagée aussi en

cas de HCL progressif développé au cours de la grossesse, ou chez les patients dont le diagnostic est douteux [2,66].

➤ **L'interféron (IFN) :**

Les IFN ont toujours une place dans le traitement de HCL, utilisés chez la femme enceinte, ou chez les patients avec une neutropénie initiale sévère pour augmenter le nombre de neutrophiles avant un traitement PNA [2,3,66].

**2. Traitement des rechutes :**

Les anticorps monoclonaux, en cas de rechute ou échec, représentent une alternative à proposer. Plusieurs publications montrent l'efficacité de l'anticorps monoclonal anti-CD20 dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

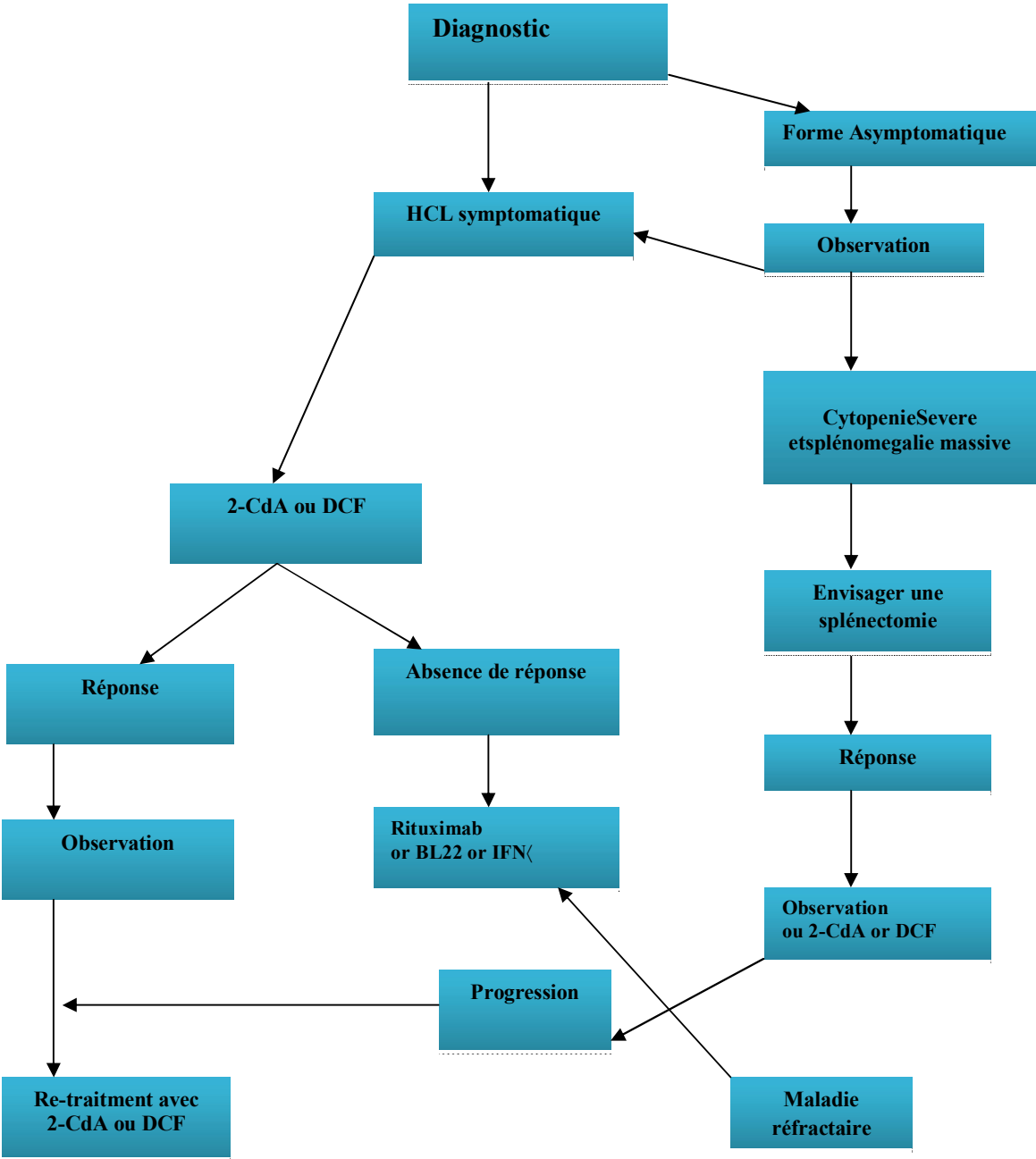
➤ **Le rituximab :**

Il mérite une place dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie, dans des indications bien définies en raison du manque de recul des différentes observations et de l'absence d'essai randomisé. Ces indications sont : les patients réfractaires aux analogues de purine ; les rechutes après un traitement par les analogues de purine avec risque infectieux élevé ; le traitement en première ligne en cas de neutropénie profonde avec contre-indication à l'interféron [69]. Quelques publications ont rapporté que l'utilisation du rituximab comme traitement de maintien après un traitement par cladribine a permis l'obtention de RC durable, avec éradication de la maladie résiduelle (MRD) [66].

➤ **les immunotoxines recombinantes (BL22 ou LMB-2) :**

Ils représentent une alternative intéressante, même si ces drogues ne sont pas actuellement disponibles. Ils seraient efficaces chez les patients sans

splénomégalie volumineuse en rechute après un traitement par le cladribine ou, après splénectomie [11].



**Figure 12 :** traitement de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-C) selon [66]

## **B.Traitement de la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-V) :**

L'évolution clinique de la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-V) est chronique, le plus souvent bénigne, avec un long temps de survie. Cependant HCL-V semble être résistant aux modalités thérapeutiques habituellement efficaces dans le traitement de HCL-C tels que la splénectomie, interféron, et les analogues de purine. Les réponses cliniques à la splénectomie, l'IFN- $\alpha$  et les PNA dans la forme japonaise (HCL-JV) sont également inférieurs à ceux observés dans HCL-C [11,66].

### **1. Splénectomie et irradiation splénique :**

Des bonnes réponses cliniques et hématologiques après la splénectomie ont été observées dans 13 des 19 patients (74%) avec HCL-V, signalés par Matutes et al. La durée médiane de réponse était de 4 ans (1-10 +) [73]. Cependant, d'autres études, ont montré que moins de 1/3 des patients avec HCL-V ont obtenu une PR, et aucun CR a été observée. Certains auteurs suggèrent que la splénectomie antérieure peut améliorer la réponse aux PNA dans HCL-V [11].

L'irradiation splénique peut être également utile, en particulier chez les patients âgés présentant un risque chirurgical élevé [11]. Plus récemment, Les résultats d'une étude indiquent que l'irradiation splénique peut avoir un effet bénéfique chez certains patients atteints HCL-V, en particulier chez les patients âgés atteints de splénomégalie massive [11,74]

## **2. L'Interféron :**

Des études des patients atteints de HCL-V traités par IFN-a, n'ont pas montré de réponse complète [73,75]. Cela peut concerner qu'un faible nombre de récepteurs IFN-a, qui sont abondants dans la forme typique de HCL [64]. Cependant, l'IFN-a semble être plus efficace dans la variante japonaise (HCL-jv) [11]

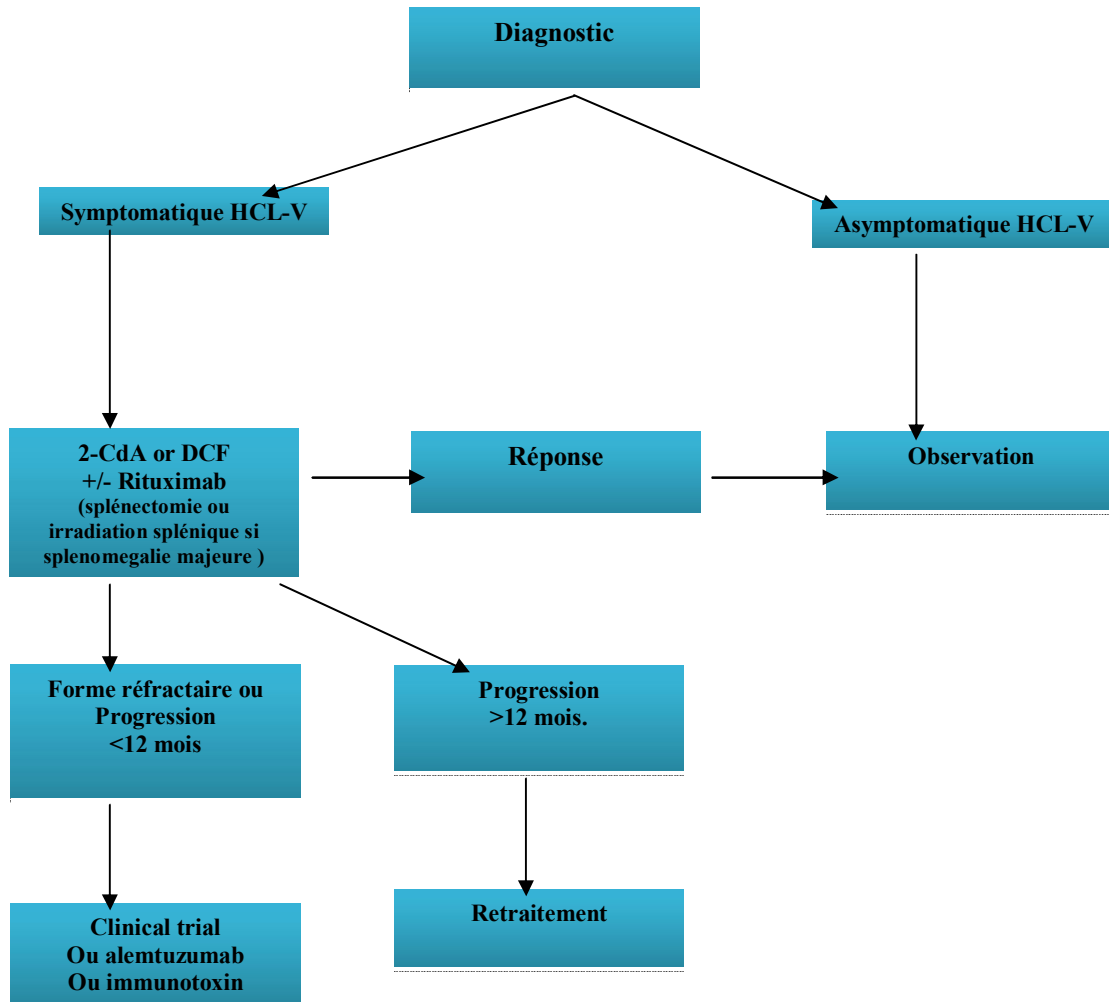
## **3. Les Analogues de purine :**

Les résultats du traitement de la HCL-V avec PNA sont également pauvres et inférieurs à ceux obtenus avec les analogues de purine dans le traitement du HCL classique. [11, 48, 73, 76,77].

## **4. Les anticorps monoclonaux :**

Les patients atteints de HCL-V peut être traitée avec succès par rituximab [78]. D'autres études de cas de HCL-VJ réfractaire ont également été traitées avec succès par cet agent [79,80]. Ces dernières indiquent que le rituximab est un traitement prometteur pour les patients atteints de la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes, et peut être combiné avec le cladribine (2-CdA). Toutefois, d'autres études cliniques sont nécessaires avant le rituximab peut être considérée comme une thérapie de première ligne pour HCL-V [11].

L'Anti-CD-22 immunotoxine (BL22) semble également être un traitement très efficace de HCL-V [81]. Autres études ont montré l'efficacité dans quelque cas de HCL-V d'un autre anticorps monoclonal qui est l'alemtuzumab [72, 74,82].



**Figure 13 :** traitement de la forme variant (HCL-V) selon [13].

### **III Contre-indications :**

#### **1. L'Interféron :**

L'interféron alfa-2a (Roféron-A) est contre-indiqué en cas de [83] :

- Antécédents d'hypersensibilité à l'interféron alfa-2a,
- Affection cardiaque sévère préexistante ou antécédents de maladie cardiaque. Aucun effet cardiotoxique direct n'a été démontré, mais il est probable que les effets secondaires aigus (fièvre, frissons) fréquemment associés à l'administration de Roféron-A, peuvent aggraver une affection cardiaque préexistante,
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère,
- Epilepsie non contrôlée et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central,
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs.

#### **2. Les analogues de purine :**

- ❖ La pentostatine (NIPENT) est contre-indiqué en cas de :
  - Antécédents d'hypersensibilité au Désoxycoformycine (DCF) ou à l'un de ses excipients,
  - Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min),
  - Infection en cours d'évolution, ou neutropénie sévère,
  - Grossesse, allaitement.
- ❖ La cladribine (LITAK) est contre-indiqué en cas de :
  - Hypersensibilité à la substance active (2-chlorodéoxyadénosine) ou à l'un des excipients,
  - Grossesse et allaitement,

- Insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $\leq$  50 ml/min) ou insuffisance hépatique,
- Patient de moins de 18 ans.
- Utilisation concomitante d'autres médicaments myélosuppresseurs [66].

### **3. Les anticorps monoclonaux :**

Les anticorps monoclonaux : le rituximab (MABTHERA), l'alemtuzumab et l'immunotoxine BL22, sont contre-indiqués dans les cas connus d'hypersensibilité de type 1, ou des réactions anaphylactiques aux protéines murines, aux protéines de cellules ovariennes du hamster chinois ou à tout constituant du produit; chez les patients présentant une infection au VIH ou des infections graves évolutives ; les patients présentant d'autres tumeurs malignes évolutives ; la grossesse et l'allaitement [84].

# **EVOLUTION**

---

## **I Critères de réponse et évaluation de la maladie résiduelle :**

La réponse complète (RC) est définie par les critères suivants : la normalisation de l'hémoglobine ( $> 12 \text{ g / dl}$ ), de polynucléaires neutrophiles (PNN  $> 1,5 \cdot 10^9 / \text{L}$ ), la numération plaquettaire ( $>100 \cdot 10^9 / \text{L}$ ), absence de tricholeucocytes dans le sang périphériques, aucune preuve morphologique de l'infiltration de la moelle osseuse par les tricholeucocytes lors de la biopsie ou l'aspiration de la moelle, disparition des organomegalies et de tous les symptômes liés à la maladie. La réponse partielle (RP) est définie par la normalisation des chiffres de l'hémoglobine, des PNN et des plaquettes, ainsi que la Réduction d'au moins 50 % de la taille de la rate et du taux de tricholeucocytes initial dans la moelle osseuse [66,85].

L'immunophénotypage et l'immunohistochimie n'ont pas été inclus dans la définition de la réponse complète. Toutefois, L'immunophénotypage, l'immunohistochimie et / ou l'analyse moléculaire ont été introduites pour la détection de la maladie résiduelle minimale (MRD) dans l'HCL[66]. Des méthodes plus précises pour l'évaluation de la MRD sont maintenant disponibles; cytométrie en flux (CMF) et polymérase chaîne réaction (PCR) [3,66]. Sausville et Al. ont comparé un immunophénotypage par cytométrie en flux à l'analyse clonale pour le gène de la chaîne lourde par (PCR), Ils ont montré que la cytométrie en flux a été plus sensible dans la détection de la MRD dans 48 (56%) des 86 patients, alors que la PCR dans 23 (27%) des patients [86].La MRD peut être utilisé comme un facteur prédictif de rechute précoce, mais le sujet reste toujours un objet de discussion [66].

## **II Pronostic**

Avant l'introduction des analogues de purine, le traitement par splénectomie et l'interféron-alpha a été une approche commune qui conduit à des réponses cliniques et hématologiques, mais ils étaient rarement complets, et la survie médiane était seulement de 4 ans. Les patients qui subissaient une splénectomie avaient en général une survie à 5 ans par rapport à ceux qui ne l'ont pas fait, cependant, la survie à 5 ans n'était que de 55% à 60% [85].

L'évolution de cette maladie a été transformée par l'arrivée des nouvelles thérapeutiques, permettant l'obtention de réponse plus durable, de retarder les rechutes et d'améliorer la survie. Récemment une étude réalisée sur 233 patients traités par pentostatine ou cladribine a montré un taux global de réponse complète de 80%, avec une médiane de survie sans rechute de 16 ans, et un taux de rechute de 25% à 30% après 5 à 10 ans [87]. La forme variante (HCL-V) à un pronostic moins bon, une médiane de survie de 9 ans a été rapporté [48].

## **III Complications :**

Les complications au cours de la maladie sont dominées par les infections, dues surtout à des agents pathogènes inhabituels, y compris les mycobactéries et la listeria [18]. Les études concernant le risque de cancers secondaires après un traitement par INF ou PNA sont nombreuses. Ce risque est estimé à environ 10% des cas avec des extrêmes allant de 2,5 % à 31 %. Les tumeurs hématopoïétiques sont les plus fréquentes et représentent environ 12 % des cancers secondaires [3,18]. Les autres cancers sont : cancer de la prostate, la peau, poumon, thyroïde, et les tumeurs gastro-intestinaux [18]. Malgré toutes ces études, La relation entre ces tumeurs malignes, et le traitement, ou la maladie n'est pas encore définie.



## *Conclusion*



La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie rare, qui touche uniquement l'adulte, essentiellement masculine. De découverte le plus souvent fortuite, Evoquée devant l'association : splénomégalie sans adénopathies palpable, pancytopénie et diminution caractéristique des monocytes. Elle Se distingue par un aspect particulier à la fois morphologique, cytochimique et immunophénotypique.

Son diagnostic repose sur l'identification morphologique des tricholeucocytes dans le sang périphérique compléter par une BOM et l'immunophénotypage. Cette leucémie doit être distinguée des autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques car son approche thérapeutique est particulière.

Les connaissances concernant la HCL se sont considérablement améliorées ces dernières années avec beaucoup d'arguments pour penser que le tricholeucocyte est une cellule B issue de la zone marginale. L'arrivée des nouvelles thérapeutiques a transformé L'évolution de cette maladie, permettant l'obtention de réponse plus durable, de retarder les rechutes et d'améliorer la survie.



# *Résumé*



## **Résumé :**

**Titre :** Leucémie à tricholeucocytes : à propos de trois cas et revue de littérature

**Auteur :** Hicham GUENNOUNI HASSANI

**Mots-clés :** leucémie à tricholeucocytes- cytochimie-immunophénotypage- analogues des purines.

La leucémie à tricholeucocytes est un syndrome lymphoprolifératif B rare qui touche uniquement l'adulte, essentiellement masculine. Evoquée devant l'association : splénomégalie sans adénopathies palpable, pancytopenie et diminution caractéristique des monocytes.

A travers notre travail, nous décrivons les différents aspects de cette maladie, en insistant en particulier sur la forme classique et la forme variante, tout en analysant les constatations cliniques, biologiques, et thérapeutiques. Nous rapportons une série de 3 cas de leucémies à tricholeucocytes diagnostiqués au Service d'Hématologie Biologique l'HMIMV.

La reconnaissance de cette leucémie n'est pas aisée, et pose le problème du diagnostic différentiel avec les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques, en particulier le lymphome splénique à lymphocytes villeux. Le diagnostic repose sur l'identification des cellules tumorales dans le sang, la moelle et/ou la rate. La cytologie sanguine à elle seule, permet d'évoquer le diagnostic lors d'une lecture attentive des frottis, compléter par L'immunophénotypage qui est d'une aide considérable. Le pronostic de cette hémopathie a été transformé par les analogues des purines qui permettent dans la majorité des cas une espérance de vie semblable à celle de la population générale.

## **Abstract:**

**Title:** Hairy cell leukemia: report of three cases.

**Author:** Hicham GUENNOUNI HASSANI

**Keywords:** Hairy cell leukemia- cytochemistry- immunophenotyping- purine nucleoside analogues.

Hairy cell leukemia is a rare B-Cell lymphoproliferative disorders affecting only adults, mostly male. Mentioned in front of the association: Splenomegaly without palpable lymphadenopathy, pancytopenia and decrease characteristic of monocytes.

Through our work, we describe the different features of HCL, particularly the typical and the variant form, while analyzing the clinical, biological, and therapeutic findings. We report 3 cases of hairy cell leukemia diagnosed at the Department of hematology Biological HMIMV.

Diagnosis of leukemia is not easy, and poses the problem of differential diagnosis with other chronic lymphoproliferative disorders, particularly splenic lymphoma with villous lymphocytes. Diagnosis depends on identifying tumor cells in blood, marrow and / or spleen. Blood cytology alone can suggest the diagnosis in a careful reading of smears, Complete by Immunophenotyping. The prognosis of this malignancy has been transformed by the introduction of purine nucleoside analogues, which can in most cases a similar life expectancy to that of the general population.

## ملخص

**العنوان:** سرطان الدم أو لوكيميا خلية الشعر من خلال 3 حالات سريرية وما جاء في استحضار التقارير والكتب العلمية.

**من طرف:** هشام كنوني حسني

**الكلمات الأساسية:** لوكيميا خلية الشعر، - الكيمياء الخلوية-التميط المناعي الظاهري-نظائر البيورين.

لوكيميا الخلية الشعرية هو سرطان دم نادر الحدوث وفيه يقوم نقي العظم بإنتاج الكثير من الخلايا للمفاوية B، يعيب البالغين فقط وبدرجة أكثر الذكور، يتم استحضار هذا المرض أمام اجتماع كل من: تضخم الطحال بدون تضخم العقد للمفاوية، قلة الكريات الدموية وانخفاض في البلعميات.

يتطرق هذا العمل إلى وصف مختلف جوانب هذا السرطان مع التركيز على النموذجين التقليدي (الكلاسيكي) والمتغير مع ضم تقرير حول 3 حالات سريرية تم تشخيصها في قسم أمراض الدم بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

تشخيص هذا السرطان ليس بالسهل وي طرح مشكلة التشخيص التفريقي مع غيره من الاضطرابات للمفاوية المزمنة.

هذا التشخيص يعتمد على تحديد الخلايا السرطانية في الدم، نقي العظم أو الطحال. يمكن لقراءة متأنية في اللطخات الدموية من خلال علم الخلايا الدموية أنه تشير إلى التشخيص الإيجابي، لتكمل بالتميط المناعي الظاهري الذي بدوره يقدم مساهمة قيمة في التشخيص ونسبة التكهن بهذا المرض الخبيث تحولت بواسطة نظائر البيورين لتشمل في معظم الحالات متوسط عمر مماثل لمتوسط عمر الساكنة العامة.



## *Bibliographie*



- [1] J.raimbourg ,G.cormier , S.varin , Y.belher . Leucémies atricholeucocytes révélées par des manifestation articulaires. Revue du rhumatisme (2009) ;76 : 707-711.
- [2] X. toussard , E. cornet. Leucémie a tricholeucocytes. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2009) ; 24, 254-260.
- [3] X. troussard , E. cornet. Leucémie a tricholeucocytes. Hématologie2010 ;vol 16 (6) : 432-42.
- [4] BA Bouroncle, BK Wiesman, CA Doan. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958; 13: 609-30.
- [5] Shrek R, Donnelly WJ. Hairy cells in blood in lymphoréticular neoplastic disease and flagelatted cells of normal lymph node. Blood 1966; 27:199-211
- [6] Cawley JC, Burns GF, Hayhoe RGH. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: a distinct variant of hairy cell leukemia. Leuk Res 1980 ; 4 : 547-59.
- [7] Katayama I, Mochino T, Honma T, Fukuda M. Hairy cell leukemia: a comparative study of Japanese and non-Japanese patients. SeminOncol 1984;11(4 Suppl. 2):486–92.
- [8] Gouider. E, Ben salah. N, Elborji. W, Raouf. H. Caractéristiques cytologiques et immunophenotypiques des leucemies a tricholeucocytes : a propos de 6 cas. La tunisieMedicale 2008 ; vol 86 : 118-121.

- [9] Troussard X, Duchenet V, Cornet E, Mouchel D, Malet M, Collignon A. Haematological malignancies: incidence in Basse-Normandie, France, for 1997-2004. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009 ; 57 : 151-8.
- [10] Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007 ; 110 : 695-708.
- [11] Robak T. Hairy-cell leukemia variant: Recent view on diagnosis, biology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2011 ; 37 : 3-10.
- [12] Piris M, Foucar K, Mollejo M, Campo M, Falini B. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia unclassifiable. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues; edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. IARC Lyon 2008 : 191-3.
- [13] Galiégue-zouitina S, Delestré L, Dupont C, Troussard X, Shelley CS. Underexpression of RhoH in hairy cell leukemia. *Cancer Res* 2008; 68 (12):4531-40.
- [14] Casado LF, Mouleon P, Villarrubia B, Toledo MC, Martinez-Frejo MC. Familial hairy cell leukemia: a HLA-linked disease or farmers-linked disease? *Haematologica* 1998 ; 83 : 751-2.

- [15] Basso K, Liso A, Tiacci E, et al. Gene expression profiling of hairy cell leukemia reveals a phenotype related to memory B cells with altered expression of chemokine and adhesion receptors. *J Exp Med* 2004 ; 199: 59-68.
- [16] Gine E, Bosch F, Villamor N, et al. Simultaneous diagnosis of hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a frequent association. *Leukemia* 2002 ;16 : 1454-9.
- [17] Troussard X. Leucémie à tricholeucocytes. *EMC, Hématologie* 2007 ; 13-014-H-10.
- [18] Eric H. Kraut. Clinical manifestations and infectious complications of hairy-cell leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003;Vol. 16, No. 1, pp. 33–40.
- [19] Ciaudo M, Sebahoun G. Classification of tumour / tumours of haematopoiesis and lymphoid tissue. *Option Bio* 2010;438: 16-17.
- [20] D. J. Allsup, J.C. Cawley. The diagnosis and treatment of hairy-cell leukaemia. *Blood Reviews* 2002 ; 16: 255–262.
- [21] Anna R, Andrej H, Emöke S, Pavel B, Kasperová V, Vranovský A. Acute vasculitis as a first manifestation of hairy cell leukemia. *European Journal of Internal Medicine* 2007 ; 18 : 238–240.
- [22] Taylor HG, Davis MJ, Hothersall T, Hairy cell leukaemia and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 391-2.

- [23] Castelino D, Snibson G, Clemens L. Felty's syndrome and hairy cell leukaemia. *Br J rheumatol*1994 ; 33 :499-500.
- [24] Vernhes JP, schaeverbeke T, Fach J. Chronic immunity driven polyarthritis in hairy cell leukaemia. Report of case and review of the literature.*Rev RhumEngl Ed* 1997; 64: 578-81.
- [25] Filippi A, Franco P, Marinone C. traitement options in skeletal localization of hairy cell leukaemia: a systematic review of the role of radiation therapy. *Am J Hematol* 2007; 82: 1017-21.
- [26] Serratrice C, Brandie Y, Caillère S, Brunel V, Allegre T, Blanc P. Pulmonary localisation of hairy cell leukaemia. *La Revue de médecine interne* 2002 ; 23 :869-872.
- [27] The American Society of Hematology: [www.hematologylibrary.org](http://www.hematologylibrary.org).
- [28] Sharpe RW, Bethel KJ. Hairy cell leukemia: diagnostic pathology. *HematolOncolClin North Am* 2006 ; 20 : 1023-49.
- [29] Cawley JC. The pathophysiology of the hairy cell.*HematolOncolClin North Am* 2006 ; 20 : 1011-21.
- [30] Kelly K Bethel, Robert WSharpe, Patholgy of hairy-cell leukaemia.*Best Practice&Research Clinical Haematology*2003 ; 16 : 15-31
- [31] Babusikova O, Tomova, A Hairy cell leukemia: early immunophenotypical detection and quantitative analysis by flow cytometry. *Neoplasma*2003 ; 50 :350-6.

- [32] Cornfield DB, Mitchell Nelson DM, Rimsza LM, Moller-Patti D, Braylan RC, The diagnosis of hairy cell leukemia can be established by flow cytometric analysis of peripheral blood, even in patients with low levels of circulating malignant cells. *Am J Hematol.* 2001,67 :223-6.
- [33] Forconi F, Sozzi E, Rossi D, et al. Selective influences in the expressed immunoglobulin heavy and light chain gene repertoire in hairy cell leukemia. *Haematologica*2008 ; 93 : 697-705.
- [34] Salomon-N'guyen F. Valensi F, Troussard X, Flandrin G. Contribution of immunostaining by DBA 44 for the diagnosis of splenic lymphoma with villous lymphocytes (SLVL). *LeukRes* 1996 ; 20 : 909-13.
- [35] Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica*2004 ; 89 : 303-8.
- [36] Falini B, Tiacci E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet* 2004 ; 363 : 1869-70.
- [37] Matutes E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. *HematolOncolClin North Am* 2006 ; 20 : 1051-63.
- [38] Haglund U, Juliusson G, Stellan B, Gahrton G. Hairy cell leukemia is characterized by clonal chromosome abnormalities clustered to specific regions. *Blood* 1994 ; 83 : 2637-45.

- [39] Sole F, Woessner S, Florensa L, et al. Cytogenetic findings in five patients with hairy cell leukemia. *Cancer Genetics Cytogenetics* 1999 ; 110 : 41-3.
- [40] Ishida F, Kitano K, Ichikawa N, et al. Hairy cell leukemia with translocation (11;20)(q13;q11) and overexpression of cyclin D1. *Leuk Res* 1999 ; 23 : 763-5.
- [41] Vanhentenrijk V, De wolf-peeters C, Wlodarska I, comparative expressed sequence hybridization studies of hairy cell leukaemia show uniform expression profile and imprint of spleen signature. *Blood* 2004; 104: 171-8.
- [42] Haglund U, Stellan B, Juliusson G, Gahrton G. Increased frequency of chromosome abnormalities in fibroblasts from hairy cell leukemia patients. *Leukemia* 1997 ; 11 : 2105-10.
- [43] Arons E, Sunshine J, Suntum T, kreitman RJ. Somatic hypermutation and gene VH usage in hairy cell leukemia. *Br haematol* 2006; 133: 504-12.
- [44] Farconi F, Sahota SS, Raspadori D, Ippoliti M, Babbage G, Lauria F. Hairy cell leukemia: AT the crossroad of somatic mutation and isotype switch. *Blood* 2004; 104: 3312-7.
- [45] Tiacci E, Liso A, Piris M, Falini B. Evolving concepts in the pathogenesis of hairy-cell leukemia. *Nat rev cancer* 2006; 6: 437-48.

- [46] Thorselius M, Walsh SH, Thunberg U, Hagberg H, Sundstrom C. Heterogeneous somatic hypermutation status confounds the cell of origin in hairy cell leukemia. *Leuk Res* 2005; 29: 153-8.
- [47] Vanhentenrijk V, Tierens A, Wlodarska I, Verhoef G, Wolf-peeters CD. V(h) gene analysis of hairy cell leukemia reveals a homogeneous mutation status and suggests its marginal zone B-cell origin. *Leukemia* 2004; 18: 1729-32.
- [48] E. Matutes, A. Wotherspoon, D. Catovsky. The variant form of hairy-cell leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003 ;Vol 16 :, pp. 41–56.
- [49] 49] Mollejo M, Algara P, Mateo MS, et al. Splenic small B-cell lymphoma with predominant red pulp involvement: a diffuse variant of splenic marginal zone lymphoma. *Histopathology* 2002 ; 40 : 22-30.
- [50] Traverse-Glehen A, Berger F. Lymphome B de la zone marginale splénique. *Annales de Pathologie* 2010 ; 30 n3 : 206-210.
- [51] Véronique B, Hélène M. Diagnostic cytologique et immunophénotypique des syndromes lymphoprolifératifs chronique. *Société française d'hématologie* 2009 ;14-17.
- [52] Russano G, Laurent C, Lamant L, Delsol G, Brousset P. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. *EMC hématologie* 2009 ; 7-17.

- [53] Michalat A, Leveque D, Maloisel F, Beretz L. Rituximab dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes réfractaire : à propos d'un cas. *Journal de Pharmacie Clinique* 2004 ; Volume 23 : 53-6.
- [54] Troussard X. Leucémie a tricholeucocytes. *EMC Hématologie* 2000 ; 13-014-H-10.
- [55] Shahid A, Kanti R. Interferon in the treatment of hairy-cell Leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003 ; 16 : 69-81.
- [56] Kantarjian HM, Schachner J, Keating MJ. Fludarabine therapy in hairy cell leukemia. *Cancer* 1991 ; 67 : 1291-3.
- [57] Thaler J, Grunewald K, Gattlinger C, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia treated with pentostatin: lymphocyte subpopulations and residual bone marrow infiltration. *Br J Haematol* 1993 ; 84 : 75-82.
- [58] Seymour JF, Talpaz M, Kurzrock R. Response duration and recovery of CD4+ lymphocytes following deoxycoformycin in interferon-a-resistant hairy cell leukemia: 7-year follow-up. *Leukemia* 1997 ; 11 : 42-7.
- [59] Ribeiro P, Bouaffia F, Peaud PY, et al. Long term outcome of patients with hairy cell leukemia treated with pentostatin. *Cancer* 1999 ; 85 : 65-71.

- [60] Grever M, Kopecky K, Foucar MK. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 974-82.
- [61] Grant R, Goodman E, Beutler E, Saven A. Cladribine in the treatment of hairy-cell leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003 ; 16 No. 1 : 101–116.
- [62] Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia* 2004 ; 18 : 1476-81.
- [63] Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 2004 ; 89 : 309-13.
- [64] Saven A, Burian C, Adusumalli J, Koziol JA. Filgrastim for cladribine induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1999 ; 93 : 2471-7.
- [65] Raspadori D, Rondelli D, Birtolo S, et al. Long-lasting decrease of CD4+/CD45RA+ T cells in HCL patients after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) treatment. *Leukemia* 1999 ; 13 : 1254-7.
- [66] Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. *Cancer Treatment Reviews* 2006 ; 32 : 365– 376.

- [67] Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, Swansbury GJ, Catovsky D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol*1999 ; 106 : 515-9.
- [68] Nieva J, Bethel K, Saven A. phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine failed patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2003; 102: 810-3.
- [69] Malfuson JV, Doghmi K, Fagot T, souleau B, Nedellec G. Efficacité du rituximab dans la leucémie atricholeucocytes. *LA pressemedicale*2006 ;35 :801-2.
- [70] Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I, et al. Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in patients with hairy cell leukemia. *J ClinOncol*2009 ; 27 : 2983-90.
- [71] Kreitman RJ, Pastan I. Immunotoxins in the treatment of refractory hairy cell leukemia. *HematolOncolClin North Am* 2006 ; 20 : 1137-51.
- [72] Fietz T, Rieger K, Schmittel A, Thiel E, Knauf W. Alemtuzumab (Campath 1H) in hairy cell leukaemia relapsing after rituximab treatment. *Hematol J* 2004 ; 5 : 451-2.
- [73] Matutes E, Wotherspoon A, Brito-Babapulle V, Catovsky D. The natural history and clinico-pathological features of the variant form of hairy cell leukemia. *Leukemia* 2001;15:184–6

- [74] Sasaki M, Sugimoto K, Mori T, Karasawa K, Oshimi K. Effective treatment of arefractory hairy cell leukemia variant with splenic pre-irradiation and alemtuzumab. *Acta Haematol* 2008;119:45–8.
- [75] Sainati L, Matutes E, Mulligan S, et al. A variant form of hairy cell leukemia resistant to alpha-interferon: clinical and phenotypic characteristics of 17 patients. *Blood* 1990;76:157–62.
- [76] Tetreault SA, Robbins BA, Saven A. Treatment of hairy cell leukemia – variant with cladribine. *Leuk Lymphoma* 1999;35:347–54.
- [77] Kantarjian HM, Schachner J, Keating MJ. Fludarabine therapy in hairy cell leukemia. *Cancer* 1991;67:1291–3.
- [78] Narat S, Gandla J, Dogan A, Mehta A. Successful treatment of hairy cell leukemia variant with rituximab. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1229–32.
- [79] Imamura T, Ohtsuka E, Ogata M, et al. Successful induction of long-term remission using rituximab in a patient with refractory hairy cell leukemia – Japanese variant. *Int J Hematol* 2004;80:432–4.
- [80] Makita M, Nakamura K, Kono A. Successful rituximab treatment in a patient with refractory hairy cell leukemia – Japanese variant and suffering from acute respiratory distress. *Rinsho Ketsueki* 2005;46:1196–201.
- [81] Kreitman RJ, Wilson WH, Bergeron K, et al. Efficacy of the anti CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy resistant hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 2001;345:241–7.

- [82] Telek B, Batar P, Udvardy M. Successful alemtuzumab treatment of a patient with atypical hairy cell leukaemia variant. *OrvHetil* 2007;148:1805–7.
- [83] Sébastiens F. interférons. *Actualités pharmaceutiques* 2010 ; Vol 49, Num 501 : 53-63.
- [84] Hauffmann-laRoche. Monographie de produit rituximab. 20 decembre 2005.
- [85] Zinzani Pl, Cinzia P, Stefoni V, Derenzini E, et al. Hairy Cell Leukemia :Evaluation of the Long-Term Outcome in 121 Patients. *Cancer* October 15, 2010 ; 4788-92.
- [86] Sansville JE, Salloum RG, Sorbara L, et al. Minimal residual disease detection in hairy cell leukemia.Comparison of flow cytometricimmunophenotyping with clonal analysis using concensus primer polymerase chain reaction for heavy chain gene. *Am J ClinPathol* 2003;119:213–7.
- [87] Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term followup of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol.* 2009;145:733-740.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

**سرطان الدم أو لوكيميا خلية الشعر**  
**من خلال 3 حالات سريرية وما جاء في استحضار التقارير والكتب العلمية**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد : هشام كنوني حسني**

المزاد في: 21 يونيو 1986 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: لوكيميا خلية الشعر – الكيمياء الخلوية – التتميط المناعي الظاهري – نظائر البيورين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : مجيد بنكيران

أستاذ في علم الدم

مشرفة

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد : عز العرب مسرار

أعضاء

أستاذ في علم الدم

السيدة : نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم