



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2012

Thèse N° :100

**Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques:
Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques.
A propos de 101 cas.**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2012

PAR

Mr. Adil KHAZRI

Né le 23 Juin 1986 à Souk Sebt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Syndromes lymphoprolifératifs chroniques-Hémopathies lymphoïdes
matures-Age-Sexe-Aspects cytologiques

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de médecine interne

Mr. M. CHAKOUR

Professeur agrégé d'hématologie

Mr. R. MOUTAJ

Professeur de parasitologie

Mr. M. BOUI

Professeur agrégée de dermatologie

Mme. S. CHELLAK

Professeur agrégé biochimie

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

} **JUGES**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فِيسِرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ
إِلَى عِلْمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ ﴿١٠٥﴾

صدق الله العظيم

سورة التوبة



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.

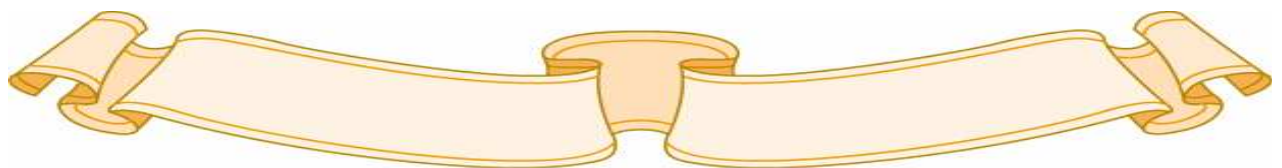
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement 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.

Déclaration Genève, 1948.





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche

: Pr. Badia BELAABIDIA

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
BENELKHAIAI BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie

LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
LRHEZZIOUI	Jawad	Neurochirurgie(Militaire)
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B

NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AISSAOUI	Younes	Anesthésie Reanimation (Militaire)
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)
ALI	Soumaya	Radiologie
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
ARSALANE	Lamiaie	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOUS	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)

BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUE	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAROUASSI	Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie – pathologique (Militaire)
EL MEHDI	Atmane	Radiologie
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique B
FAKHIR	Anass	Histologie -embryologie cytogénétique

FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique A
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUERAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie

RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie –Mycologie



DEDICACES

JE DÉDIE CETTE THÈSE...✍



À TOUS LES MEDECINS DIGNE DE CE NOM...

*Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux,
le Très Miséricordieux*

*Merci dieu tout puissant, qui m'a honoré
d'être parmi ceux qui savent lire et écrire,
et qui a guidé mes pas sur le chemin de la
science.*

*Je l'implore de m'éclairer et de me guider
sur le droit chemin ...*

*A toutes les personnes qui souffrent
de cette terrible maladie,
puisse dieu leur venir en aide. Je souhaite
qu'un jour très proche la science les
soulagera de ce fléau qu'on appelle :
CANCER.*

A mes très chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ni la profonde gratitude envers les deux personnes les plus chères à mon cœur, pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

Vous avez toujours été présents et généreux et c'est à travers vos prières et vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. J'ai le plaisir de vous dédier ce modeste travail. Je vous aime très fort.

Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé, bonheur et prospérité, afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois. Je vous aime très fort!

{ لَقْو بِير امهمحرا امك ينايبر اريغص }

A Ma sœur Fatima et son époux Abdessalam

A Mon frère Rachid et son épouse Najat

A mon frère Hassan et son épouse Leïla

A Ma sœur Najat et son époux Hicham

L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant mon parcours.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis parvenue à vous rendre fier de votre grande sœur.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves

A mes grand-mère Azza et Malika

En souvenir de l'affection dont vous m'entouriez, je vous dédie mon travail, fruit du soutien dont vous m'avez fait part.

Que dieu ait votre âme sainte, vous me manquez énormément, et sachez que vous étiez toujours avec moi dans mes beaux et mauvais jours.

A tout(e) mes ami(e)s

En souvenir d'agréables moments passés ensemble et en témoignage de notre amitié.

Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

*A tous ceux qui me sont chers. Et que je n'ai pas
pu citer leurs noms*

*Sachez que l'amour que j'ai pour vous et qui n'a pas besoin d'être concerté
sur du papier.*

*Votre présence m'a aidé à surmonter les épreuves.
Je vous dédie mon travail et je vous transmets mon très grand respect.*

A la mémoire de mes grands pères

A tout(e) mes ami(e)s

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble et en témoignage de
notre amitié.*

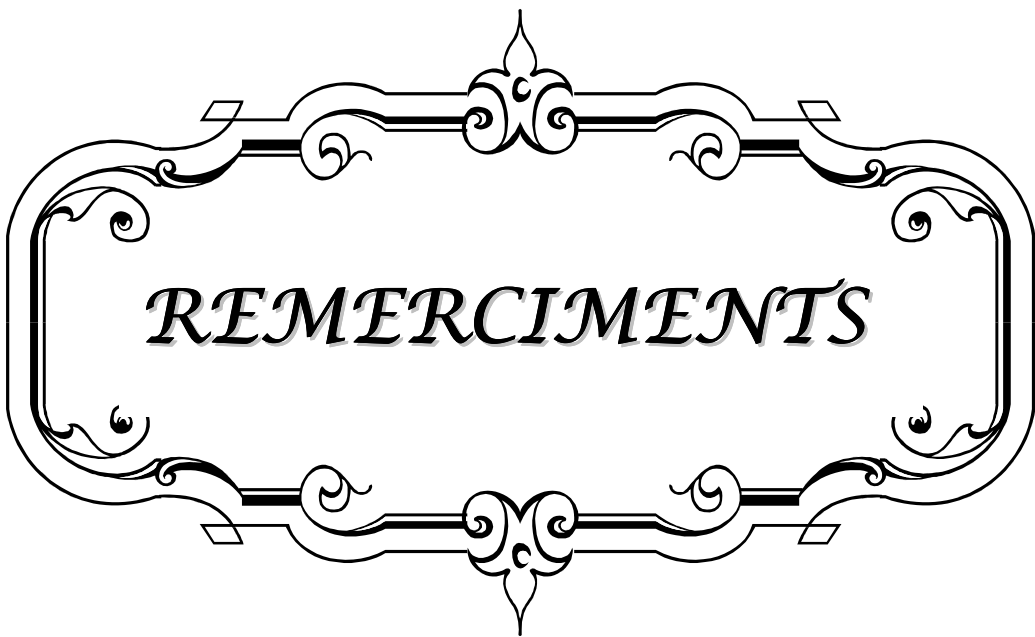
*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre
amitié restera intacte et durera pour toujours.*

*A tous ceux qui me sont chers. Et que je n'ai pas pu citer leurs
noms*

*Sachez que l'amour que j'ai pour vous et qui n'a pas besoin d'être concerté
sur du papier.*

*Votre présence m'a aidé à surmonter les épreuves.
Je vous dédie mon travail et je vous transmets mon très grand respect.*

A la mémoire de mes grands parents



*A notre maître et président de thèse Madame le professeur
Essaadouni Lamiaa*

Professeur de médecine interne au CHU Mohammed VI

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné
en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la
modestie qui émanent de votre personne.*

*Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de notre
reconnaissance.*

A notre maître et rapporteur de thèse Monsieur

Chakour Mohammed

*Professeur agrégé d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne
de Marrakech*

*Malgré vos multiples préoccupations, vous avez bien voulu nous confier
ce travail et le diriger par votre compétence et votre disponibilité qui
m'ont donné goût à l'hématologie.*

*Vos qualités humaines et professionnelles nous ont toujours marqué.
Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre estime et de notre sincère
gratitude.*

A notre maître et juge de thèse Monsieur

Moutaj Redouane

*Professeur de Parasitologie à l'hôpital militaire Avicenne de
Marrakech*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté aimablement
de juger ce travail.*

*Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément
imprégnés.*

*Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre
reconnaissance.*

*A Notre maître et juge de thèse Monsieur
Boui Mohammad
Professeur agrégé de Dermatologie à l'hôpital militaire
Avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous
voir parmi nos membres de jury.*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand
honneur.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre
profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse madame
Chellak Saliha
Professeur agrégé de Biochimie à l'hôpital militaire Avicenne
de Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous
avoir parmi nos membres de jury*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand
honneur.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre
profond respect*

*A Monsieur Ait Ammer
Professeur agrégé d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne
de Marrakech*

*Votre pleine collaboration et votre disponibilité malgré vos multiples
préoccupations m'ont beaucoup marqué. Merci pour tout.*



ABBREVIATIONS

The image features a decorative, ornate frame with a central focus on the word "ABBREVIATIONS". The frame is composed of two parallel lines, with the space between them filled with intricate scrollwork and flourishes. At the top and bottom centers, there are decorative elements resembling stylized floral or leaf motifs. The corners of the frame are rounded and also feature scrollwork. The word "ABBREVIATIONS" is written in a classic, black, serif font, centered within the frame. The overall style is elegant and traditional, typical of a book's title page or a section header in a formal document.

ADP: Adénopathie

AMPC: L'adénosine monophosphate cyclique

Bcl-2: B-cell lymphoma 2 (lymphome à cellules B). Ce nom vient du fait que Bcl-2 fut la deuxième protéine à être découverte en lien avec le lymphome folliculaire humain à cellules B

CALLA: Common Acute Lymphoblastic Leukaemia Antigen (Antigène commun de leucémie lymphoblastique)

CD: Clusters de Différenciation

CFUs: Colony Forming Unit in the spleen

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CS: Cellules de Sézary

CSH: Cellule Souche Hématopoïétique

CTL: Lymphocyte effecteur Cytotoxique

EBV: Epstein Barr Virus

EPP: Electrophorèse des protéines sériques

HCL: Hairy cells leukemia (Leucémie à Tricholeucocytes)

HLA: Human Leucocyte Antigen (antigènes des leucocytes humains)

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

LLC: Leucémie Lymphoïde Chronique

LPL-B: Leucémie Prolymphocytaire B

MM: Myélome Multiple

NFS: Numération Formule Sanguine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

RAG: Recombination Activating Genes (Gène activant la recombinaison)

SLPC: Syndromes Lymphoprolifératifs Chronique

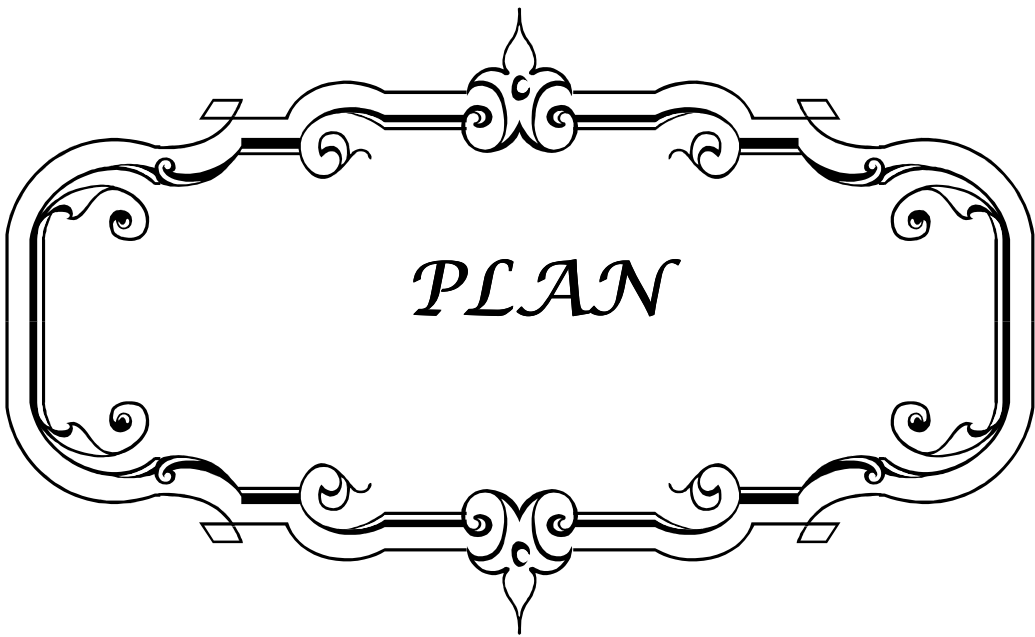
SPM: Splénomégalie

SS: Syndrome de Sézary

TCR: Récepteur des cellules T

TDT: Terminal Déoxynucleotidyl Transférase

VS: Vitesse de sédimentation



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES.....	4
I. Patients et matériels.....	5
1. Critères d'inclusion.....	5
2. Critères d'exclusion.....	6
3. Cadre d'étude.....	7
II. Méthode d'étude.....	7
1. Collecte des données	7
2. Fiche d'exploitation	7
3. Analyse des données	7
RESULTATS	8
I. Statistiques descriptives des syndromes lymphoprolifératifs chroniques.....	9
1. Répartition selon le type	9
2. Répartition selon l'âge.....	10
3. Répartition selon le sexe	10
II. Description selon le type des SLPC.....	11
1. Le myélome multiple.....	11
1.1. Epidémiologie.....	11
1.2. Circonstances de découverte.....	11
1.3. Examens complémentaires.....	12
a- La vitesse de sédimentation.....	12
b- La numération formule sanguine.....	13
c- Le frottis sanguin.....	13
d- Le myélogramme.....	13
e- L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques.....	13
2. La leucémie lymphoïde chronique.....	14
2.1. Epidémiologie.....	14
2.2. Circonstances de découverte.....	14
2.3. Examens complémentaires.....	15
a- La numération formule sanguine.....	16
b- Le frottis sanguin.....	16
c- Le myélogramme.....	16
3. Le syndrome de Sézary	16
3.1. Epidémiologie	16
3.2. Circonstances de découverte.....	16
3.3. Examens complémentaires.....	17
a- La numération formule sanguine.....	17
b- Le frottis sanguin.....	17
4. La leucémie prolymphocytaire B.....	17
4.1. Epidémiologie	17
4.2. Circonstances de découverte.....	17

4.3. Examens complémentaires.....	18
a- La numération formule sanguine.....	18
b- Le frottis sanguin.....	18
5. La leucémie à tricholeucocytes.....	18
5.1. Epidémiologie	18
5.2. Circonstances de découverte.....	18
5.3. Examens complémentaires.....	19
a- La numération formule sanguine.....	19
b- Le frottis sanguin.....	19
c- Le myélogramme.....	19
DISCUSSION.....	20
I. Généralités	21
II. Classification des hémopathies malignes.....	22
III. Physiopathologie	23
1. Rappel sur l'hématopoïèse	23
2. La lymphopoïèse	25
3. La lymphomagenèse	40
IV. Le myélome multiple.....	45
1. Physiopathologie.....	45
2. Epidémiologie.....	45
3. Critères de diagnostic.....	47
4. Circonstances de découverte.....	48
5. Examens complémentaires.....	52
5.1. La vitesse de sédimentation.....	52
5.2. La numération formule sanguine.....	54
5.3. L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques.....	55
5.4. Le frottis sanguin.....	57
5.5. Le myélogramme.....	57
6. La classification de Durie et Salmon.....	59
V. La leucémie lymphoïde chronique.....	60
1. Physiopathologie.....	60
2. Epidémiologie.....	62
3. Circonstances de découverte.....	63
4. Critères de diagnostic.....	65
5. Examens complémentaires.....	64
5.1. La numération formule sanguine.....	64
5.2. Le frottis sanguin.....	65
a. La LLC typique.....	65
b. La LLC atypique (variante de la LLC).....	66
c. Les ombres de Gumprecht.....	66
d. Les diagnostics différentiels.....	68
5.3. L'immunophénotypage.....	71
5.4. Le myélogramme.....	72

5.5. La biopsie ganglionnaire.....	72
VI. Le syndrome de Sézary.....	73
1. Physiopathologie	73
2. Epidémiologie	74
3. Circonstances de découverte.....	74
4. Critères de diagnostic.....	76
5. Examens complémentaires.....	76
5.1. La numération formule sanguine.....	76
5.2. Le frottis sanguin.....	76
5.3. L'immunophénotypage.....	79
5.4. L'examen histopathologique des lésions cutanées.....	81
VII. La leucémie polymphocytaire B.....	82
1. Epidémiologie	82
2. Circonstances de découverte.....	83
3. Examens complémentaires.....	83
3.1. La numération formule sanguine.....	83
3.2. Le frottis sanguin.....	84
3.3. Le myélogramme	85
3.4. L'immunophénotypage.....	85
3.5. Histopathologie.....	85
3.6. Caryotype et génétique moléculaire.....	85
VIII. La leucémie à tricholeucocytaire.....	87
1. Epidémiologie.....	87
2. Circonstances de découverte.....	88
3. Examens complémentaires.....	88
3.1. La numération formule sanguine.....	88
3.2. Le frottis sanguin.....	79
a. La leucémie à tricholeucocytes classique (HCL-C).....	79
b. La leucémie à tricholeucocytes variante (HCL-V).....	90
c. La forme japonaise de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-JV).....	92
3.3. L'immunophénotypage.....	92
CONCLUSION.....	94
ANNEXES.....	96
RESUMES.....	111
BIBLIOGRAPHIE.....	115

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "INTRODUCTION" is centered within the frame in a bold, serif, all-caps font with a slight shadow effect.

INTRODUCTION

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLPC) regroupent un ensemble, relativement hétérogène, d'hémopathies malignes tant par la nature des cellules malignes (à l'origine des différentes entités qui le composent) que par les stratégies thérapeutiques spécifiques ou leur pronostic très variable [1].

C'est une prolifération maligne sans blocage de maturation, touchant les cellules de la lignée lymphoïde (lymphocytes ou plasmocytes), qui peut être localisée au niveau de la moelle et du sang (Leucémie lymphoïde chronique, Waldenström), la moelle uniquement (Myélome Multiple) ou les organes lymphoïdes secondaires (lymphomes) [2].

Ces syndromes ont été longtemps classés selon leur aspect morphologique seul [3,4]. Cependant, le développement des techniques d'immunophénotypage et l'introduction de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont permis de les reclasser en introduisant certains sous-types dans ce vaste groupes d'hémopathies malignes.

La dernière classification de l'OMS 2008 [5] des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes distingue, parmi les hémopathies lymphoïdes matures, les hémopathies B et les hémopathies T ou NK. Les hémopathies lymphoïdes matures B sont de loin les plus fréquentes. Elles regroupent un grand nombre d'entités, avec chacune ses caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques, cytogénétiques ou moléculaires très spécifiques. Cette hétérogénéité s'associe parfois à une grande complexité, avec des zones de chevauchement cytologique et immunologique rendant le diagnostic définitif particulièrement difficile chez certains patients [6].

Le diagnostic est orienté par la clinique, les données de la numération formule sanguine et l'examen des frottis sanguins dans une première étape, qui sera complété éventuellement par

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

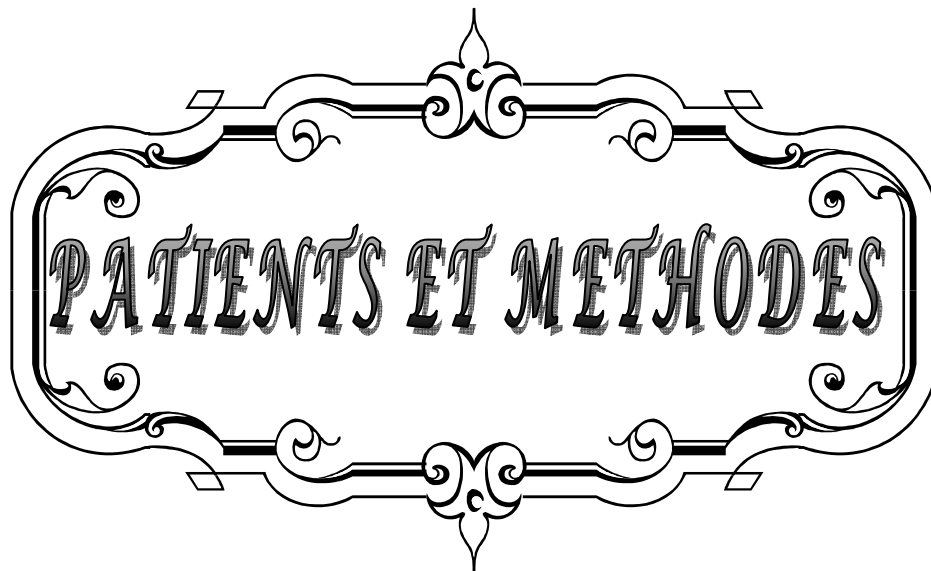
l'immunophénotypage de cellules tumorales, et l'étude histologique qui est indispensable au diagnostic de lymphome.

Actuellement, les syndromes lymphoprolifératifs compliquant l'évolution de pathologies liées à un déficit immunitaire, qu'il soit primitif ou acquis (les traitements immunosupresseurs, syndrome lymphoprolifératifs après transplantation d'organe, ou une infection à EBV), constituent l'objet de nombreuses recherches avancées [7].

L'objectif de notre travail est de déterminer les aspects épidémiologiques des SLPC diagnostiqués durant la période de notre étude, leurs circonstances de découverte et leurs différents aspects cytologiques au niveau du sang et de la moelle osseuse comme première étape du diagnostic. Les aspects thérapeutiques et évolutifs ne font pas partie de ce travail.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.



I. MATERIELS ET PATIENTS:

1. Critères d'inclusion:

Notre étude a inclus les patients chez qui la confrontation clinico-biologique a permis de conclure au diagnostic du SLPC : une hyperlymphocytose sanguine persistante, confirmée par l'examen morphologique au microscope optique (supérieure ou égale à $5 \times 10^9/l$ et au delà de trois mois).

Les examens biologiques utilisés sont:

↳ L'hémogramme (Annexe 1):

-La numération formule sanguine (NFS) sur automate pour obtenir le taux de lymphocytose sanguine.

-L'étude morphologique de cellules sur les frottis sanguins, colorés selon la technique Wright et/ou celle de May Grünwald Giemsa (Annexe 2).

↳ Le myélogramme coloré selon la même technique (Annexe 3).

↳ L'électrophorèse des protéines sériques, effectuée sur gel d'agarose avec technique automatisée qui a objectivé des pics monoclonaux au niveau de la région Gamma (Annexe 4).

L'immunofixation des protéines sériques pour le typage des gammopathies monoclonales réalisée sur gel d'agarose (Annexe 4).

2. Critères d'exclusion:

Ont été exclues de notre étude :

↳ Les hyperlymphocytoses transitoires dues à des Infections virales, réalisant le tableau cytologique du syndrome mononucléosique,

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

- ↳ Les hyperlymphocytoses chroniques polyclonales : lymphocytose polyclonale avec lymphocytes binucléées.

3. Cadre d'étude:

Le laboratoire d'hématologie se situe au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux du laboratoire, on distingue :

- ↳ Une salle dans laquelle sont installés deux automates de cytohématologie.
- ↳ Une salle d'hémostase équipée de deux semi-automates et de deux centrifugeuses.

Le personnel se compose d'un professeur, quatre professeurs assistants et une équipe de résidents en formation.

Quant aux techniciens, il existe deux techniciens au niveau de la paillasse d'hémostase, le premier s'occupe des tests de routine (TP, TCA, fibrinogène) et le deuxième s'occupe des tests spécialisés (protéine C, protéine S, etc...).

L'activité démarre à 8 heures du matin. Les techniciens procèdent à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés. Avant la réalisation des tests demandés, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

II. METHODE D'ETUDE:

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 6 ans, allant du janvier 2002 à décembre 2007, à propos de 101 cas de SLPC, colligés au laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

1. Collecte de données:

Notre étude s'est basée sur l'analyse des dossiers biologiques des patients qui ont été hospitalisés aux services de médecine interne et d'hématologie clinique à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, et des patients vus en consultation externe dont les données étaient difficiles à collecter.

2. Fiche d'exploitation (Annexe 5):

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comporte les rubriques suivantes :

- ✓ Les données épidémiologiques
- ✓ Les signes révélateurs de la maladie
- ✓ Le Bilan cyto-hématologique
- ✓ Le bilan biochimique

3. Analyse des données:

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel sphinx et SPSS version 1.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.



RESULTATS

I. STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES SYNDROMES

LYMPHOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES:

Les SLPC diagnostiqués durant la période de notre étude se répartissent comme suit:

1. Répartition selon le type (figure 1):

Sur les 101 cas, le myélome multiple (MM) représentait 58.4% (59 cas), contre 34.6% (35 cas) de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et 5% (5 cas) de syndrome de Sézary (SS). La leucémie polymphocytaire B (LPL-B) et la leucémie à tricholeucocytes ou Hairy Cells Leukemia (HCL) étaient au dernier rang avec 1% pour chacune (Figure 1).

Les lymphomes ont été adressés pour étude anatomopathologique, par conséquent, ils n'ont pas été recensés durant la période de notre étude.

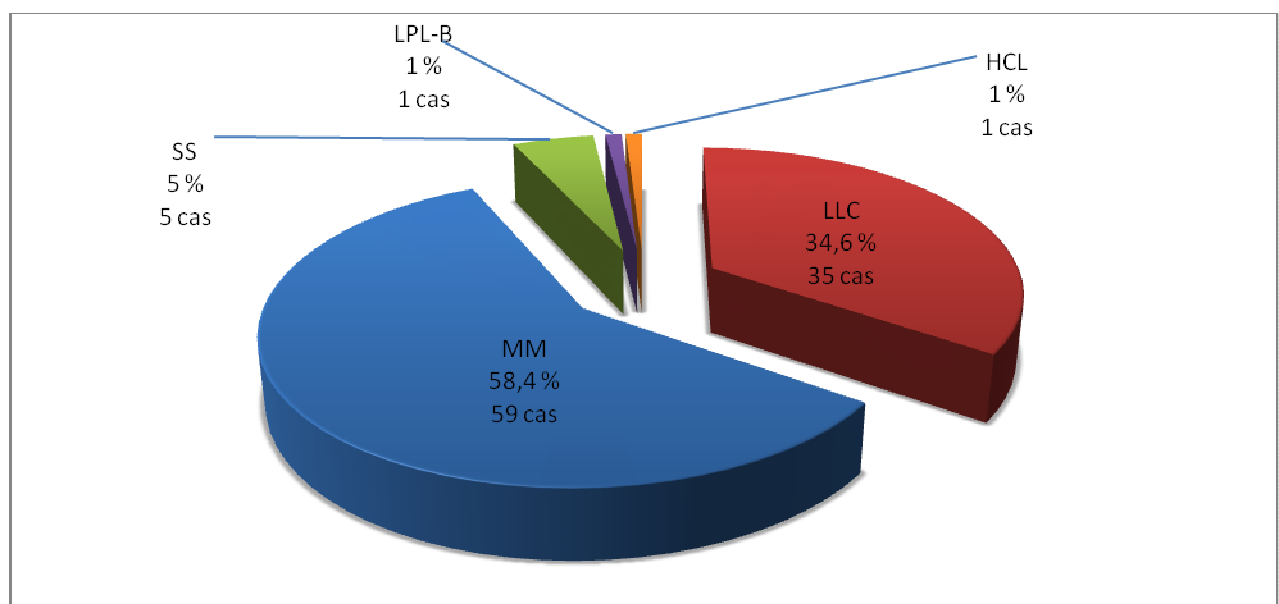


Figure1: Répartition des syndromes lymphoprolifératifs chroniques selon le type.

2. Répartition selon l'âge:

L'âge moyen était de 61 ans avec des extrêmes allant de 41 à 80 ans (Tableau I).

Tableau I: Répartition des syndromes lymphoprolifératifs chroniques selon l'âge.

Maladie	Moyenne d'âge (an)	Les extrêmes (an)
MM	55	41-80
LLC	65	45-78
SS	67	65-71
LPB	52	-
HCL	75	-
SLPC	61	41-80

3. Répartition selon le sexe:

L'étude de la répartition par sexe retrouve que 77 patients étaient de sexe masculin, soit 76% des cas, contre 24% de sexe féminin (24 cas) (Figure 2). Le sexe ratio était de 3.

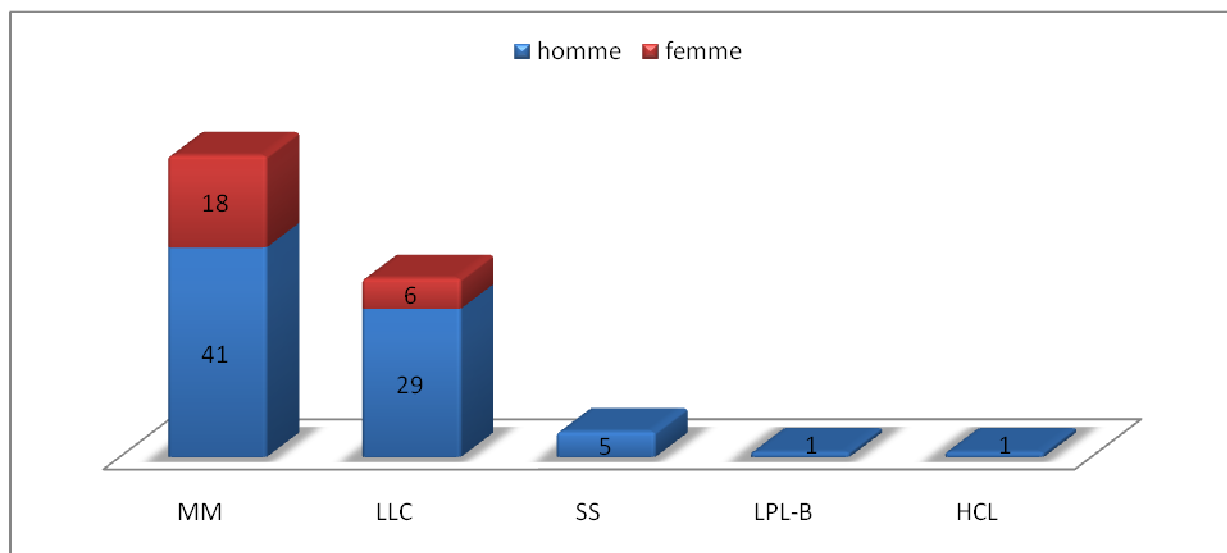


Figure 2: Répartition des syndromes lymphoprolifératifs chroniques selon le sexe.

II. DESCRIPTION SELON LES TYPES DES SLPC :

1. Le myélome multiple:

Le myélome multiple a été rencontré chez 59 cas, soit 58,4% des SLPC (Figure 1).

1.1. Epidémiologie:

L'âge moyen était de 55 ans avec des extrêmes de 41 à 80 ans (Tableau I). Les 59 cas de myélomes ont inclus 41 hommes et 18 femmes, soit respectivement 69,4 % contre 30,6 %, avec un sexe ratio de 2.5 (Figure 2).

1.2. Circonstances de découverte (Tableau II):

a- Cliniques:

Les manifestations ostéo-articulaires ont révélé la maladie chez 47 cas soit 79,5 %, représentées essentiellement par des douleurs osseuses.

40 cas (68%) ont présentés des signes généraux associés: céphalées, asthénie, amaigrissement et fièvre.

b- Biologiques:

Dans les cas où le myélome était asymptomatique (8,5 %):

- ↪ La VS accélérée (entre 100 et 130 mm à la première heure), a révélée la maladie chez 3 cas (5%).
- ↪ La découverte fortuite, à l'électrophorèse des protéines sériques, d'un pic monoclonal, a révélé le MM dans 2 cas (3,5 %).

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

c- Radiologiques:

Les signes radiologiques ont révélé la maladie chez 3 patients (5 %), représentés par des lacunes osseuses en rapport avec des tassements vertébraux.

d- Complications révélatrices:

4 patients ont présenté une insuffisance rénale chronique, soit 7% des cas.

Tableau II: Les circonstances de découverte du Myélome Multiple.

Circonstances de découverte	Nombre de cas	Pourcentage
Douleurs osseuses	47	79,5 %
VS entre 100 et 130 à la 1 ^{ère} heure	3	5 %
Découverte fortuite d'un pic monoclonal à l'EPP	2	3,5 %
Tassements vertébraux	3	5 %
Insuffisance Rénale Chronique	4	7 %

1.3. Examens complémentaires:

a- La vitesse de sédimentation:

La vitesse de sédimentation (VS) était accélérée dans 50 cas (85 %), entre 10 et 50 mm à la première heure dans 17 cas (29 %), entre 50 et 100 mm dans 30 cas (51 %), très accélérée dépassant 100 mm dans 3 cas (5 %) (Tableau III).

Tableau III: Variation de la vitesse de sédimentation au cours du MM.

VS à la 1 ^{ère} h	Nombre de cas	Pourcentage
<10mm	9	15 %
10-50mm	17	29 %
50-100 mm	30	51 %
100-130 mm	3	5 %

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

b- La numération de formule sanguine:

L'anémie a été notée chez 54 patients, soit 91,5 %. Elle a été isolée chez 45 patients (76,25 %), et associée à une thrombopénie chez 9 patients, soit 15,25 % des cas (Tableau IV).

Cette anémie a été normochrome normocytaire arégénérative dans 53 cas (98 %), hypochrome microcytaire dans 1 cas (2 %).

Tableau IV: L'anémie chez les patients atteints de myélome multiple.

Anémie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Isolée	45	76,25 %
Associée à une thrombopénie	9	15,25 %
Pas d'anémie	5	8,5 %

c- Le frottis sanguin:

Le frottis sanguin réalisé chez tous les patients, a permis de trouver des hématies en rouleaux dans 41 cas (70 %).

d- Le myélogramme:

Le diagnostic du myélome a été appuyé par le myélogramme qui a montré dans tous les cas une plasmocytose médullaire, entre 10 à 98 % des plasmocytes dystrophiques (plasmocytes à noyau central, multinucléés, à cytoplasme flammé ou vacuolé, cellules de Mott).

e- L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques (Figure 3):

Elles ont permis de mettre en évidence une gammopathie monoclonale à:

- ↳ IgG de type kappa dans 56 % des cas, de type lambda dans 25 % des cas,
- ↳ IgA kappa dans 7 % des cas,
- ↳ IgM Kappa dans 5 % des cas et
- ↳ chaînes légères kappa dans 7 % des cas .

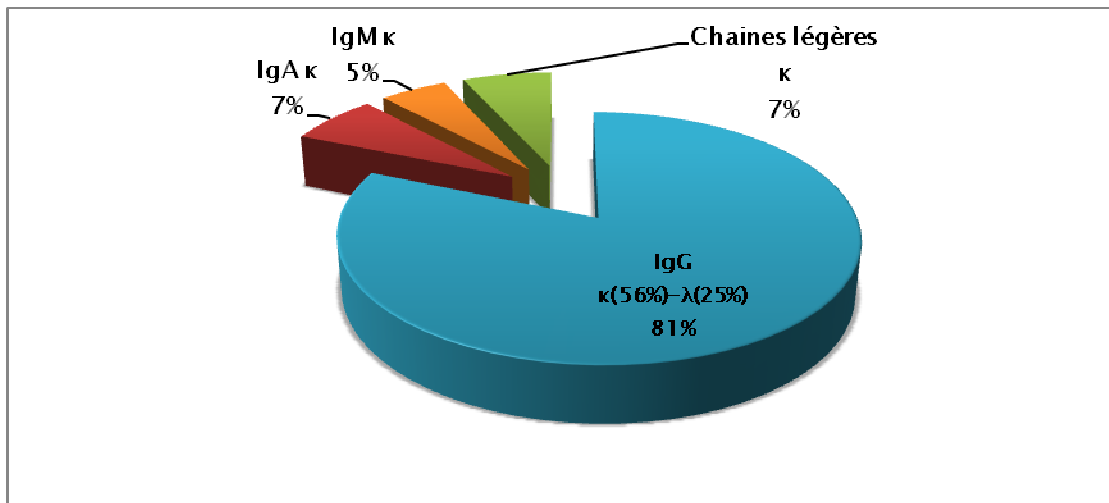


Figure 3: Répartition des immunoglobulines.

2. La leucémie lymphoïde chronique :

Parmi les 101 cas, 35 cas de LLC ont été diagnostiqués, représentant 34,6 % des cas de SLPC.

2.1. Epidémiologie:

L'âge moyen était de 65 ans avec des extrêmes allant de 45 à 78 ans.

L'étude de la répartition selon le sexe a trouvé que la LLC a touché 29 hommes, contre 6 femmes, soit respectivement 82 % contre 18 % (Figure 2). Le sexe ratio était de 5.

2.2. Circonstances de découverte:

Les adénopathies périphériques étaient la circonstance de découverte la plus fréquente, révélant la maladie dans 31 cas (90%). Elles étaient associées à une splénomégalie dans 2 cas (5%). La LLC a été révélée également dans 2 cas (5%), suite à une NFS systématique qui a révélé une hyperlymphocytose sanguine supérieure à $5 \times 10^9/l$ (Figure 4).

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

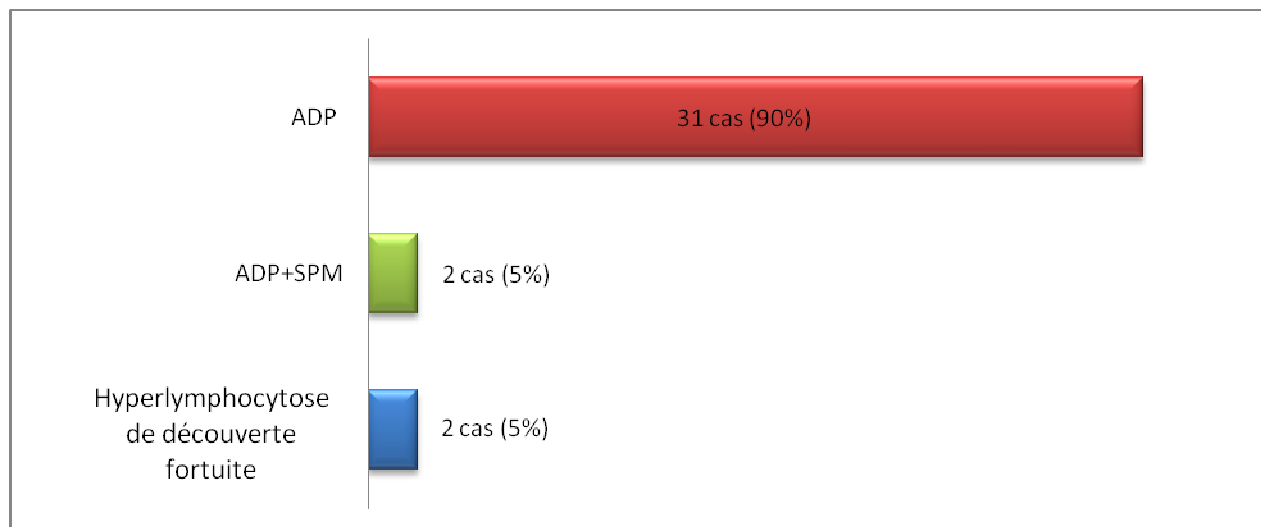


Figure 4 : Les circonstances de découverte de la LLC.

2.3. Examens complémentaires:

a- La numération de formule sanguine:

Un hémogramme a été réalisé chez chaque patient, ce qui a permis d'évoquer le diagnostic de LLC en montrant une hyperlymphocytose sanguine d'importance variable, toujours supérieure à $5 \times 10^9/l$.

Les autres lignées ont été également atteintes chez 32 patients (91 %), avec un taux d'hémoglobine variant entre 8 et 11,5 g/dl dans 31 cas (89 %), et un taux des plaquettes entre 70 et 130 G/l dans 13 cas, soit 37,5 % (Tableau V).

Tableau IV : Répartition de l'anémie et de la thrombopénie.

L'anémie et la thrombopénie	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie isolée	19	54,5 %
Anémie+Thrombopénie	12	34,5 %
Thrombopénie	1	3 %
Pas d'anémie ni de thrombopénie	3	9 %

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

b- Le frottis sanguin:

Les frottis sanguins, réalisés chez les 35 patients, ont montré: des cellules lymphoïdes de petite taille, monomorphes et morphologiquement d'aspect normal (noyaux mottés, nucléoles pas ou peu visibles, cytoplasme sous forme d'un liseré régulier, discret et peu étendu, faiblement basophile et dépourvu de granulations).

c- Le myélogramme:

Le myélogramme réalisé chez 8 patients (23%), a montré une infiltration lymphocytaire de 30 % à 91%, les autres lignées sont quantitativement diminuées.

3. Le syndrome de Sézary :

Le syndrome de Sézary était diagnostiqué chez 5 patients soit 5% de l'ensemble des SLPC.

3.1. Epidémiologie:

L'âge moyen était de 67 ans avec des extrêmes de 65 à 71 ans, ces patients ont été tous de sexe masculin

3.2. Circonstances de découverte:

Les lésions cutanées étaient le signe révélateur, 3 des 5 patients présentaient une érythrodermie desquamante touchant le tronc, le cou et la tête avec polyadénopathies. Les deux autres patients présentaient des lésions parapsoriasiformes.

3.3. Examens complémentaires:

a- La numération de formule sanguine:

L'anémie normochrome normocytaire était notée chez 3 parmi les 5 cas avec une moyenne d'hémoglobine à 10,2g/dl, sans hyperlymphocytose.

b- Le frottis sanguin:

Dans le sang périphérique, les cellules de Sézary (CS) représentaient 5 à 50 % des lymphocytes totaux. Ces lymphocytes étaient de taille variable, matures (chromatine assez dense sans nucléole).

Le rapport nucléo-cytoplasmique était élevé avec un noyau hyperconvoluté ou « cérébriforme » caractéristique et un cytoplasme peu abondant, discrètement basophile et sans granulations.

4. La leucémie prolymphocytaire B :

Un seul cas de leucémie prolymphocytaire B a été rencontré dans notre série, soit 1% de l'ensemble des cas de SLPC diagnostiqués.

4.1. Epidémiologie:

Notre cas était un homme de 52 ans.

4.2. Circonstances de découverte:

La pathologie a été révélée chez ce patient par une splénomégalie sans adénopathies périphériques.

4.3. Examens complémentaires:

a- La numération formule sanguine:

La NFS réalisée chez notre patient à l'entrée, a montré une hyperlymphocytose à $158 \times 10^9/l$, associée à une anémie à 10,8 g/dl normochrome normocytaire arégénérative et une thrombopénie à 84 G/l.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

b- Le frottis sanguin:

Les cellules lymphoïdes sur le frottis sanguin étaient de grande taille avec un noyau arrondi à chromatine dense et un nucléole proéminent.

5. La leucémie à tricholeucocytes :

Un seul cas de leucémie à tricholeucocytes (HCL) a été rencontré dans notre série, soit 1 % de l'ensemble des cas de SLPC diagnostiqués.

5.1. Epidémiologie:

Nous avons rencontré ce type de SLPC chez un homme de 75 ans.

5.2. Circonstances de découverte:

Ce patient présentait:

- ↪ Une hépato-splénomégalie,
- ↪ Un syndrome hémorragique dû à une thrombopénie profonde,
- ↪ Un syndrome infectieux.

5.3. Examens complémentaires:

a- La numération formule sanguine:

Nous avons noté chez ce patient, une anémie à 9,4g/dl, normochrome normocytaire arégénérative, avec une thrombopénie profonde à $40 \times 10^3/l$. sans hyperlymphocytose.

b- Le frottis sanguin:

Sur le frottis sanguin, les lymphocytes atypiques observées avaient tantôt un noyau rond, tantôt un noyau réniforme, une chromatine irrégulière, un cytoplasme clair, un contour

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

cytoplasmique mal limité, chevelu présentant des projections, rappelant la morphologie de tricholeucocyte, en pourcentage de 3%.

c- Le myélogramme:

Le myélogramme a montré une moelle riche avec une infiltration par les tricholeucocytes à 5 %.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.



DISCUSSION

I. GENERALITES

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLPC) représentent un ensemble hétérogène d'hémopathies malignes les plus fréquemment rencontrées chez la personne âgée avec une incidence qui croit avec l'âge [8].

Les circonstances de découverte et les présentations cliniques, peuvent être schématisées comme suit [9]:

- ↳ La constatation d'anomalies sur un hémogramme (, hyperlymphocytose, lymphocytes atypiques au frottis), VS accélérée.
- ↳ Le diagnostic étiologique d'une adénopathie ou d'une splénomégalie,
- ↳ Le diagnostic de douleurs osseuses,
- ↳ La découverte d'une tumeur viscérale lymphoïde,
- ↳ La découverte fortuite d'une immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire.

L'analyse cytologique du frottis sanguin, orientée par la clinique et les données de la NFS, peuvent parfois apporter le diagnostic, comme dans la LLC typique. Cependant et dans la majorité des cas, il est nécessaire de compléter par des techniques d'immunophénotypage, d'immuno-histochimie + étude histologique du tissu osseux et/ou par étude cytologique des ganglions [10].

II. CLASSIFICATION DES HEMOPATHIES MALIGNES

Les hémopathies malignes font l'objet d'un système de classification périodiquement mise à jour, ces classifications se sont succédées depuis le début des années 1970, pour aboutir à une classification internationale consensuelle, qui est en vigueur à l'heure actuelle, établie en 2008 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) [5]. Même concept que pour la classification OMS 2001 [11] (Annexe 6), qui reste encore utilisée.

Cette classification est le fruit d'un travail consensuel d'experts pathologistes internationaux, en collaboration avec des hématologues et des oncologues. Elle permet une approche diagnostique et un langage commun international en définissant des entités correspondant à des hémopathies distinctes. Celles-ci sont définies par des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques et génotypiques, en intégrant la clinique.

Elle distingue les proliférations développées à partir des cellules lymphoïdes B de celles développées à partir des cellules lymphoïdes T ou Natural-Killer. Les différentes formes de lymphomes de Hodgkin restent classées à part, bien qu'ayant une origine lymphoïde B, en raison de leurs caractéristiques cliniques et histopathologiques très particulières [5].

III. PHYSIOPATHOLOGIE [12,13]

Les lymphoproliférations clonales B sont plus fréquentes que les T. Cette différence serait due à la non modification de l'ADN des lymphocytes T, après le passage dans le thymus. En effet, pour le lymphocyte B, l'ADN subit une série de mutations à chaque nouvelle stimulation antigénique. Ces mutations interviennent lors de la phase de prolifération cellulaire intense. Par conséquent, les chances de "dérage" de ces mécanismes physiologiques vers des mécanismes oncogéniques sont extrêmement grandes pour le lymphocyte B [14].

Au sein des proliférations B ou T, il faut distinguer les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des leucémies aiguës ou des lymphomes lymphoblastiques, des proliférations développées à partir des cellules matures qui sont de loin les plus nombreuses et les plus variées, donnant les hémopathies lymphoïdes chroniques.

1. Rappel sur l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication des cellules sanguines. C'est un processus complexe et coordonné de prolifération, de différenciation et d'apoptose de cellules hématopoïétiques, dirigé par un ensemble de facteurs régulateurs, positifs et négatifs. L'homéostasie du système hématopoïétique impose que le nombre de cellules produites dans chaque lignée soit précisément contrôlé en fonction des besoins de l'organisme.

Toutes les cellules sanguines trouvent leurs origines dans la moelle, siège exclusif de l'hématopoïèse chez l'adulte, à partir d'une cellule ancestrale appelée CSH (Cellule Souche Hématopoïétique) ou CFUs (Colony Forming Unit in the spleen) qui donne naissance, par conditionnements et différenciations spécifiques à tous les éléments figurés du sang (Figure 5) ; processus qui sont réglés par le microenvironnement médullaire, des actions intercellulaires, et des facteurs de croissance et cytokines.

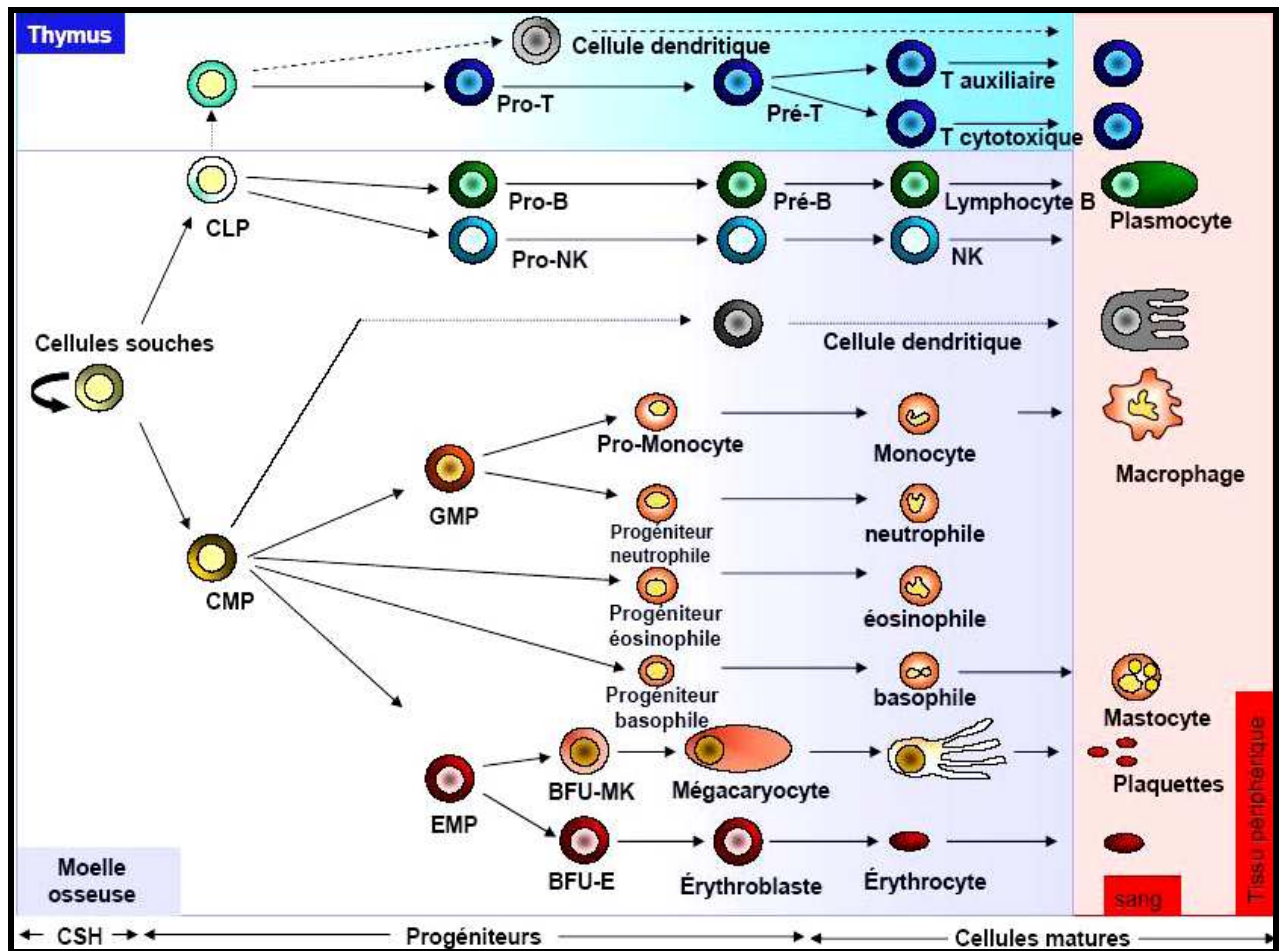


Figure 5 : Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique. (Lacombe C. Hématologie 2006) [12].

Après plusieurs divisions qui aboutissent à des cellules souches engagées à la potentialisation de différenciation de plus en plus limitée, les progéniteurs deviennent spécifiques d'une seule lignée. Les cellules ancestrales conditionnées déterminent les 5 lignées: érythrocytaire, granulocytaire, monocyttaire, mégacaryocytaire et lymphocytaire.

Suite à d'autres différenciations on aboutit aux précurseurs, cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse. Ces précurseurs se divisent

et deviennent matures. Ils correspondent à la majorité des cellules vues sur un étalement de myélogramme ou sur une biopsie ostéo-médullaire. La maturation terminale donne naissance à neuf types cellulaires qui passent dans le sang ; Cellules très spécialisées avec des fonctions diverses et considérées comme des éléments terminaux et fonctionnels de lignées : les érythrocytes, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires basophiles, les monocytes, les ostéoclastes, les mégacaryocytes, les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Ces cellules se caractérisent par une durée de vie limitée, leurs renouvellements continus au cours de la vie de l'individu est indispensable au maintien des fonctions vitales du sang. L'hématopoïèse comprend donc, respectivement, 4 compartiments cellulaires : les cellules souches pluripotentes, les progéniteurs, les précurseurs et les cellules matures (Figure 5).

2. La lymphopoïèse :

La lymphopoïèse comporte deux phases à la différence des autres lignées.

- ↪ La Lymphopoïèse primitive ou basale, produit les cellules lymphoïdes nécessaires aux besoins de l'organisme.
- ↪ La Lymphopoïèse secondaire correspond aux multiplications des cellules matures soumises à l'activation du contact antigénique. Elle permet l'adaptation de la réponse immunitaire.

La phase primitive de la différenciation lymphoïde se déroule dans la moelle osseuse pour la lignée B, et dans le thymus pour la lignée T. Au sein du microenvironnement de ces organes lymphoïdes centraux, les progéniteurs lymphoïdes subissent un phénomène de différenciation irréversible, caractérisé par les réarrangements des gènes qui codent pour les chaînes des immunoglobulines, ou pour les chaînes du récepteur T, qui sont exprimés au niveau des membranes des lymphocytes B et T.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

La phase secondaire de la Lymphopoïèse a lieu dans les organes lymphoïdes périphériques : les ganglions, la rate, les amygdales et les formations lymphoïdes annexées aux muqueuses. Elle résulte d'un signal activateur induit par l'interaction du récepteur immunoglobulinique des lymphocytes B avec l'épitope antigénique, ou du TCR avec un peptide dérivé de l'antigène exprimé sur la membrane d'une cellule présentatrice, pour les lymphocytes T.

Les lymphocytes B activés subissent une expansion clonale et une différenciation, soit en lymphocytes mémoires, soit en plasmocytes, étape ultime de la différenciation B.

Les lymphocytes T activés, après la phase d'expansion, se différencient en lymphocytes T à mémoire et en lymphocytes effecteurs cytotoxiques (CTL), ou sécréteurs de cytokines, permettant la régulation de la réaction immune, l'activation des macrophages et la génération d'une réaction inflammatoire.

2-1 La lymphopoïèse B :

a- La lymphopoïèse B primitive :

Les lymphocytes B se différencient à partir de cellules souches CD34+, dans le microenvironnement du foie fœtal (à partir de la 9ème semaine), puis vers la fin de la gestation chez le fœtus, puis chez l'enfant et l'adulte au niveau de la moelle hématopoïétique.

C'est au niveau de la moelle osseuse que la cellule souche primitive hématopoïétique va s'orienter dans la différenciation lymphoïde B.

La moelle osseuse n'est pas un organe lymphoïde à proprement parlé, puisqu'on y trouve aussi toutes les lignées myéloïdes. Le pourcentage de lymphocytes dans le myélogramme est inférieur à 10 % des cellules nucléés. Ils sont dispersés au sein du tissu hématopoïétique, ou rassemblés en petits amas, formant des nodules lymphoïdes. La fréquence de ces nodules

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

augmente avec l'âge. Au delà de 60 ans, on peut les observer dans 10 % des biopsies médullaires.

Les stades initiaux de la lymphopoïèse B primitive sont caractérisés par une importante activité mitotique, mais s'accompagnent d'une importante mortalité in situ par apoptose. Il s'agit d'une mort active des cellules, programmée par l'activation d'une endonucléase, dépendante du calcium qui fragmente l'ADN. Cette intense multiplication contribue à produire la diversité lymphocytaire, capable de répondre à l'identification de la grande diversité antigénique.

a-1 Stade pro-B :

Des cellules pro-B, sont individualisées à partir de cellules souches lymphoïdes B, caractérisées par l'expression des antigènes CD19 et CD10 ou antigène CALLA (Common Acute Lymphoblastic Leukaemia Antigen)

Ces cellules expriment une enzyme nucléaire TDT (Terminal Déoxynucleotidyl Transférase) et des protéines RAG1 et RAG2 qui sont des produits de gènes activant les phénomènes de recombinaison. Elles expriment également à leur surface les protéines CD24/CD20, les chaînes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe HLA-DR qui seront exprimées tout au long de la maturation des lymphocytes B.

a-2 Stade pré-B :

Les cellules pré-B sont caractérisées par l'expression de ces protéines ainsi que par les réarrangements des segments des gènes de la chaîne lourde des immunoglobulines (H) portés par le chromosome 14q32 qui associent les segments DH (diversité) et JH (jonction) au segment VH (variabilité) associant ces séquences variables aux séquences constantes, réalisant la diversité des combinaisons des chaînes et l'expression de la chaîne d'isotype mu (μ) exclusivement. Cette protéine possède une courte région hydrophobe à son extrémité carboxyterminale qui lui permet d'intégrer les membranes cellulaires. Les chaînes lourdes ne peuvent être transportées à la surface que si elles sont couplées à une chaîne légère. Ces chaînes μ restent dans un premier

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

temps dans le réticulum endoplasmique, puis quelques unes d'entre elles seront associées à des protéines, substitués de chaînes légères pour former un complexe qui sera transitoirement exprimé à la membrane. Il ne s'agit pas de vraies immunoglobulines, mais ce récepteur joue un rôle important dans la différenciation initiale des cellules B.

La plupart des leucémies aiguës lymphoblastiques (80 %) relève de dérèglement au niveau de ces deux premiers stades de la différenciation (stades pro-B et pré-B).

a-3 Stade de lymphocyte B immature :

Ce stade est caractérisé par la production d'une chaîne légère classique qui remplace la pseudo chaîne légère et donne naissance à une IgM de surface conférant à la cellule sa spécificité de reconnaissance de l'antigène.

Ces cellules produisent par ailleurs un long transcrite d'ARN couvrant les régions constantes des chaînes mu (μ) et delta (δ). Un épissage de cet ARN associe la région variable aux domaines constants de l'un ou l'autre isotype. Ces cellules B immatures ou naïves coexpriment ainsi les deux types d'immunoglobulines avec la même spécificité. On parle de cellules $\mu\delta$. Les lymphocytes B immatures sont alors sujets à un processus de sélection négative au cours duquel les cellules possédant des immunoglobulines membranaires spécifiques pour les antigènes du soi sont éliminées par des mécanismes détaillés plus loin.

b- La lymphopoïèse B antigène-dépendante :

Les lymphocytes B matures primitifs ou naïfs sont quiescents, ils ont la morphologie de petits lymphocytes et gagnent les organes lymphoïdes périphériques. La plupart de ces lymphocytes vierges ont une durée de vie courte et sont programmés pour mourir en quelques jours. Cependant, si leur récepteur membranaire entre en contact avec l'antigène spécifique, ils vont répondre par un phénomène d'activation.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Quelques antigènes, comme les polysaccharides hautement polymérisés, ont la capacité isolément de stimuler les lymphocytes B. Le plus souvent, les antigènes rencontrés dans la nature ne déterminent pas de signal d'activation suffisant pour activer les cellules. Le lymphocyte B doit recevoir simultanément à cette activation un stimulus d'un lymphocyte T auxiliaire par l'intermédiaire de cytokines, ou de façon plus efficace par un contact direct entre le lymphocyte T auxiliaire et le lymphocyte B.

Certains lymphocytes B se différencient en plasmocytes, ils produisent des IgM et migrent vers la région médullaire. Simultanément, les autres lymphocytes B activés migrent vers les amas folliculaires du cortex superficiel et se multiplient activement pour former le centre germinatif. Ces lymphocytes vont subir une série d'événements qui permettent une prolifération cellulaire:

- ↳ Différenciation en immunoblastes avec acquisition des critères d'immaturité,
- ↳ Augmentation du volume nucléaire,
- ↳ Expression d'un nucléole,
- ↳ Augmentation de la taille cellulaire,
- ↳ Changement du cytoplasme, devenant abondant et basophile.

Puis ils vont se diviser et subir un certain nombre de cycles cellulaires successifs, donnant naissance à un clone de cellules filles, qui auront les mêmes caractéristiques après la maturation et notamment la capacité de reconnaître le même épitope. Ce phénomène correspond à l'amplification clonale.

Le lymphocyte B activé migre dans un follicule lymphoïde primaire et engendre un centre germinatif formant un follicule secondaire. Un à deux lymphocytes activés suffisent à créer un centre germinatif. C'est un site d'intense prolifération, au bout d'une soixantaine d'heures le centre germinatif contient 10000 à 15000 blastes.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Ce centre germinatif repousse en périphérie les petits lymphocytes B des follicules primaires qui vont constituer une couronne périfolliculaire ou manteau et dont le phénotype qui est caractérisé par la présence d'IgS, IgM+, IgD+, CD5+, CD23-, CD39+.

La signification fonctionnelle des lymphocytes du manteau est encore incertaine (soit lymphocytes B primitifs, naïfs, soit cellules B mémoires). Le centre folliculaire se divise en deux sections, une sombre et une claire (Figure 6). Dans le secteur sombre, les mitoses sont les plus actives et les cellules qui se multiplient le plus intensément sont des centroblastes qui n'expriment pas d'Ig de surface et sont CD10+, CD23- CD95+. C'est au cours de cette phase que s'effectuent les remaniements géniques qui sont à l'origine du changement de classe des immunoglobulines IgM, IgD puis IgG et IgA. Il se produit également des mutations dans les régions hypervariables de l'ADN qui sont de l'ordre d'une mutation pour 1000 bases par division. Ces mutations sont aléatoires, elles peuvent être muettes, diminuer ou plus exceptionnellement augmenter l'affinité de la liaison pour l'antigène.

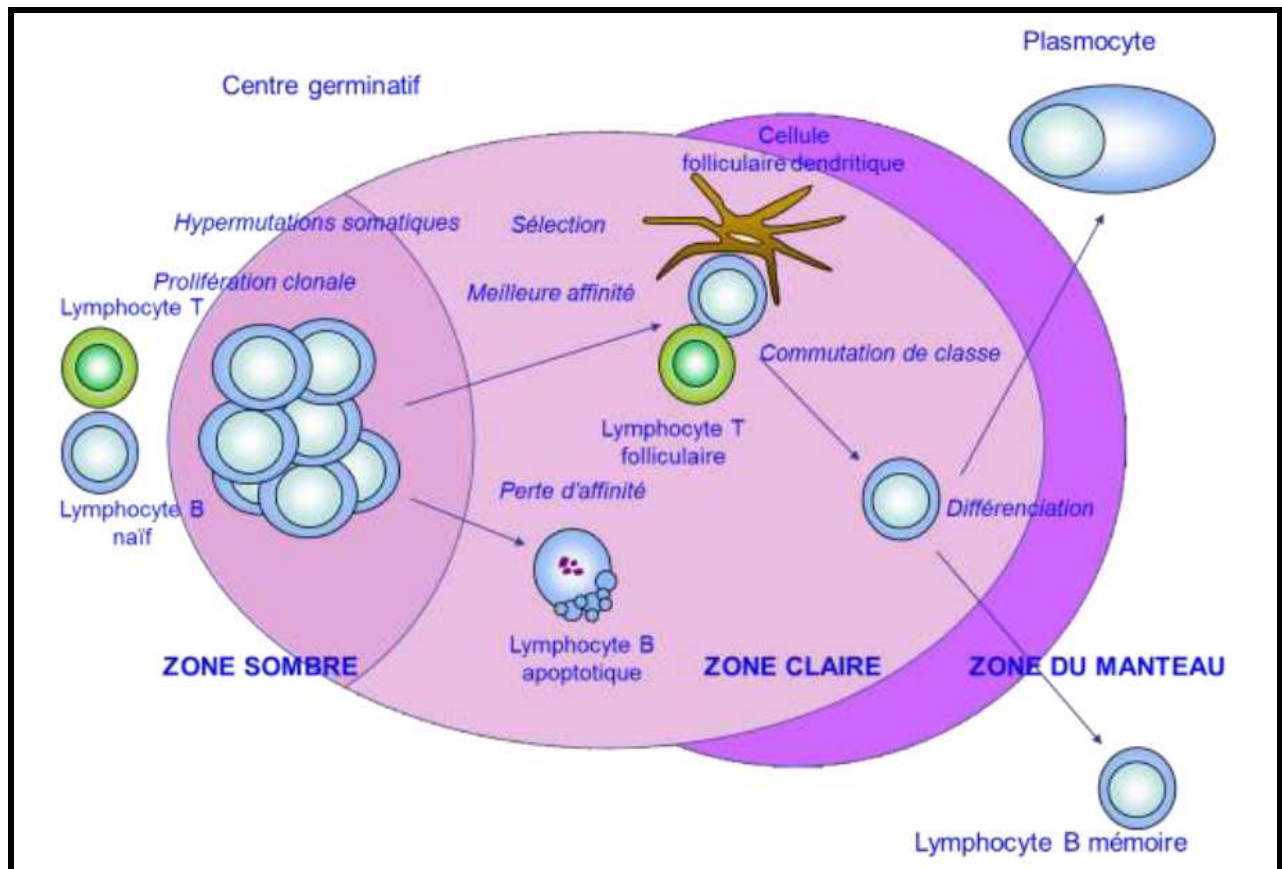


Figure 6: Les étapes de la différenciation lymphocytaire B (Lacombe C. Hématologie 2006) [12].

Le secteur clair surmonte le secteur sombre du centre folliculaire, les centroblastes se transforment en centrocytes, ils expriment des Ig de surface, sont CD23- CD95+. Ces cellules se divisent peu et ont une durée de vie moyenne brève, de l'ordre de 6 h. La plupart des centrocytes meurent d'apoptose et sont phagocytés par les macrophages. Certains centrocytes survivent, ils échappent à l'apoptose grâce à l'induction du gène *bcl2*, oncogène qui code pour une protéine qui intervient dans le contrôle des radicaux libres oxydants. Il s'agit de centrocytes qui expriment une immunoglobuline d'affinité suffisamment forte pour l'antigène porté à la surface des cellules réticulaires dendritiques qui constituent la trame du centre folliculaire et qui expriment le CD23. Cette fixation de l'antigène à la surface des centrocytes constitue

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

le signe d'interruption de l'apoptose. Ces centrocytes rescapés gagnent la partie apicale de la zone claire où ils débutent une différenciation en plasmocytes ou en lymphocytes mémoires. Il est probable que quelques centrocytes subissent un nouveau cycle en se retransformant en centroblastes après avoir cheminé dans la zone externe. La présence de CD40, favorise la formation de lymphocytes B mémoires IgG/IgA ou IgE CD5-. Ces cellules quittent le follicule vers la région médullaire du ganglion, puis la circulation générale.

En l'absence d'une nouvelle stimulation, la taille des follicules décroît à partir du 15ème jour et disparaissent vers la 3ème semaine. Il persiste au sein de ces follicules tertiaires des cellules folliculaires dendritiques qui continuent d'exposer les antigènes sous leur forme native, entretenant la prolifération des quelques lymphocytes B.

c- La prolifération maligne :

Chacune des étapes de la différenciation lymphocytaire est caractérisée par des remaniements géniques importants et un fort potentiel prolifératif. Des erreurs peuvent se produire à n'importe quelle étape de cette différenciation, aboutissant à la prolifération d'un clone lymphoïde malin (Figure 7).

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

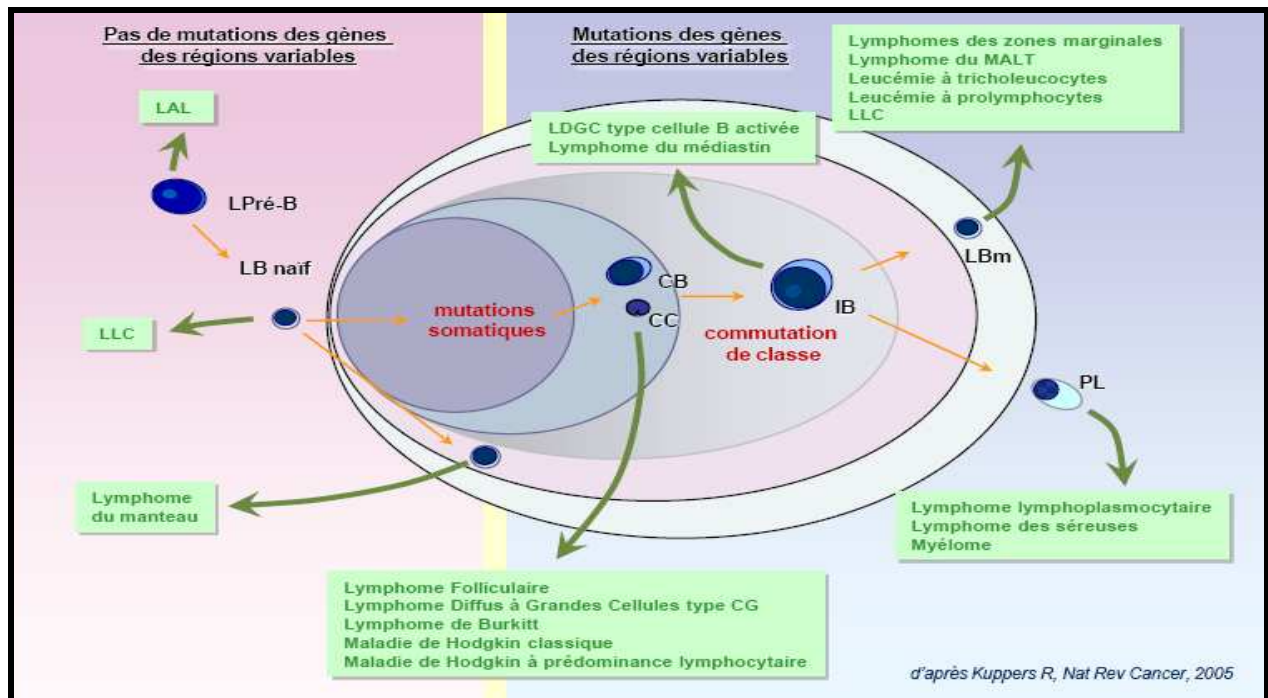


Figure 7: Type des syndromes lymphoprolifératifs en fonction du stade de différenciation du tissu lymphoïde B d'après Kuppers R, Nat Rev Cancer, 2005 [15].

2-2 La lymphopoïèse T :

Les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes sont présentes dans le foie fœtal à partir de la troisième semaine de la vie embryonnaire. Ces cellules souches hématopoïétiques donnent naissance aux progéniteurs T. Ces progéniteurs sont localisés électivement au niveau du thymus dès la 9^{ème} semaine de la vie embryonnaire.

Le thymus est un organe lympho-épithélial, apparu dès le 6^{ème} jour de vie embryonnaire formé à partir du 3^{ème} et 4^{ème} arcs branchiaux. Il est très développé chez le fœtus et involue à la puberté.

a- La lymphopoïèse T primitive :

La lymphopoïèse T se développe à partir des progéniteurs T CD34+, CD38±, CD33+, CD8+, CD45RA+, CD7+, nés dans le foie fœtal ou la moelle hématopoïétique et qui migrent pour se différencier au sein du microenvironnement du thymus.

Le cortex thymique externe contient des prolymphocytes, grandes cellules blastiques qui se divisent activement. Ces cellules expriment des antigènes non spécifiques CD7+ et CD5+ qui sont retrouvés tout au long de la différenciation de la lignée T. D'autres molécules sont également exprimées: CD38 (une glycoprotéine d'adhésion) et CD71 (le récepteur de la transferrine).

Au niveau du cortex profond les thymocytes corticaux sont des cellules plus petites. Elles expriment le récepteur T ou TCR. Comme les chaînes des immunoglobulines, chaque chaîne du TCR comporte une séquence variable (V) et une séquence constante(C) prolongée d'une séquence hydrophobe transmembranaire et d'une courte séquence intracytoplasmique.

La séquence variable est codée par la juxtaposition d'un gène V (variable) et d'un gène J (jonction) auxquels se surajoute un gène D (diversité).

Comme pour les immunoglobulines, les gènes des chaînes du récepteur T doivent être réassociés pour pouvoir être transcrits. La transcription du gène commence immédiatement après le réarrangement et sa traduction est quasi simultanée. On admet que les gènes TCR se réarrangent séquentiellement au cours de l'ontogenèse thymique.

Le complexe TCR-CD3 est également associé à des molécules invariantes CD4 et CD8 qui interagissent avec les molécules du CMH et qui participent également à la transduction du signal. Le CD4 est une glycoprotéine transmembranaire ; elle a des domaines terminaux qui sont ses sites de liaison pour une région non polymorphique des molécules HLA de classe 2 et un site de fixation de la GPI20 d'enveloppe du virus VIH. CD4 et CD8 sont indispensables à la stabilisation du complexe TCR-antigène.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Les régions intracytoplasmiques de CD4 et CD8 sont associées à des protéines tyrosinekinase p56lck. Les thymocytes corticaux expriment initialement simultanément les antigènes CD4 et CD8 en faible densité (DP=doublé positivité).

Les thymocytes corticaux expriment à partir de ce stade la molécule CD2 qui est un site de fixation des hématies de mouton (utilisées autrefois pour caractériser les cellules T).

Les thymocytes corticaux sont en contact étroit avec les cellules épithéliales, dites cellules nourricières. Ils subissent une sélection positive par les molécules HLA de classe 1 et 2 puis secondairement une sélection négative, par l'interaction CMH-TCR qui active le phénomène d'apoptose et provoque l'élimination des thymocytes hautement réactifs.

Du fait de ces sélections successives et des réarrangements non fonctionnels des gènes au TCR, 95 % des thymocytes corticaux sont détruits.

Dans la zone médullaire, un petit nombre de thymocytes rescapés poursuit sa différenciation et les thymocytes médullaires acquièrent le phénotype de lymphocytes T matures, exprimant exclusivement soit la molécule CD4+CD8- identifiant le phénotype T auxiliaire soit CD4- CD8+ caractérisant le phénotype des lymphocytes T suppresseurs ou cytotoxiques.

Ces cellules quittent le thymus. Ce sont de petits lymphocytes en phase G₀. Ils constituent la population prédominante des lymphocytes du sang (70 %) soit 1,1 à 1,7 10⁹/L, dont lymphocytes CD4+ 42 % (0,7 à 1,1 10⁹/L) et 35 % (0,5 à 0,9 10⁹/L) de CD8+ soit un ratio CD4+/CD8 de 1,2 (1-1,5).

b- La lymphopoïèse T antigène-dépendante :

Les lymphocytes T vierges restent habituellement quiescents et dans cet état ils ne témoignent pas d'activité auxiliaire ou cytotoxique.

Quand des lymphocytes sont activés ils produisent après plusieurs cycles de divisions cellulaires, des cellules filles dont quelques unes retournent à l'état quiescent des cellules

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

mémoires. D'autres deviennent des cellules effectrices exprimant une activité auxiliaire ou cytotoxique. Les cellules activées ressemblent à leurs parents : les cellules CD4+ activées, ne peuvent produire que des cellules CD4+, tandis que les cellules CD8 donnent naissance uniquement à des cellules CD8+.

Les lymphocytes sont activés quand le ligand spécifique se lie à son récepteur de surface. L'activation des lymphocytes CD4+ et CD8+ est induite par des antigènes spécifiques présentés par des monocytes ou des cellules dendritiques autologues, sous formes de peptides associés aux molécules du CMH de classe II pour les CD4+ et de classe I pour les CD8+.

Une activation polyclonale est réalisée par des lectines (phytohématagglutinine, concanavaline, mitogène du Pokeweed) glycoprotéines d'origine végétale ou animale qui se lient de façon spécifique à des oligosaccharides. Elle est également produite par certains anticorps anti lymphocytaires spécifiques de molécules membranaires des lymphocytes T, comme l'anti CD3, l'anti CD2, ou l'anti CD28.

Les signaux d'activation cellulaire sont mis en jeu quand un nombre suffisant du TCR, entre 200 et 1000 se lient à leur ligand fixé à la cellule présentatrice. Quand le TCR lie un complexe antigène-CMH, le signal généré est généralement insuffisant pour provoquer l'activation. Pour les lymphocytes T auxiliaire la pleine activation requiert d'autres contacts entre d'autres molécules répertoriées à la surface des CPA: CD2- CD58, (LFA3), CD5-CD72, CD28-B7, CD40-CD40L, CD27-CD70, CD11a/CD18- CD54 (ICAM).

Les lymphocytes T au repos en phase G₀ entrent dans le cycle. On observe la même séquence des événements déjà décrits dans l'activation du lymphocyte B, qui correspondent à la transformation lymphoblastique: décondensation de la chromatine, augmentation de la taille cellulaire, augmentation du contenu cytoplasmique en ARN et en protéines qui lui confèrent sa basophilie. La progression de la cellule activée dans le cycle cellulaire conduit à la mitose, produisant deux cellules filles qui peuvent passer directement en phase G₁ pour entrer dans un

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

nouveau cycle de division et après plusieurs cycles subir un processus de maturation. L'activation des lymphocytes est ainsi contrôlée non seulement par la liaison de l'antigène, mais également par des interactions impliquant des contacts directs de surface à surface, ou de cytokines très labiles qui agissent sur de courtes distances. C'est pourquoi l'activation lymphocytaire survient efficacement au niveau des organes lymphoïdes secondaires où les lymphocytes, antigènes, et cellules présentatrices de l'antigène se rencontrent dans un étroit espace.

Au niveau du ganglion lymphatique, entre la région du cortex externe des follicules et les cordons de la médullaire, existe une zone correspondant au cortex profond ou zone paracorticale, zone T dépendante, d'individualisation anatomique assez floue. Elle est constituée de lymphocytes T, de cellules dendritiques interdigitées, dérivées des lignées monocytaires. On trouve également dans ce secteur des veinules post-capillaires à cellules endothéliales cubiques qui expriment fortement les molécules d'adhésion de type E sélectine et L sélectine. A ce niveau, les lymphocytes ont des contacts avec ces molécules d'adhésion, traversent la barrière endothéliale et migrent dans le cortex profond. L'unité fonctionnelle de ce secteur est centrée sur l'arrivée d'un sinus lymphatique afférent qui permet le transit d'antigènes libres, ou fixés aux cellules dendritiques qui proviennent des cellules de Langherans du territoire cutané ou muqueux, satellite. L'antigène est présenté aux lymphocytes T sous forme de peptides.

Dans ces zones T, la population prédominante est représentée par des lymphocytes de petite taille de phénotype CD4+, associés à de grandes cellules de type immunoblastique peu nombreuses sauf s'il existe une stimulation.

La stimulation s'accompagne d'une hyperplasie du cortex profond, due à l'accumulation des lymphocytes T, issus du sang et franchissant les parois des veinules post capillaires. Il y a une transformation des lymphocytes T stimulés par l'antigène, provoquant la prolifération de clones de lymphoblastes. Au cours de ces événements interviennent de nombreuses cytokines,

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

en particulier l'IL2, indispensable à la prolifération des lymphoblastes T. A partir du 6^{ème} jour, ces lymphoblastes redeviennent de petits lymphocytes qui passent dans la circulation lymphatique, puis sanguine.

Les lymphocytes T matures, trouvés dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires expriment les molécules CD3, CD2, CD7. Ils constituent des sous populations dotées de fonctions différentes et expriment des marqueurs de surface distincts.

La plupart des lymphocytes qui expriment la protéine CD8 ont une activité cytotoxique (CTL), capable de tuer les cellules allogéniques porteuses de molécules étrangères à leur surface ou infectées par un virus. Ces lymphocytes se différencient de leurs précurseurs en présence d'IL2 produite par les lymphocytes T auxiliaires. Les lymphocytes T CD8+ ont un TCR qui assure la reconnaissance du peptide spécifique, associé à une molécule de CMH sur la cellule cible. Le signal activateur délivré par ce contact augmente l'expression membranaire et l'affinité des molécules d'adhérence. Au cours de ce contact la cellule tueuse libère des substances toxiques qui perforent ou désorganisent la membrane des cellules cibles.

Ces substances correspondent à des activités enzymatiques comme les serines estérases: granzymes A, B et H ; la perforine qui est un homologue du complexe d'attaque C9 du complément ou d'autres molécules comme le TIA-1 contenues dans les granules des lymphocytes T activés. Cette activité cytotoxique subit un contrôle négatif par les lymphocytes T CD8+ CD57+ qui sécrètent un facteur inhibiteur augmentant l'AMPc des cellules cytotoxiques.

Les lymphocytes T qui expriment la molécule CD4+ exercent généralement une fonction dite auxiliaire qui favorise la prolifération, la maturation et les fonctions immunologiques d'autres types cellulaires. Les lymphokines sécrétées par les lymphocytes T auxiliaires sont importantes dans le contrôle des lymphocytes B et des lymphocytes T cytotoxiques. Après des stimulations antigéniques itératives, on distingue des sous populations de lymphocytes T CD4+ en fonction du profil des cytokines qu'elles sécrètent.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Les lymphocytes T CD4+ précurseurs (Thp) sécréteurs de l'IL2, ou (Tho) sécréteurs d'un mélange de cytokines : l'IL2, l'IL4, l'IL5, l'IFN γ .

Les lymphocytes T CD4+ Th1 sont produits par de faibles quantités d'antigènes, présentés par des cellules dendritiques ou des antigènes parasitaires. Ils sécrètent principalement l'IL2, l'IFN γ , le TNF α . Ces cytokines sont également sécrétées par les lymphocytes cytotoxiques CD8 et les cellules NK. L'activité des lymphocytes Th1 est bloquée par l'IL4 et l'ITL13. Elle est stimulée par l'IL12. Ils contrôlent les réactions d'hypersensibilité retardée et la formation des granulomes.

Les lymphocytes TCD4+ Th2 sont produits au cours de stimulation par de fortes doses d'antigènes, une présentation de l'antigène par des lymphocytes B, l'administration de faibles doses de cyclosporine. Ils sécrètent l'IL4, l'IL13, l'IL15, l'ITL6, l'IL10. L'IFN γ inhibe l'activité des cellules Th2. Les lymphocytes Th2 contrôlent la production d'Ac, principalement d'IgE au cours des réactions d'hypersensibilité impliquant les basophiles et les mastocytes. Leur activité est stimulée par l'IL4 et l'IL10. Les lymphocytes T, Thp, Th1, Th2 produisent en outre l'ITL3 et le GM-CSF.

Dans le sang périphérique, globalement 70 % des lymphocytes T sont CD4+ CD8- et 25 % sont CD4- CD8+. Les cellules qui ont ce phénotype sont souvent appelées des positivités simples (SP) et sont communément impliquées dans la réponse immune. Approximativement 4 % des lymphocytes T en dehors du thymus sont CD4- CD8-. Les cellules doublement positives (DP) CD4+ CD8+ ne représentent que moins de 1 % des cellules T extra thymiques et ont des fonctions inconnues.

La corrélation du caractère CD4 avec les fonctions auxiliaires et CD8 avec les fonctions cytotoxiques est forte mais pas absolue. Un petit nombre de cellules CD8+ a une activité auxiliaire. Quelques cellules CD4+ ont une activité cytotoxique.

3. La lymphomagenèse [14] :

Les translocations chromosomiques constituent un événement clé dans l'oncogenèse des lymphomes B, et seraient retrouvées jusque dans 90% des lymphomes, et sont caractéristiques de certains types de lymphome B [15]. Toutefois, une stimulation du BCR semble tout aussi nécessaire à la survie des cellules lymphomateuses B. Les facteurs produits par le microenvironnement du lymphome semblent également avoir une part importante dans le développement des lymphoproliférations, ce qui ouvre de nouvelles voies de stratégie thérapeutique. Enfin, pour chaque type de lymphome ou presque, des mécanismes particuliers d'oncogenèse sont décrits, et certains champs expérimentaux sont si vastes et actifs qu'il ne peut être question ici que de mettre en exergue quelques exemples.

a- Événements génomiques :

Les translocations chromosomiques réciproques impliquent le gène codant pour les Ig et un proto-oncogène: en conséquence, l'oncogène se trouve sous contrôle du promoteur du gène actif codant pour les Ig, et son expression en devient constitutive et dérégulée. Il existe trois types de points de cassure au niveau du locus des Ig : certains sont adjacents à des segments D ou J, avec perte de nucléotides ou adjonction de nucléotides N, et indiquent une recombinaison VDJ défectueuse au moment de la lymphopoïèse médullaire. Dans d'autres translocations, les points de cassure se font dans des segments V réarrangés et mutés, indiquant une cassure au moment des événements d'hypermutation somatique. Enfin, certaines translocations proviennent d'une cassure au niveau des régions de switch des parties constantes, ce qui indique que l'événement oncogénique est survenu au moment d'un switch de classe d'Ig. Un parallèle avec les lymphocytes T s'impose: pour ceux-ci, le seul événement génomique est le réarrangement génique pour former le récepteur T à l'antigène, et il n'existe ni hypermutation somatique, ni switch de classe. Les lymphomes T sont dans leurs ensembles environ dix fois moins fréquents

que le lymphome B. Il faut noter que la plupart des lymphomes dérivent de lymphocytes B post – CG, qui ont subi les étapes d'hypermutation et de switch.

Le mécanisme qui produit la cassure au niveau de l'oncogène n'est pas connu: néanmoins, le gène *bcl-6* subit le phénomène d'hypermutation somatique, et le gène *bcl-2* comprend dans sa séquence des sections reconnues par le gène RAG. En outre le "débordement" du mécanisme d'hypermutation somatique sur d'autres gènes que ceux du segment V et parfois à l'origine de facteurs favorisant l'émergence du lymphome même en dehors de la survenue de translocations: dans les lymphomes diffus, de nombreux oncogènes peuvent avoir subi des hypermutations aberrantes, et on trouve des mutations à l'origine d'une inactivation de *fas* dans environ 20 % des lymphomes post–CG, ce qui rend la cellule résistante à toute mise en apoptose par cette voie.

b- Stimulation par le BCR, d'origine antigénique ou non :

La survie et la sélection des lymphocytes B, même au stade mature et quiescent, dépend de leur BCR. Parfois, on ne sait pas si le signal de survie est un signal délivré de façon autonome ou secondaire à une activation par l'Ag (pré–BCR). Quoiqu'il en soit, la grande majorité des cellules lymphomateuses B expriment un BCR. Et il existe plusieurs arguments pour suggérer que dans les lymphomes le signal BCR est également nécessaire à la survie: par exemple, on n'observe presque jamais de variants BCR négatifs dans les lymphomes qui continuent à subir des hypermutations somatiques, alors que statistiquement, une mutation sur dix devrait aboutir (par délétion, mutation non–sens, ou changement du cadre de lecture) à l'absence d'expression de la protéine: les cellules doivent donc toujours être sélectionnées sur leur expression du BCR. De même, dans les essais de vaccination par anticorps anti–idiotypique (le site antigénique du BCR du lymphome B, qui est une protéine spécifique de la tumeur pour un individu donné), on ne fait pas émerger de variants BCR négatifs. La stimulation du BCR pourrait provenir également d'une stimulation antigénique: ceci est particulièrement à l'étude dans la LLC–B [16]. Dans cette maladie, on a souvent montré que le RCR reconnaissait des auto–antigènes (ou bien que l'Ig

monoclonale accompagnatrice de nombreux cas est auto-immune): les manifestations auto-immunes sont fréquentes (anémie, thrombopénie). De plus, on parvient à identifier des groupes de LLC qui montrent des réarrangements V_H et V_λ extrêmement similaires à l'intérieur de chacun des groupes, ce qui suggère fortement l'existence de quelques épitopes antigéniques reconnus par le BCR leucémique, ou bien l'intervention d'un superantigène [17].

Enfin, même lorsque le gène codant pour les Ig n'est pas mute, le phénotype des cellules suggère une activation préalable par l'Ag. Un argument clinique est également en faveur de cette hypothèse: le traitement par interféron des hépatites C non seulement élimine le virus, mais cause parfois la régression des lymphomes spléniques associés au virus C. De récents travaux établissent un lien direct entre réinfection virale et le développement du clone malin [18].

c- Microenvironnement tumoral :

Le microenvironnement peut être nécessaire à la survie des cellules lymphomateuses et conditionner leur progression. Dans le lymphome folliculaire par exemple, les cellules lymphomateuses ne se multiplient in vitro qu'en présence de lymphocytes T helper ou d'une stimulation par leur CD40. In vivo, les cellules tumorales sont toujours en contact étroit avec les cellules folliculaires dendritiques et des lymphocytes T CD4 helper. Les rares cellules lymphoïdes des espaces interfolliculaires ne prolifèrent pas.

d- Infections virales :

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) infecte environ 90 % de la population humaine. Après la primo-infection, il persiste la vie durant dans les LB mémoire. Dans certains cas, le virus les transforme et peut occasionner des lymphomes (Burkitt, maladie de Hodgkin, ou post-transplantation), qui tous semblent dériver de LB du CG. EBV est un membre de la famille des Herpesviridae. Il entre dans le lymphocyte B en se fixant sur la molécule CD21 (récepteur à la fraction du Complément C3d) avec la molécule HLA de classe II comme corécepteur. L'infection

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

des LB in vitro a pour conséquence l'immortalisation des cellules. Le virus reste latent et s'active spontanément dans un petit pourcentage de cellules. Les cellules B mémoires quiescentes sont le réservoir de virus dans le corps humain. Des 100 gènes viraux, seuls une dizaine sont exprimés dans les LB dans la phase de latence. Ce sont 6 antigènes nucléaires (EBNA 1, 2, 3A, -B, C, et LP), et des protéines latentes de membrane LMP 1, -2A, et-2B. Deux ARN non traduits sont également exprimés à cette phase, les EBER (EBV-encoded RNA) et BART (BamH1 A rightwards transcripts). Les gènes les plus impliqués dans la lymphomagenèse sont EBNA1, -2, LMP1, -2, et les EBER.

Chez le sujet contaminé, les LB naifs sont infectées. Ils expriment alors toutes les protéines et ARN de la phase de latence (latence III). Les LB naifs infectés prolifèrent et certains migrent dans un CG. Là, seules les protéines de latence EBNA1, LMP1 et LMP2A sont exprimées (latence II). Ces cellules se différencient ensuite en LB mémoires, n'exprimant plus que les EBER et possiblement LMP2A. Lorsque les LB mémoires sont réactivées par leur Ag, EBV réactive simultanément son cycle lytique et infecte de nouvelles cellules B naïves. De nombreux mécanismes sont proposés pour chacun des lymphomes principaux associés à l'EBV. Il persiste des incertitudes et des contradictions entre les modèles, nous avons choisi d'en résumer deux parmi les plus célèbres et les plus étudiés. La forme endémique africaine du lymphome de Burkitt est associée dans 100% des cas à l'EBV contre 20-30 % des cas aux Etats-Unis. La caractéristique du lymphome de Burkitt est la translocation impliquant le proto-oncogène, facteur de transcription, MYC. De plus, dans un tiers des cas, des mutations inactivent le gène suppresseur de tumeur p53. Les cellules du lymphome de Burkitt sont en phase active d'hypermutation somatique et on en déduit que ces cellules dérivent des centroblastes. La structure de la translocation indique également un processus en cours de switch ou d'hypermutation somatique. Plusieurs résultats indiquent un rôle possible des EBER dans la physiopathologie du lymphome: EBER induit l'expression de l'IL-10, ce qui provoque une

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

résistance à l'IFN α et favorise par ce biais la croissance et la survie des cellules tumorales. D'autre part, l'expression de EBER est positivement régulée par MYC. Comme on pense que EBER exerce un rôle antiapoptotique dans la cellule infectée, l'expression soutenue de EBER dans les cellules du CG qui ont acquis une translocation de MYC pourrait contrebalancer l'effet proapoptotique de MYC, potentialisant la prolifération induite par la translocation.

Le virus d'Epstein-Barr n'est pas le seul agent infectieux impliqué dans la pathogenèse des lymphomes, nous avons déjà cité le virus de l'hépatite C, et il en existe d'autres, tel l'HHV-8. Ces organismes agissent diversement par des mécanismes bien particuliers, comparable à EBV, et/ou par l'effet de stimulation antigénique chronique.

Les lymphomes non hodgkiniens sont un des cancers les plus fréquemment associés à l'infection par le VIH. La survenue d'un lymphome chez un patient séropositif est un critère d'entrée dans le sida. Pour autant, le VIH n'est pas considéré comme oncogénique: sa contribution à la lymphomagenèse tient plutôt à l'immunodépression ainsi qu'aux proliférations réactionnelles induites par les multiples infections, ce qui favorise la survenue des lésions génétiques. En revanche, on détecte constamment l'EBV dans les lésions des lymphomes primitifs du SNC, qui sont les plus fréquemment diagnostiqués avec d'autres lymphomes extra-ganglionnaires chez ces patients.

IV. LE MYELOME MULTIPLE

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération d'un clone de plasmocyte envahissant la moelle hématopoïétique. Il est précédé d'un état « prémyélomateux » nommé « dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée » (MGUS).

Il représente environ 10 % des hémopathies malignes, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes [18].

Il atteint le plus souvent le sujet âgé. Les manifestations osseuses (douleurs, fractures pathologiques) dominent fréquemment le tableau clinique.

1. Physiopathologie :

Les principales manifestations du myélome résultent de l'accumulation de plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse [19], pouvant entraîner :

- ↗ La production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines ;
- ↗ Des lésions de l'os environnant la cavité médullaire ;
- ↗ Une insuffisance médullaire avec anémie et/ou leucopénie et thrombopénie ;
- ↗ Une immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines normales et sensibilité accrue aux infections.

2. Epidémiologie :

Selon une estimation de la société américaine de cancérologie, près de 12000 nouveaux cas de MM sont observés et environ 9000 décès imputables à cette affection se produisent chaque année aux états unis [20].

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

En France on trouve 3600 nouveaux cas et 2300 décès qui se produisent chaque année [21].

Le myélome n'est pas une maladie rare, puisqu'il présente 1% de tous les cancers et est à l'origine de 2% de mortalité par cancers [20].

2-1 L'âge :

Le MM est exceptionnel avant 40 ans, sa fréquence croît avec l'âge [20]. Certaines séries rapportent des cas de MM survenus entre 30 et 40 ans, mais aucun cas pédiatrique ou jeune n'a été rapporté.

Tableau VI: les résultats de différentes séries concernant l'âge.

Les séries	Pays	Age Moyen
Kyle 1975 [22]	USA	61.5 ans
Bataille 1979 [23]	France	65 ans
Koffi KG 2000 [24]	Cote d'ivoire	58 ans
Benyaich.I 2001 [25]	Maroc (Rabat)	56.78 ans
Mrabet.R 2003 [26]	Algérie	63 ans
Rachid .M 2004 [27]	Maroc (Casa)	56.7 ans
El Mezouar .I 2010 [28]	Maroc (Fès)	61 ans
Amrani Hassani. M 2010 [29]	Maroc (Fès)	59 ans
Notre série	Maroc (Rabat)	55 ans

Dans notre série, le diagnostic de MM a été retenu chez 59 patients. L'âge moyen était de 55 ans, avec des extrêmes allant de 41 à 80 ans, ce qui rejoint la plus part des séries internationales citées dans le tableau VI.

2-2 Sexe :

Notre étude relève une prédominance masculine (69,4 % d'homme contre 30,6 % de femmes), avec un sexe ratio de 2,5. Cette prédominance a été déjà rapportée par certains auteurs qui montrent une nette prédominance masculine [30,31].

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

A l'opposé, la plupart des études réalisées sur des cas dont le nombre est beaucoup plus important [22,32], battent en brèche cette notion. En effet tous ces auteurs affirment qu'il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre.

Tableau VII: la distribution selon le sexe dans différentes séries de MM.

Les séries	pays	Hommes %	Femmes%	Sexe ratio
Kyle [22]	USA	61	39	1.5
Bataille [23]	France	51	49	1
Koffi .KG [24]	Cote d'ivoire	56	44	1.3
Benyaich .I [25]	Algérie	61.2	38.8	1.57
El Mezouar .I [28]	Maroc (Fès)	55	45	1.23
Ben abdeladhim [33]	Tunisie	63.2	36.8	1,72
Notre série	Maroc (Rabat)	69,4	30,6	2,5

A noter que l'origine géographique des patients joue un rôle dans la variation du sexe ratio puisque dans les pays africains (Cote d'Ivoire, Tunisie, Algérie et Maroc), le sexe ratio est supérieur à celui des pays européens (Tableau VII).

3. Critères de diagnostic

Le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, souvent dystrophique, ce qui différencie le MM de la MGUS ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée (moins de 10 % de plasmocytes médullaires par définition). Les critères diagnostiques actuels distinguent MM symptomatique (présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessous) et MM asymptomatique [34]. La distinction est fondamentale car, en l'état actuel des connaissances, seul le MM symptomatique justifie la mise en place d'un traitement spécifique.

Les critères CRAB, indépendants de la symptomatologie clinique, définissent les atteintes organiques dues à la maladie [34]:

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

- **C** pour hypercalcémie (≥ 1 mg/dl ou $\geq 0,25$ mmol/L) ;
- **R** pour insuffisance rénale (créatininémie > 173 mmol/L ou > 1 mg/dl) ;
- **A** pour anémie (taux d'hémoglobine plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- **B** pour lésions osseuses (bone lesions) (au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique).

Les différentes formes cliniques sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau VIII: Définition des formes cliniques du MM [35].

MGUS	MM asymptomatique	MM symptomatique
Pas de symptômes [critères CRAB]	Pas de symptômes [pas de critères CRAB]	Symptômes [critères CRAB]
Immunoglobuline monoclonale détectée mais <30 g/L si IgG et plasmocytose médullaire $<10\%$	Immunoglobuline monoclonale détectée à des taux >30 g/L si IgG ou IgA ou IgD monoclonale et/ou plasmocytose médullaire $\geq 10\%$	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines et/ou Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$

4. Circonstances de découverte :

Les manifestations cliniques du MM sont polymorphes, elles peuvent être d'ordre cliniques, biologiques ou radiologiques. Par ailleurs, le MM peut se révéler par des complications [36].

4-1 Circonstances cliniques :

a- Signes généraux :

L'asthénie, l'amaigrissement et la fièvre en dehors de toute infection peuvent être révélatrices de la maladie, et doivent faire rechercher systématiquement un myélome au même titre qu'une autre néoplasie [37,38].

Dans notre série, 40 patients, soit 68%, avaient des signes généraux associés, essentiellement l'altération de l'état général. Cette altération était souvent le fait du retard de consultation et concernait essentiellement le sujet âgé.

b- Douleurs osseux :

Les manifestations ostéoarticulaires sont très fréquemment inaugurales de la maladie [38]. Leur fréquence est variable d'une série à l'autre. Les douleurs osseuses sont quasi-constantes (65–90%). Ce sont des douleurs permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin ou du thorax, et peuvent être diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples et entraînant une impotence fonctionnelle douloureuse [39].

Tableau IX: les résultats de différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices du MM.

Les séries	Douleurs osseuses
Kyle [22]	68 %
Koffi .KG [24]	66 %
Benyaich .I [25]	65 %
Mrabet .R [26]	82 %
Rachid .M [27]	79 %
El Mezouar .I [28]	78.7 %
Bauder .F [40]	63–90 %
Chkir [41]	68 %
Notre série	79,5 %

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Dans notre étude, les douleurs osseuses étaient le principal signe révélateur de la pathologie (47 patients, soit 79,5 %), ce qui est en parfaite concordance avec les autres séries (Tableau IX).

c- Syndrome hémorragique :

Les troubles de l'hémostase ont une traduction clinique tardive et inconstante dans 15% des cas [37]. Les hémorragies sont principalement cutanéomuqueuses (épistaxis, gingivorragies). Il s'agit rarement d'hémorragies digestives [42].

Les causes les plus fréquentes de ces hémorragies sont :

- 1- La thrombopénie : c'est la première cause par ordre de fréquence, elle est d'origine centrale secondaire à l'infiltration plasmocytaire médullaire ou au traitement [43].
- 2- La thrombopathie : qui est un déficit qualitatif des plaquettes lié à l'action anti glycoprotéine III a plaquettaire de l'immunoglobuline monoclonale.
- 3- La présence d'un anticoagulant circulant dirigé contre le facteur VIII (antihémophilie A).
- 4- Enfin, le syndrome hémorragique peut entrer dans le cadre du syndrome d'hyperviscosité, d'une amylose avec fragilité capillaire par dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines dans la paroi vasculaire [37].

Le syndrome hémorragique n'a été constaté chez aucun de nos patients.

d- Syndrome tumoral :

L'hypertrophie hépato-spléno-ganglionnaire est beaucoup plus rare que le syndrome hémorragique. Elle est due à l'infiltration de ces tissus par les plasmocytes myélomateux [37].

La rareté de ces symptômes a été également rapportée par certains auteurs [44,45].

e- Syndrome infectieux :

Il est présent au diagnostic chez environ 10 % des patients. Le MM, avant la phase terminale, n'engendre pas de fièvre. Il induit un déficit de l'immunité humorale en rapport avec une hypogammaglobulinémie, parfois profonde (<3g/L), dont la conséquence est l'augmentation du risque d'infections principalement à germes encapsulés, tels que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les infections les plus fréquentes sont pulmonaires et urinaires ; ces infections peuvent engendrer des états septicémiques [18].

4-2 Circonstances biologiques :

Au moment du diagnostic, 30% des patients n'ont aucune symptomatologie clinique du MM, et la maladie est alors découverte de manière fortuite, à l'occasion, par exemple, d'une VS accélérée dépassant 100 mm à la première heure, ou à l'occasion de la détection d'un pic sur une électrophorèse des protéines sériques (EPP) pratiquée lors du bilan d'une autre pathologie [18]. Ceci était le cas chez 5 patients dans notre série, soit 8,5 %, dont 3 patients à l'occasion d'une VS accélérée, et 2 patients à l'occasion d'une EPP, objectivant un pic monoclonal.

4-3 Complications révélatrices :

Les différents signes cliniques révélateurs du MM sont déjà en eux même des complications [38].

Les manifestations rénales sont moins révélatrices que les manifestations osseuses et hématologiques [38]. Seule la série de Joan Blade [46] a comporté 20 % d'insuffisance rénale.

Concernant notre série, l'insuffisance rénale est révélatrice de la maladie dans 7 % des cas, résultat proche de celles trouvées par Benyaich (Algérie) [25] et Rachid (Maroc) [27] (Tableau X).

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Les complications neurologiques inaugurant le tableau clinique dans 14% des cas [27]. Il s'agit habituellement de compression médullaire et radiculaire, rarement de neuropathies périphériques et exceptionnellement d'atteintes neurologiques centrales [47].

Dans notre série, les manifestations neurologiques étaient révélatrices de la maladie chez 5 % des cas, essentiellement en rapport avec des compressions médullaires lentes révélées radiologiquement par des tassements vertébraux.

Tableau X: les résultats de différentes séries concernant les complications révélatrices.

Les séries	Insuffisance rénale	Signes neurologiques
Koffi .KG [24]	17 %	5 %
Benyaich.I [25]	6 %	2,6 %
Mrabet.R [26]	4.5 %	25 %
Rachid.M [27]	8 %	14 %
El Mezouar .I [28]	5.2 %	1,7 %
Notre série	7 %	5 %

L'amylose peut révéler le MM dans 5% des cas. Il s'agit d'une amylose type AL caractérisée par l'accumulation de dépôts amyloïdes au niveau du tube digestif, cœur, reins et articulations [48].

Certaines circonstances de découverte dites rares ont été rapportées par d'autres auteurs. Il s'agissait de l'accès goutteux et des tableaux de polyarthrites rhumatoïdes [30,49].

Ces circonstances n'ont pas été relevées dans notre série.

5. Examens complémentaires :

5-1 La vitesse de sédimentation :

La VS est souvent accélérée selon la plupart des études (Tableau XI). Ceci est du à la présence de l'Ig monoclonale. Elle est souvent supérieure à 50 mm à la première heure. Une VS

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

supérieure à 100 mm, en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire, doit faire rechercher, entre autres, un MM [50].

Certains MM à chaîne légères, à cryoglobuline ou non excrétant ont des VS peu augmentées (<50 mm) [50,51].

Conformément à la plupart des études, la VS était accélérée dans 85 % des cas, dont la majorité avait une VS entre 50 et 100 mm (51 %), seul 5 % des cas avaient une VS très accélérée dépassant 100 mm, résultat comparable à celui retrouvé par Kyle [22] (Tableau XI).

Tableau XI: étude comparative de la VS par rapport aux différentes séries.

Les séries	VS en mm à la 1 ^{ère} heure			VS accélérée	Total des cas
	VS	N° de cas	Pourcentage %		
Kyle (1975) [22]	10-50	201	24	63 %	841
	50-100	320	38		
	>100	32	3,8		
Benabdeladhim (1988) [33]	9-50	16	13	79 %	113
	50-100	19	17		
	>100	54	49		
Mrabet .R (2003) [26]	<100	537	63	90 %	852
	>100	230	27		
El Mezouar .I.[28]	10-50	33	63,5	100 %	52
	50-100	4	7,7		
	>100	15	28,8		
Notre série	10-50	17	29	85 %	59
	50-100	30	51		
	>100	3	5		

5-2 La numération formule sanguine :

a- L'anémie :

L'anémie est la cytopénie la plus fréquente. Elle est souvent normochrome normocytaire arégénérative. Ses mécanismes sont multiples, d'abord centrale par envahissement plasmocytaire de la moelle (une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines), et périphérique par hémodilution liée à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale.

La fréquence de l'anémie varie entre 54 et 88 % (Tableau XII), mais elle est plus fréquente dans notre série (91,5 %).

Tableau XII: Etude comparative de l'anémie par rapport à différentes séries.

Les séries	Nombre de cas	Anémie
Bataille.R [31]	233 cas	58 %
Benabdeladhim [33]	111 cas	88,3 %
Kyle [22]	869 cas	62 %
El Mezouar .I [28]	56 cas	54 %
Notre série	59 cas	91,5 %

b- La thrombopénie :

Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie et la leucopénie sont observées à la phase avancée de la maladie ou après instauration de la chimiothérapie [52]. La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués [53].

Dans notre série, 84,75 % des cas ont un taux de plaquettes normal. Dans 15,25 %, le taux de plaquettes est inférieur à 150000/mm³ au moment du diagnostic.

Le tableau suivant montre la fréquence de thrombopénie selon les auteurs.

Tableau XIII: la fréquence de thrombopénie selon les auteurs.

Les séries	Thrombopénie
Kyle [22]	13%
Benyaich .I [25]	24.44%
El Mezouar .I [28]	14.8%
Benabdeladhim [33]	37.5%
Notre série	15,25 %

5-3 L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines :

Ce sont des examens indispensables au diagnostic du MM.

L'électrophorèse révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM secrète des immunoglobulines entières [51]. Elle met en évidence le plus souvent un pic à base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bêtaglobulines et rarement au niveau des alpha-globulines. Dans 10 %, l'EPP montre une hypogammaglobulinémie et dans 10% des cas, elle est normale [52], il peut s'agir d'un MM à chaine légère, d'un MM non excréant ou un MM à IgD ou IgE.

Quant à l'immunofixation, elle précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine son type immuno chimique. Elle met en évidence aussi, une baisse des autres immunoglobulines. Le caractère monoclonal est confirmé par, l'existence au niveau de la paraprotéine, d'un seul type de chaine légère Kappa ou Lambda.

Le MM à chaines légères est souvent diagnostiqué par la mise en évidence des chaines légères Kappa ou Lambda dans les urines mais rarement dans le sérum [36].

La place prépondérante qu'occupent les IgG (81 %) dans notre série, est retrouvée également dans les grandes séries internationales où les IgG occupent la première place avec une proportion qui varie de 48 à 64 % (Tableau XIV).

Tableau XIV: Distribution isotypique des gammopathies monoclonales selon les séries.

Les séries	Nombre de cas	IgG (%)	IgA (%)	IgM (%)	IgD (%)	k ou λ (%)
Oberdofer 1973 Allemagne [54]	7836	58,03	18,89	17,03	0,22	5,79
Fine 1985 France (Paris) [55]	1182	51,09	16,41	25,04	1,01	6,42
Hurez 1985 France (Angers) [56]	4193	48,91	12,97	32,98	0,35	4,76
Kyle-USA 1989 [57]	808	61,62	10,54	20,07	0,12	7,62
Giraldo 1994 Espagne [58]	1203	65,85	18,49	9,85	0,25	5,53
ONG 1997 Pays-Bas [59]	503	64,41	10,93	21,07	0,79	2,78
Mseddi 2003 Tunisie [60]	288	53,98	21,73	14,20	1,08	14,13
Notre série 2007 Maroc (Rabat)	59	81	7	5	-	7

Les IgA occupent la 2^{ème} place dans notre série avec 7 % des cas. Cette place est retrouvée dans la série tunisienne de Mseddi [60], et dans les séries espagnoles de Giraldo [58] où les IgA occupent la 2^{ème} place avec un pourcentage de 18 % de cas. Alors que dans la plupart des séries internationales (Tableau XIV), les IgM occupent la seconde place avec une proportion allant de plus de 20 à 33 % des gammopathies monoclonales.

Ces différences peuvent en partie être expliquées par la plus forte prévalence de la maladie de Waldenström en Europe de l'Ouest par rapport au bassin méditerranéen. En effet, les IgM constituent un sujet de controverse, certains auteurs affirment qu'il n'existe pas de myélome à IgM et que l'existence d'un IgM au cours d'une gammopathie monoclonale serait tout simplement due à la maladie de Waldenström [29,31]. D'autres facteurs génétiques et environnementaux non encore parfaitement connus seraient impliqués [19].

La deuxième particularité de notre série est la fréquence des gammopathies à chaînes légères qui représentent 7 %. Dans les séries internationales, la fréquence de ce type de gammopathie varie de 2,7 à 14,13% [54-60], ce qui témoigne de la moyenne prévalence du myélome à chaînes légères dans notre étude.

5-4 Le frottis sanguin :

Le frottis sanguin montre des hématies en rouleaux (Figure 8). Ces hématies en rouleaux étaient retrouvées dans 41 cas (70 %).

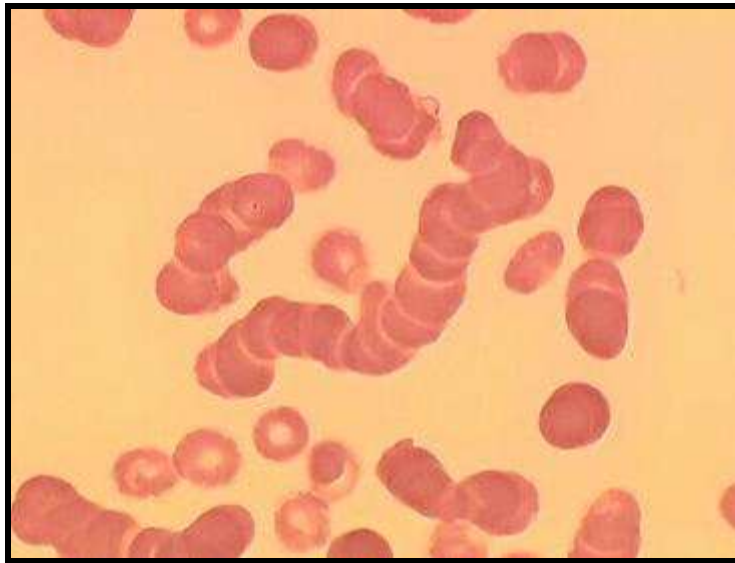


Figure 8: Frottis sanguin montrant des hématies en rouleaux [61].

5-5 Le myélogramme :

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [62]. Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques.

La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques, aspiration et biopsie, sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène [63]. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors de myélome

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

multiple ostéosclérosant; dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante.

La répartition selon la plasmocytose médullaire montre que dans tous les cas, elle était révélatrice du MM, puisque 100 % des patients avaient une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, même résultat trouvé par Makni [64] (Tableau XV).

Tableau XV: Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries.

Les séries	Taux de plasmocyte en pourcentage	
	<10 %	10-100 %
Makni H. [64]	0 %	100 %
Boukhiri I. [65]	17 %	79 %
Koffi KG. [24]	8 %	92 %
Notre série	0 %	100 %

Ces plasmocytes observés présentaient des critères cytologiques de malignité [21, 66]. Il s'agissait de plasmocytes à noyau central, multinucléés, à cytoplasme flammé ou vacuolé, cellules de Mott (Figure 9).

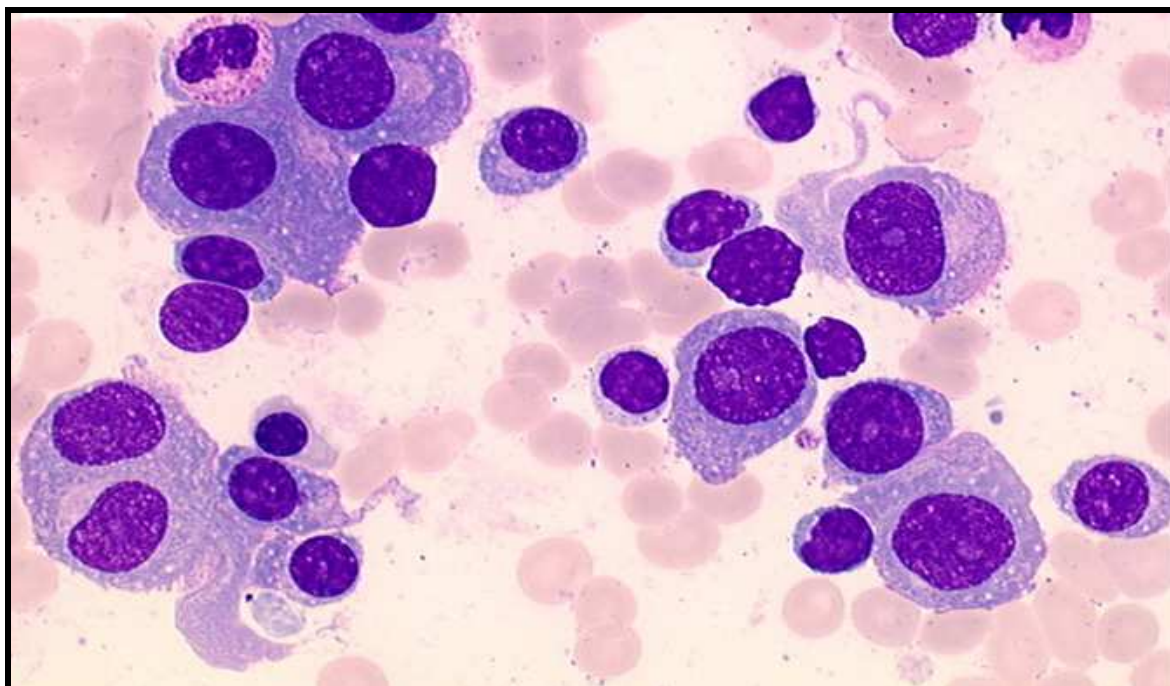


Figure 9: Myélogramme montrant une plasmocytose médullaire [62].

6. La classification de Durie et Salmon [67] :

La classification de Salmon et Durie est la méthode de référence pour l'évaluation pronostique. Le stade III est le plus fréquent dans la plupart des séries (50 à 96,5 %) [10,68-70]. Nos résultats sont conformes aux données de la littérature (tableau XVI).

Tableau XVI: Classification pronostique de Salomon et Durie selon la littérature.

Les séries	Stade I (%)	Stade II (%)	Stade III (%)
Pertuiest 1992 [71]	18	32	50
Makni 1994 [64]	7,5	17,5	5
Zitoun 1997 [72]	0	3,5	96,5
Khrouf 1998 [73]	0	13	87
Chkir 2010 [41]	4	30	92
El Mezouar 2010 [28]	0	13,8	86,2
Notre série	0	18	82

V. LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie fréquente, en particulier chez le sujet âgé. Elle se définit par la présence et l'accumulation de petites lymphocytes matures dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, excédant $5 \times 10^9/l$, durable plus de trois mois, avec à l'examen par cytométrie en flux une prolifération monotypique et un score de Matutes supérieur ou égal à 4 [6].

Comme la plupart des syndromes lymphoprolifératifs, la LLC est considérée comme une maladie dite indolente : les patients sont initialement asymptomatiques et les symptômes apparaissent avec l'évolution de la maladie. Cette maladie est reconnue par son hétérogénéité clinique mais également pronostique, révélée récemment grâce aux avancées significatives dans le domaine de sa connaissance biologique [74]. Son étiologie reste peu connue [75].

Une fois le diagnostic de LLC est suspecté, le bilan comprendra comme première étape un hémogramme avec frottis sanguin qui va permettre de distinguer avec plus ou moins de certitude les LLC typiques des autres lymphoproliférations, et d'évoquer les diagnostics différentiels, notamment devant les aspects cytologiques atypiques [76].

1. Physiopathologie [77]:

La leucémogénèse concerne une lignée particulière de lymphocytes B : il s'agit de la lignée de lymphocyte B exprimant la molécule CD5 à la surface de la cellule.

Il s'agit d'un lymphocyte B néoplasique dérivant d'une sous-population de cellules B du manteau folliculaire. Cette zone est constituée de lymphocytes B ayant des caractéristiques d'auto-réactivité immunologique et coexprimant un antigène T, l'Ag CD5.

Les lymphocytes B CD5+ leucémiques envahissent la moelle osseuse et inhibent la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques normaux. Ces lymphocytes sont bloqués en

phase G0 du cycle cellulaire. L'inhibition de l'hématopoïèse normale génère un tableau clinico-biologique d'insuffisance médullaire (survenue d'une pancytopénie).

1.1. En amont du lymphocyte B CD5 leucémique : le progéniteur leucémique B :

Le progéniteur leucémique médullaire n'est pas morphologiquement reconnaissable. Il existe dans la LLC un progéniteur leucémique pré-B. Le compartiment prolifératif médullaire de la LLC est faiblement représenté même pendant les phases évolutives de la maladie (il représente < 10% des lymphocytes B clonaux). La transformation maligne d'un progéniteur lymphoïde B génère une descendance clonale de cellules lymphocytaires B CD5+ matures. Cependant, si les lymphocytes de la LLC ont une morphologie normale mature, ils sont fonctionnellement anormaux : il s'agit d'une dysrégulation d'une sous-population lymphocytaire B CD5 impliquée dans l'ordonnement de la reconnaissance et la tolérance du soi, ce qui peut expliquer les complications auto-immunes de la maladie.

1.2. Du progéniteur B lymphoïde normal au progéniteur B leucémique :

Le progéniteur leucémique B est caractérisé par rapport au progéniteur normal, par l'acquisition d'anomalie(s) génétique(s). Il acquiert une (ou des) modification(s) chromosomique(s) transformante(s) dont la plus fréquente est la délétion 13q (53% des cas).

Ces modifications induisent un avantage de survie du progéniteur clonal via une inhibition de l'apoptose. Une surexpression de l'oncogène bcl2 est observé mais son mécanisme ne résulte pas d'une translocation chromosomique comme dans les cas de lymphomes centrofolliculaires : on évoque une anomalie de méthylation (activation) directe du gène.

A une phase évolutive de la maladie, un avantage prolifératif est en plus acquis par le progéniteur clonal. L'hyperlymphocytose devient rapidement croissante. Il survient une polyadénopathie voire une insuffisance médullaire.

La modification génétique du progéniteur B clonal survient :

- soit à un stade de lymphocyte B naïf non muté pré-germinatif (la maladie est plus agressive);
- soit à un stade muté de lymphocyte mémoire post-germinatif.

2. Epidémiologie :

la LLC est la leucémie la plus fréquente avec, en France, une projection d'incidence standardisée à la population mondiale estimée en 2010 à 3,5 pour 100000 habitants chez l'homme et 1,6 pour 100 000 chez la femme [78].

2.1. Age :

La prévalence de la LLC augmente avec l'âge avec une médiane d'âge de 65 ans (moins de 10 % des patients ont moins de 40 ans) au moment du diagnostic et un tiers des patients ayant moins de 55 ans [74, 79]. La même moyenne d'âge a été retrouvée chez nos patients avec des extrêmes allant de 45 à 78 ans.

2.2. Sexe :

Notre étude est en faveur d'une prédominance masculine soit 82 % contre 18 % chez la femme avec un sexe ratio de 5. Cette prédominance a été déjà décrite dans la littérature, avec une fréquence chez l'homme de 65 % contre 35 % chez la femme [80, 81].

A noter que l'origine géographique des patients joue un rôle dans la variation du sexe ratio.

3. Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte peuvent être cliniques ou biologiques:

Cliniquement, la maladie peut se manifester par des adénopathies superficielles (chez 80% des cas), mobiles, fermes, indolores et symétriques, de volume variable,

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

non inflammatoires et apparues lentement ; une splénomégalie modérée et rarement une hépatomégalie. Elle peut être révélée dans certains cas, par des complications infectieuses à répétition (zona, pneumopathie). Beaucoup plus rarement, la découverte de la maladie peut se faire par des complications hématologiques (anémie hémolytique auto-immune).

Il existe probablement des formes asymptomatiques de LLC. Chez l'adulte normal, la fréquence de ces formes est de 3,5 %, avec un risque de progression en LLC symptomatique estimé à 1% par an [82]. Elles sont détectées dans 13,5% des cas chez les membres de familles avec des formes familiales de LLC [83].

Nos résultats sont parfaitement conformes à ces données, nous avons noté une prédominance marquante des formes à révélation organomégalytique (95% des cas révélés par des adénopathies superficielles, isolées chez 90% des patients (31 cas) et associées à une splénomégalie chez 5% des patients, soit deux cas).

Parfois, c'est la biologie réalisée au cours d'un hémogramme systématique, qui révèle une hyperlymphocytose sanguine [82], ceci est rejoint également par nos résultats, puisque dans deux cas, soit 5% de nos malades, une lymphocytose sanguine supérieure à $5 \times 10^9/l$ au cours d'un hémogramme systématique a permis de révéler la maladie.

4. Critères de diagnostic :

En 1996, le «National Cancer Institute-sponsored Working Group» (NCI-WG) a publié des directives pour le diagnostic et le traitement de LLC [84]. Les avancées de ces dernières années ont incité les experts internationaux à réviser les directives publiées par le NCIWG en 1996 à l'occasion de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia en 2008 (IWCLL) [76].

Dans cette version révisée, les critères du diagnostic de la LLC se sont modifiés et nécessitent la présence combinée de trois critères [76]:

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

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

5. Examens complémentaires :

5.1. La numération formule sanguine :

L'hémogramme montre de façon constante un nombre de lymphocyte supérieure à $5 \times 10^9/l$ selon les récents guidelines du NCI-WG [76], cette hyperlymphocytose est indispensable au diagnostic, elle est variable et peut atteindre parfois des valeurs très élevées ($>200 \times 10^9/l$) [6].

L'anémie et la thrombopénie sont prises en compte dans toutes les classifications pronostiques et sont considérées comme une indication à débiter un traitement. Les différentes classifications ne tiennent cependant pas compte de la nature de la cytopénie. Elles peuvent être d'origine centrale (insuffisance médullaire par envahissement) ou périphérique (thrombopénie auto-immune) [85].

Ces deux facteurs pronostiques étaient présents au moment du diagnostic chez 32 de nos malades, soit 97 % de l'ensemble des LLC, dont 9 (26 %) avaient des valeurs inférieures à 10g/dl pour l'Hb et/ou inférieures à 100 G/L pour les plaquettes, ce qui a permis de les classer au stade C de la classification anatomo-clinique de Binet, corrélé à un mauvais pronostic.

5.2. Le frottis sanguin :

L'examen attentif du frottis sanguin par le biologiste revêt une importance vitale. En effet, toute hyperlymphocytose chez le sujet âgé n'est pas une leucémie lymphoïde chronique [86].

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Il précise la morphologie des cellules lymphoïdes sanguines et permet de quantifier les ombres de Gumprecht (figure 10).

Dans la majorité des cas de LLC, la morphologie des cellules circulantes est typique et conforme aux critères établis par le FAB [3]. Dans notre série, tous les cas ont présenté un monomorphisme cellulaire avec des cellules lymphoïdes de petite taille, un noyau motté, entouré d'un liseré régulier de cytoplasme mais peu étendu, faiblement basophile et dépourvu de granulations, ce qui a conduit au diagnostic de LLC.

a. La LLC typique :

Selon la classification FAB [3], la LLC typique (Figure 10) est caractérisée par la présence d'une population monomorphe de petits lymphocytes matures, de petite taille, avec un noyau entouré d'un anneau de cytoplasme, mais peu étendu. Le noyau et le cytoplasme ont un profil régulier, même si de petites irrégularités nucléaires peuvent communément se voir. Le cytoplasme est homogène, faiblement basophile et dépourvu de granulations. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé. Le noyau présente des renforcements sombres nettement séparés par des espaces plus clairs, donnant l'impression de mottes chromatiniennes; les nucléoles ne sont pas ou peu visibles.

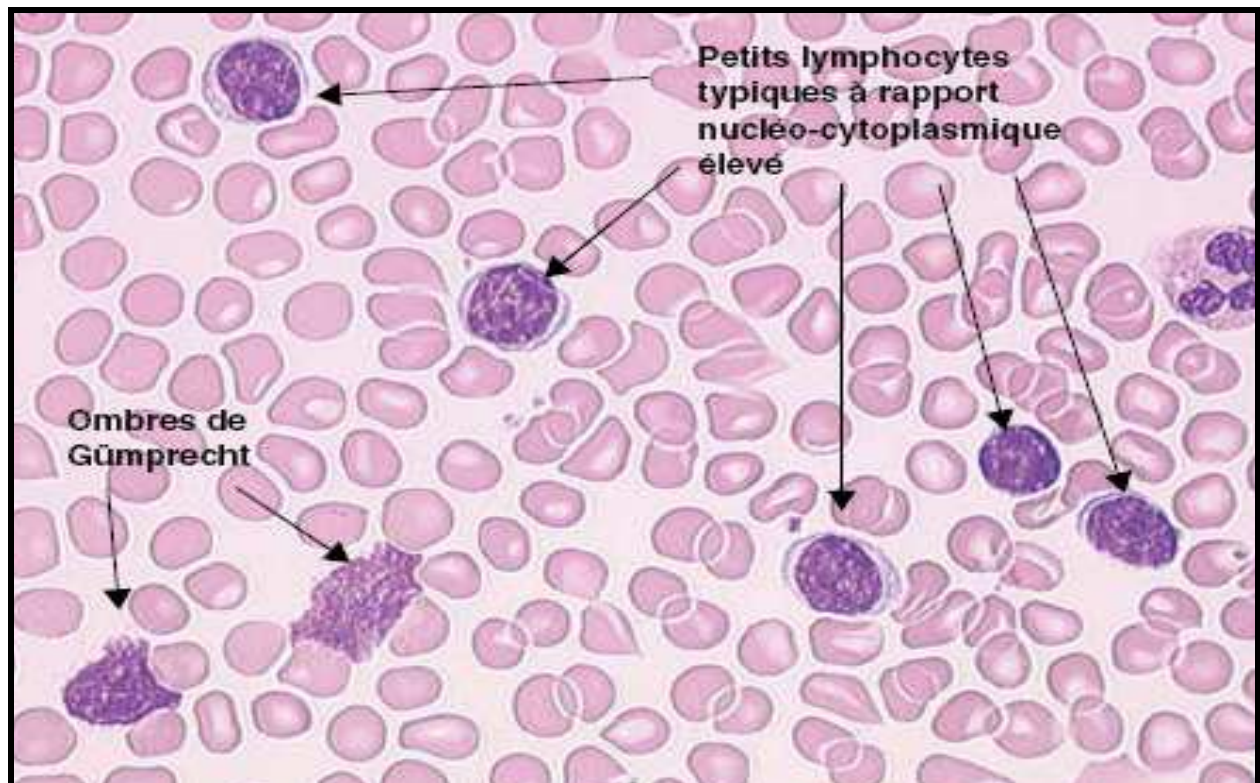


Figure 10: Frottis sanguin montrant des petits lymphocytes typiques de la LLC et présence d'ombres de Gumprecht [81].

b. La LLC atypique (variantes de la LLC) [6] :

La classification FAB [3] définit les différents types de LLC atypiques, dont la caractéristique commune est la perte du monomorphisme cellulaire:

- La LLC/PL (Figure 11A): définie par la présence d'un mélange de petits lymphocytes matures et de prolymphocytes. Les prolymphocytes représentent plus de 10 % mais moins de 55 % de l'ensemble des cellules lymphoïdes sanguines examinées. Un contingent de prolymphocytes supérieur à 55 % définit la leucémie à prolymphocytes.
- LLC mixte (Figure 11B): caractérisée par la présence de petits et de grands lymphocytes associés à des prolymphocytes, dont le pourcentage reste inférieur à 10 %. Il existe aussi des cellules clivées, des cellules lymphoplasmocytaires voire quelques cellules binuclées.

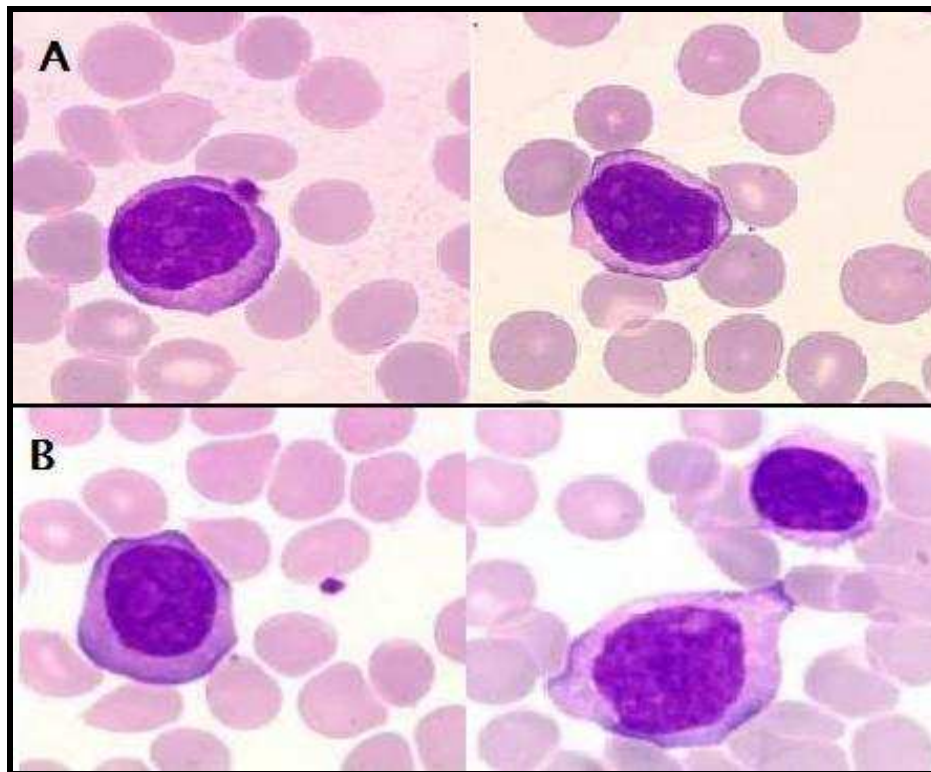


Figure 11: Variantes de la LLC [87].

A : LLC/PL.

B : LLC mixte

c. Les ombres de Gumprecht :

Les smudge cells ou ombres de Gümprrecht, décrites pour la première fois en 1896, sont des cellules lymphoïdes « cassées », avec un cytoplasme non intact et une membrane nucléaire interrompue (Figure 10). La formation des ombres est inversement corrélée à l'expression de vimentine, une protéine du cytosquelette essentielle pour la rigidité et l'intégrité du lymphocyte [6]. Elles sont en moyenne quantitativement plus nombreuses dans les LLC typiques par rapport aux LLC atypiques et aux non LLC. En considérant les ombres de Gumprecht comme une variable qualitative (absente pour une valeur seuil, définie sur des sujets témoins, inférieure à 10 pour 100 cellules lymphoïdes). La présence d'ombres de Gumprecht est également un critère fondamental du diagnostic cytologique, certes non absolu mais à la fois de

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :
Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

bonne sensibilité et de bonne spécificité, il peut être considérée comme un " marqueur cytologique " de la LLC (Tableau XVII) [88].

Tableau XVII: proportion de chaque type d'hémopathie lymphoïde montrant la présence d'ombres de Grumprecht.

	LLC typiques	LLC atypiques	LLC (total)	Non LLC	LLC vs non LLC
Présence d'ombres de Grumprecht	93 %	71,5 %	88,5 %	15,5 %	93,7 %

d. Diagnostics différentiels :

Outre que le diagnostic, le frottis sanguin peut permettre également d'évoquer certains diagnostics différentiels [76], notamment devant les aspects cytologiques atypiques (Figure 12):

- ↪ Lymphocytoses polyclonales, réactionnelles.
- ↪ Autres syndromes lymphoprolifératifs: leucémie prolymphocytaire, leucémie à tricholeucocytes, lymphome splénique à lymphocytes villeux, phase leucémique du lymphome du manteau, du lymphome folliculaire ou des proliférations lymphoplasmocytaires (Maladie de Waldenstrom).

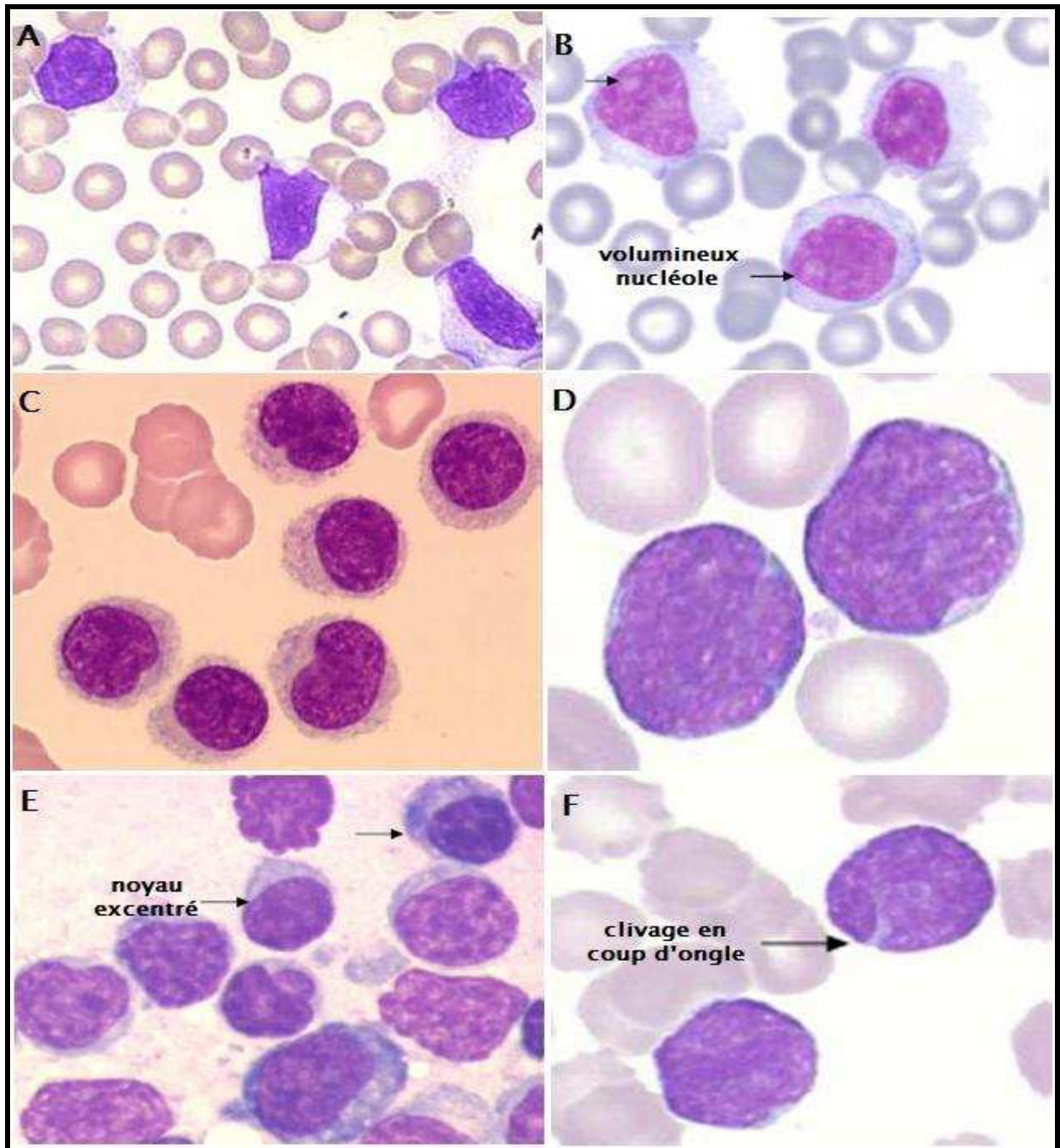


Figure 12: Diagnostiques cytologiques différentielles de la leucémie lymphoïde chronique [87].

A: Lymphocytose polyclonale réactionnelle. **B:** Leucémie à polylmphocytes.

C: Leucémie à tricholeucocytes.

D: Phase leucémique du lymphome du manteau.

E: Prolifération lympho-plasmocytaire.

F: Phase leucémique du lymphome folliculaire.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

En pratique, la LLC-B typique représente la grande majorité des hémopathies lymphoïdes chroniques B à dissémination sanguine (80 à 90 %) et la cytologie lymphoïde sanguine reste à la base de tout diagnostic. Dans la LLC typique avec ombres de Gumprecht et la leucémie à tricholeucocytes, la cytologie peut être suffisante à elle seule (Figure: 13).

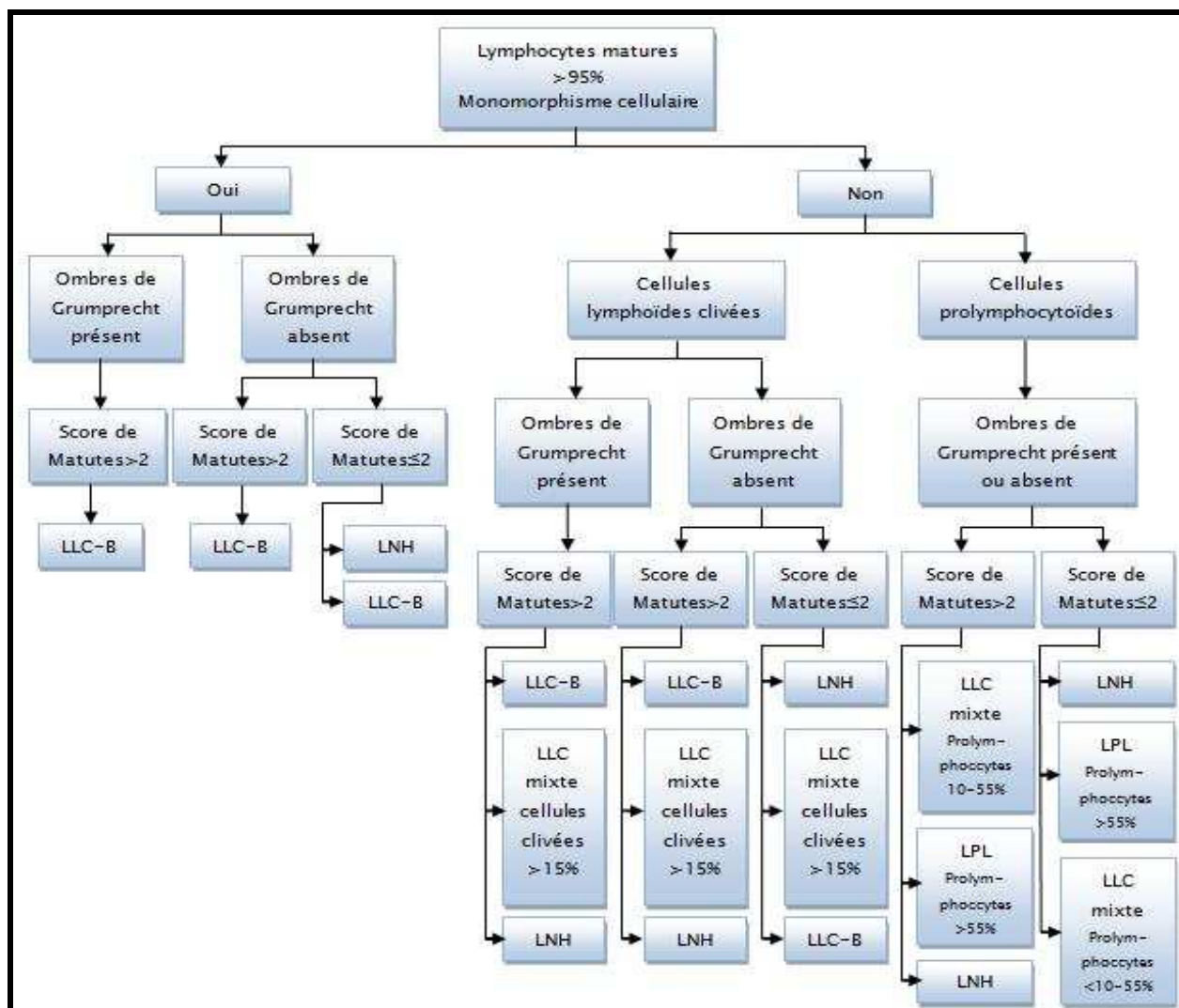


Figure 13: Arbre décisionnel dans le diagnostic des hémopathies lymphoïdes chroniques B à dissémination sanguine [88].

5.3. L'immunophénotypage :

L'immunophénotypage par Cytométrie en flux (CMF) n'a pas de valeur diagnostique prouvée dans les cas de LLC typiques. L'immunophénotypage est indispensable dans les formes atypiques pour exclure une pathologie lymphoïde autre que la LLC, en mettant en évidence une population monoclonale de lymphocytes B immunologiquement immatures [88].

Les cellules lymphoïdes matures sont identifiables phénotypiquement par l'expression de CD19, CD20, CD5, CD23 et l'immunoglobuline (Ig) de surface, restreintes à l'expression d'une seule chaîne légère kappa ou lambda. Typiquement, l'expression de CD20 et des Ig de surface est faible (score de Matute \geq 4) [89].

Le phénotype CD23+, CD25+, CD69+, CD71+, CD38+, Zap 70+, CD22-/dim, FcγRIIb-/dim, CD79b-/dim, IgD-/dim est celui d'un lymphocyte B stimulé par l'antigène, avec en particulier, l'expression constante du marqueur B mémoire CD27 [90].

La classification immunologique est basé sur le score RMH (Royal Marsden Hospital) ou score de Matutes [89], basé sur l'expression de cinq marqueurs avec une valeur de 1 attribuée en cas d'expression faible des immunoglobulines de surface, d'expression faible ou négative du CD22, d'expression positive du CD5 et du CD23 et enfin d'une expression négative du FMC7. Modifié ultérieurement par Moreau et al. [91], l'utilisation du CD79b remplace le CD22 permettant de mieux distinguer la leucémie lymphoïde chronique des autres SLPC.

Ce score est à 5 ou 4 dans la LLC (Tableau XVIII). Inférieur à trois, il ne faut pas hésiter à discuter le diagnostic de LLC est proposer des investigations plus poussées: examens histologiques et génétiques [89, 91].

Tableau XVIII: Score de Matutes [89].

Antigène	Attribuer 1 point si	Attribuer 0 point si
CD 5	Positif	Négatif
CD 23	Positif	Négatif
CD 22/ CD 79b	Faiblement exprimé ou négatif	Fortement exprimé
FMC 7	Négatif	Positif
Ig de surface monotypique	Faiblement exprimé	Fortement exprimé

5.4. Le myélogramme :

Le myélogramme montre habituellement, une infiltration lymphocytaire médullaire supérieure à 30% constante et dont la morphologie est comparable aux petits lymphocytes présents dans le sang [86].

Il n'est pas systématique au diagnostic. Il n'est réalisé que si la LLC est évolutive ou s'il existe un doute diagnostique, ainsi qu'une suspicion d'une thrombopénie périphérique peut le justifier [1]. Ceci était le cas pour 8 de nos patients, soit 23 % qui ont bénéficié d'un myélogramme, qui a montré conformément à la littérature, une infiltration lymphocytaire de 30 % à 91%, avec diminution quantitative des autres lignées.

5.5. La biopsie ganglionnaire :

Si la présence d'adénopathies superficielles est fréquente dans la LLC, la biopsie ganglionnaire est inutile, sauf quand l'examen morphologique et/ou le phénotype immunologique s'écartent des constatations habituelles ou en cas de suspicion de transformation histologique (syndrome de Richter dans le cadre de complication de la LLC) [1].

VI. SYNDROME DE SEZARY

Le syndrome de Sézary a été rapporté la première fois en 1938 par Albert Sézary [92], sous forme de lymphome cutané disséminé, caractérisé par une érythrodermie et la présence dans le sang de cellules "monstrueuses" ayant la taille d'un monocyte.

Il s'agit d'une hémopathie rare et agressive. Selon l'European organization for research and treatment of cancer (EORTC), son diagnostic, s'appuie sur un faisceau de critères cliniques, cytologiques et parfois histologiques, aucun critère pris séparément n'étant spécifique [93].

Parmi les critères cytologiques, la notion d'envahissement sanguin est maintenant clairement définie par les sociétés savantes et organismes internationaux (ISCL et EORTC) [94], et prise en compte dans le diagnostic et le pronostic du SS : la recherche et la quantification de cellules de Sézary sur frottis sanguin constituent un élément essentiel du diagnostic. Ce critère cytologique peut être suffisant à lui seul dans certains cas pour aboutir au diagnostic, s'il est associé à un contexte clinique et/ou histologique évocateur. L'utilisation de la cytométrie en flux et les techniques de biologie moléculaire constituent un aide au diagnostic dans les cas les plus difficiles.

1. Physiopathologie :

Il a été établi qu'une résistance à l'apoptose plutôt qu'une prolifération lymphocytaire excessive est en jeu dans les lymphomes cutanés à cellules T (CTCL: cutaneous T-cell lymphomas), et notamment dans le SS [95]. Différents mécanismes ont été proposés :

Une diminution de l'expression de Fas (CD95) a été mise en évidence, en 2000, sur les lymphocytes T sanguins de patients atteints de CTCL [96]. Cependant, Kamarashev et al. ont détecté de manière significative l'expression de Fas sur les biopsies cutanées de patients atteints de SS et une expression élevée de Fas sur les cellules de Sézary [97].

Il a été montré que CD7 initie une cascade de signalisation de l'apoptose des cellules T CD7+. Rappi et al. ont mis en évidence une résistance à l'apoptose des cellules de Sézary par leur perte d'expression de CD7 [98]. Contassot et al. ont montré que les LT CD4+ de patients atteints de SS sont souvent résistants à FasL et TRAIL, et que cFLIP est surexprimé dans la population CD4+/CD26-. cFLIP bloque l'activation de la caspase-8 et donc l'AICD [99]. Ces résultats sont en contradiction avec ceux qui montrent l'implication de FasL et TRAIL dans la lyse des cellules de Sézary par des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques [100].

Une activation constitutive du facteur nucléaire NF- κ B par régulation positive de la kinase IKK2 est également observée dans les cellules tumorales de CTCL et les cellules de Sézary. Elle jouerait un rôle dans la résistance des cellules aux stimulus apoptotiques [101].

2. Epidémiologie :

Le SS est un lymphome de l'adulte avec une moyenne d'âge de 57 ans. Il représente moins de 1% des LNH et 3 à 5% des LCP [102].

Notre série rapporte 5 cas de SS, représentant 5% de l'ensemble des SLPC étudiés.

Nous avons noté dans notre étude, une nette prédominance masculine, avec un âge moyen de 67 ans, résultat proche à celui retrouvé par Zinzani et coll. [103], qui rapporte un âge moyen de 57 à 60 ans et une nette prédominance masculine.

3. Circonstances de découverte :

Le tableau clinique de SS associe une érythrodermie (sèche ou œdémateuse), un prurit, une polyadénopathie, une kératodermie palmoplantaire, un ectropion, une onychodystrophie, une alopecie et parfois une hépatosplénomégalie (Figure 14: a et b) [104].



Figure 14: Signes cliniques du syndrome de Sézary.

a : Erythrodermie sèche et squameuse. **b :** kératodermie palmaire fissuraire douloureuse

Caudron A. et al. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) [104].

Les lésions cutanées ont été révélatrices dans notre série, 3 de nos 5 patients, présentaient une érythrodermie desquamante touchant le tronc, le cou et la tête avec polyadénopathies. Cependant, la maladie était révélée initialement chez les 2 autres patients par des lésions parapsoriasisiformes.

4. Critères de diagnostic :

Les critères diagnostiques internationaux admis par la Société internationale des lymphomes cutanés (ISCL), depuis 2002, sont les suivants [105]:

- ↪ Un chiffre absolu d'au moins 1000 cellules de Sézary par millimètre cube de sang ;
- ↪ Un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à dix et/ou une perte d'expression aberrante des marqueurs pancellulaires T en cytométrie de flux ;
- ↪ La mise en évidence d'un clone cellulaire T sanguin détecté par Southern blot ou PCR ;
- ↪ La mise en évidence d'anomalies chromosomiques du clone T tumoral.

5. Examens complémentaires :

5.1. La numération formule sanguine :

La numération globulaire est souvent normale au moment du diagnostic du SS et la formule leucocytaire ne montre pas constamment une hyperlymphocytose, même quand le nombre de CS dépasse 1 G/L [106]. Ceci était le cas de 2 de nos patients chez qui l'hémogramme était normal, cependant, chez les 3 autres patients nous avons noté une anémie normochrome normocytaire, sans hyperlymphocytose.

Une hyperéosinophilie sanguine (et tissulaire) associée serait un facteur de mauvais pronostic [107, 108].

5.2. Le frottis sanguin :

Le diagnostic biologique de SS repose sur la présence de cellules de Sézary sur le frottis sanguin coloré au MGG, qui permet d'identifier deux types de CS selon leur taille: CS de petite à moyenne taille (10–12 µm de diamètre)(figure 15) et CS de plus grande taille (12–20 µm) (figure: 16), mais qui présentent les mêmes caractéristiques nucléaires, principalement l'aspect du noyau : chromatine mature, plus claire que celle d'un lymphocyte, présentant un ou deux

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

sillons dits « en coup d'ongle » et conférant au noyau un aspect cérébriforme. La présence associée de CS de plus grande taille est inconstante (32 à 67 % des cas) [92], mais serait plus spécifique et liée à un mauvais pronostic [109]. Les CS retrouvées chez nos patients, étaient de taille variable, mais avaient toujours les mêmes caractéristiques morphologiques.

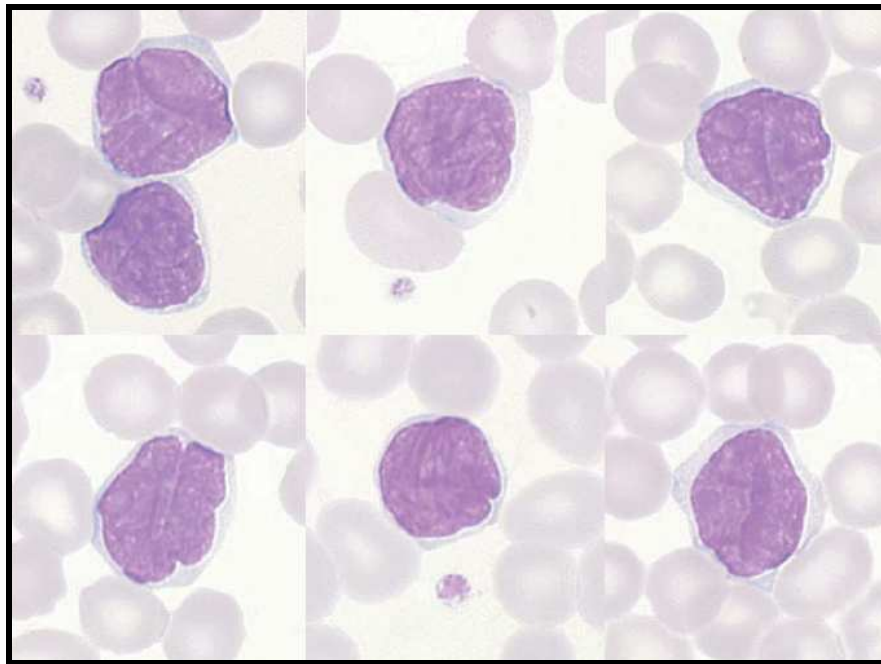


Figure 15: Cellules de Sézary de ptite à myoenne taille.

Coloration au MGG, fort grossissement [93].

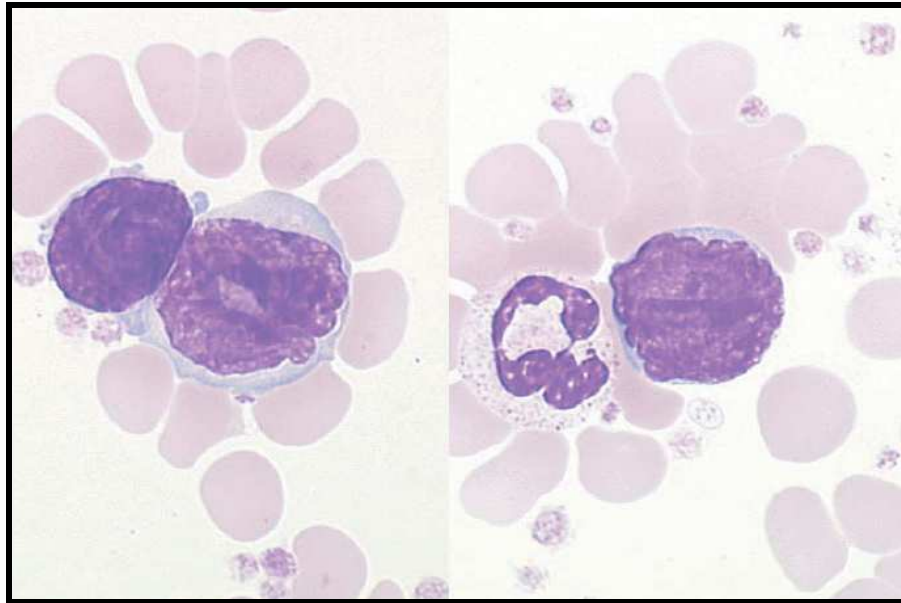


Figure 16: Cellules de Sézary de grande taille.
Coloration au MGG, fort grossissement [93].

Affirmer la présence de CS n'est pas toujours aisé : des cellules d'aspect comparable peuvent être observées en petit nombre dans le sang au cours de diverses dermatoses bénignes (eczéma, psoriasis, parapsoriasis en plaque) [105], dans des réactions médicamenteuses pseudolymphomateuses, voire chez des sujets sains [109,110]. Dans ces circonstances, leur présence serait secondaire à une stimulation immunitaire T, car elles apparaîtraient après activation lymphocytaire via divers mitogènes [110].

Des cellules avec noyau plus ou moins encoché ou convoluté peuvent également être observées dans la leucémie lymphoïde chronique B, la leucémie prolymphocytaire T et le lymphome centrofolliculaire B disséminé, mais la clinique, l'hémogramme et l'immunophénotype permettent le diagnostic différentiel, même en cas d'infiltration cutanée associée [111].

Le nombre de CS dans le sang a fait l'objet de nombreuses discussions. L'expression du nombre de CS par rapport au nombre de lymphocytes, utilisée pour définir la dissémination

sanguine (seuils de 5 % (1978) puis de 20 % (1988) de lymphocytes « atypiques » pour 100 lymphocytes) n'a pas été retenue comme critère pronostique pertinent pour la classification de la maladie et la prise en charge des patients [94].

En effet ces seuils sont loin d'être discriminants : un nombre de CS > 20 % est retrouvé dans quelques érythrodermies bénignes, réactions médicamenteuses pseudolymphomateuses et réticuloses actiniques.

Dans notre étude, les patients présentaient une proportion de CS de 5 à 50%. Il est important de noter qu'il n'existe pas de consensus international sur le pourcentage minimum de cellules de Sézary circulantes permettant de porter le diagnostic de syndrome de Sézary, seule la Société internationale d'étude des lymphomes cutanés (ISCL) recommande de ne retenir pour ce diagnostic que des valeurs absolues de cellules de Sézary circulantes supérieures à 1 G/L en nombre absolu. Cependant de véritables SS avec des CS circulantes < 1 G/L ont été décrits par Olsen et Vonderheid [94, 110].

Finalement, l'identification et la quantification des CS sur frottis sanguin restent dépendantes de la qualité de l'observateur et de sa capacité à les différencier de divers aspects morphologiques proches, surtout quand leur nombre est faible : il faut alors interpréter le résultat avec prudence et associer à l'étude cytologique d'autres critères, sauf s'il s'agit de CS absolument caractéristiques et que les contextes cliniques et histologiques sont évocateurs.

5.3. L'immunophénotypage :

La cellule de Sézary est un lymphocyte T mature mémoire exprimant les antigènes CD2, CD3, CD5, TCR $\alpha\beta$, CD25, CD45RO, et le CD4 (cellule T helper) mais pas le CD8 [94, 110]. Un rapport CD4/CD8 \geq 10 (N = 2) est retrouvé chez 48 à 88 % des patients atteints de SS, définissant un groupe dont la survie à 5 ans est de 11 % [110].

Cependant, près de 20 % des patients ayant une érythrodermie bénigne peuvent présenter eux aussi un rapport CD4/CD8 > 10 [90]. L'antigène de surface CD7, normalement

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

exprimé par environ 90 % des lymphocytes CD4+, n'est pas retrouvé sur les CS dans 60 à 70 % des cas [110]. Un nombre de lymphocytes CD4+CD7- \geq 40 % du total lymphocytaire est un critère diagnostique retenu par l'ISCL, mais n'est pas spécifique du SS, et de plus la population CD4+CD7- ne correspond pas toujours au clone tumoral [94].

Des profils immunophénotypiques particuliers, comme la coexpression des CD4 et CD8, ou l'expression du CD8 et non du CD4, et/ou la perte des antigènes CD2, CD3, ou CD5 ont été parfois mis en évidence, mais ne constituent cependant pas non plus un marqueur spécifique car ils s'observent parfois dans des dermatoses inflammatoires bénignes [94]. Leur interprétation doit donc se faire avec prudence, et par exemple un phénotype CD3+ CD4- CD8+ retrouvé dans le sang (et la peau) orientera plutôt vers une réticulose actinique [102].

Il n'existe pas de marqueur ou de profil immunophénotypique spécifique du SS utilisé actuellement en routine, bien que la perte du CD26 soit décrite comme spécifique des CS [94] et que certains marqueurs comme KIR3DL2 (CD158k) semblent d'utilisation prometteuse [107].

L'interprétation de l'immunophénotype reste donc délicate quand le nombre de CS est faible, et s'y ajoutent deux écueils : il peut exister plusieurs clones de CS chez un même patient, et des oligoclones T ne sont pas rares à l'état normal chez les personnes âgées [94].

Au sein de la classification MF/SS de 2007, les anomalies immunophénotypiques sont proposées comme alternative à la quantification morphologique pour définir le stade B2, mais il faut que leur soit associé un réarrangement clonal des gènes du T cell receptor (TCR) dans le sang [94].

5.4. L'examen histo-pathologique des lésions cutanées :

L'histologie des lésions cutanées est proche de celle du MF : infiltrat lymphocytaire dans le derme et l'épiderme ; les lymphocytes T, petits à moyens, pléiomorphes, s'associent aux

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

cellules de Langerhans pour former le micro-abcès de Pautrier, image caractéristique mais rarement observée, et sont localisés préférentiellement dans l'épiderme (épidermotropisme) au niveau basal [102]. Néanmoins, dans le SS, les CS sont plus nombreuses, en infiltrats monomorphes ; l'épidermotropisme peut avoir disparu.

Les résultats les plus caractéristiques sont un infiltrat lymphocytaire périvasculaire du derme avec une atypie cytologique légère à modérée et un nombre variable d'éosinophiles. L'aspect histologique est non spécifique dans un tiers des cas de SS par ailleurs cliniquement typiques [102].

Des modifications épidermiques réactionnelles comme la spongiose, une parakératose, une acanthose sont souvent observées. L'augmentation du nombre et de la taille des cellules néoplasiques et l'apparition de cellules blastiques correspond à une transformation du SS en LNH à grandes cellules [93].

VII. LEUCEMIE PROLYMPHOCYTAIRE B

La leucémie prolymphocytaire B (LPL-B) a été initialement décrite comme une forme variante rare de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) par Galton et coll. en 1974 [112].

La LPL-B est une hémopathie lymphoïde maligne B mature définie par la présence de prolymphocytes B dans le sang, la moelle osseuse et la rate. Les prolymphocytes représentent au moins 55 % des cellules lymphoïdes dans le sang, selon les classifications du FAB (French-American-British Cooperative Group) [3], puis de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [113].

La LPL-B peut survenir de novo, ou bien apparaître dans l'évolution d'une LLC (transformation prolymphocytaire de LLC). Il semble qu'il n'y ait pas de différence de courbe de survie entre ces deux formes [114].

C'est un modèle de pathologies lymphoïdes qui illustre les difficultés diagnostiques devant certaines hémopathies, et la frontière entre les différents syndromes lymphoprolifératifs à cellules matures B qui n'est pas toujours clairement délimitée. D'où la nécessité d'une exploration biologique la plus complète possible devant toute hyperlymphocytose chronique B, morphologique, immunophénotypique, et éventuellement cytogénétique ou moléculaire [115].

1. Epidémiologie :

Elle représente moins de 1% des syndromes lymphoprolifératifs chroniques [15]. Cette notion confirme la fréquence de la LPL-B dans notre série, où elle a été diagnostiquée que chez un seul patient de 52 ans, parmi 101 cas de SLPC diagnostiqués, soit 1 %.

Selon Matutes la LPL-B survient presque toujours de façon sporadique, exceptionnellement avant 50 ans, avec une moyenne d'âge de 69-72 ans et une prédominance masculine [116].

2. Circonstances de découverte :

Les patients présentent classiquement une splénomégalie palpable (plus de 80 % des cas), avec peu ou pas d'adénopathie. Il est en général admis que cette hémopathie est plus agressive que les LLC, même si certains auteurs rapportent des formes indolentes marquées par une lymphocytose modérée et isolée [114, 117-119].

Conformément à la littérature, notre patient présentait une Splénomégalie sans adénopathie palpable.

La LPL-B peut être révélée aussi par des anomalies biologiques. Les raisons pour lesquelles un hémogramme peut être demandé sont extrêmement variées, parfois devant un signe clinique précis (pâleur, hémorragie, fièvre inexpliquée, adénopathie ou splénomégalie...), souvent dans le cadre du bilan systématique d'un état pathologique ou chez un sujet apparemment normal.

3. Examens complémentaires :

1.1 La numération formule sanguine [116] :

La NFS révèle:

Une hyperlymphocytose sanguine majeure (supérieure à $100 \times 10^9/l$ chez 75 % des cas), rapidement croissante. Elle était à $200 \times 10^9/l$ chez notre patient.

Une anémie et une thrombopénie respectivement chez 35 et 50 % des patients.

Notre patient présentait les deux anomalies biologiques: l'anémie à 10,8 g/dl normochrome normocytaire arégénérative et la thrombopénie à 84 G/l.

1.2 Le frottis sanguin :

La LPL-B se caractérise par la présence de prolymphocytes B de taille moyenne à grande (Figure 17), représentant au moins 55% des cellules lymphoïdes, à rapport nucléocytoplasmique modéré, le cytoplasme légèrement basophile, le noyau rond parfois excentré, la chromatine bien que mottée est plus fine que celle du petite lymphocyte. La principale caractéristique est la présence d'un volumineux nucléole à limite très nette, localisé au centre du noyau [111].

Enfin, la présence d'un nucléole peut être à l'origine de difficulté diagnostique avec des cellules plus immatures.

Chez notre patient, Les cellules lymphoïdes sur le frottis sanguin étaient typiquement de grande taille avec un noyau arrondi à chromatine dense et un nucléole proéminent. Le pourcentage de ces cellules était de 79 %.

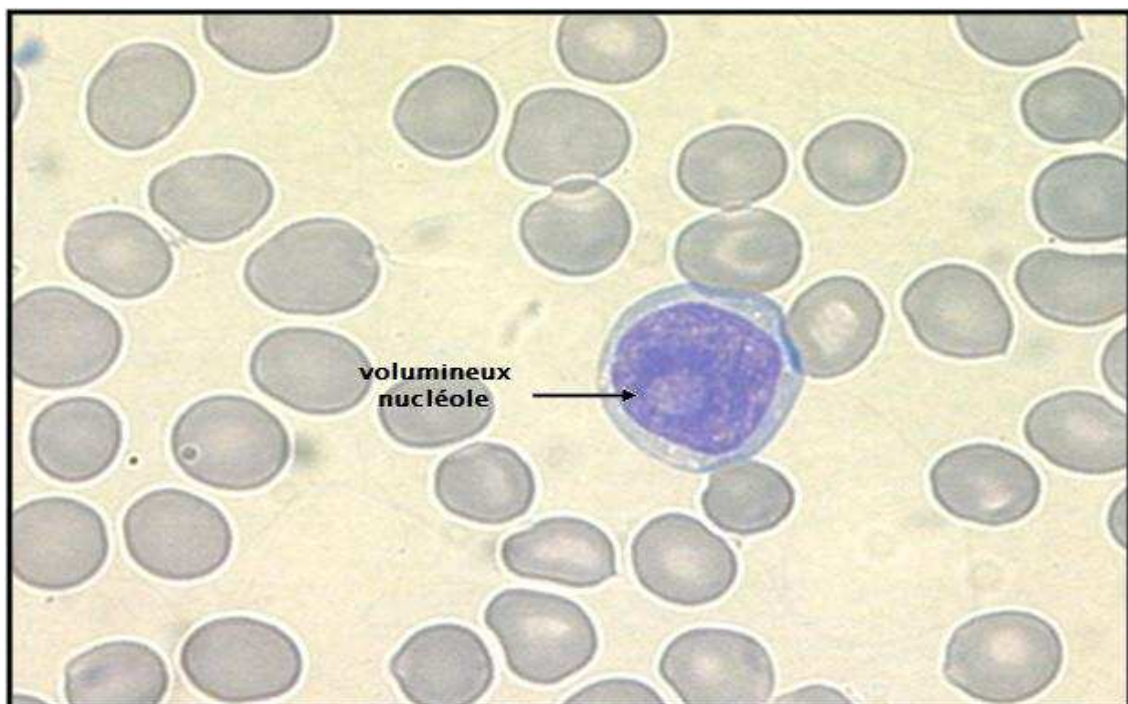


Figure 17: Prolymphocyte B dans le sang périphérique [115].

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Le rôle du biologiste ne s'arrête pas là, il est incité à alerter le clinicien s'il visualise sur le frottis sanguin des éléments lymphoïdes atypiques (anomalies nucléaires, taille anormale des cellules, présence d'expansions cytoplasmiques...), pour discuter l'intérêt d'un immunophénotypage lymphocytaire sanguin. Ce dernier permet d'écartier les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques principalement la LLC.

1.3 Le myélogramme :

Il n'est pas indispensable au diagnostic. La ponction est facile et les frottis sanguins sont habituellement riches en cellules. L'hyperlymphocytose est supérieure à 30 % dont plus de 55% sont des prolymphocytes [114].

1.4 L'immunophénotypage :

L'étude de l'immunophénotype de la LPL-B montre une forte intensité des immunoglobulines de surface IgM et IgD, une positivité du CD19, CD20, CD22, CD79a et b, FMC7. Le CD23 est classiquement absent, et le CD5 est exprimé chez 30 à 65 % des cas selon les études [89, 114, 117]

Il n'existe donc pas de profil immunologique spécifique. Le prolymphocyte serait issu d'une cellule B mémoire après passage par le centre germinatif [15, 120].

1.5 Histopathologie :

L'examen histologique de la moelle osseuse n'est pas réalisé de façon systématique. Elle est généralement infiltrée de façon diffuse par des prolymphocytes dont l'aspect morphologique est identique à ceux du sang périphérique [114].

1.6 Caryotype et génétique moléculaire :

Aucune anomalie chromosomique spécifique de la LPL-B na été décrite. Les caryotypes sont souvent complexes ; plusieurs anomalies chromosomiques ont été rapportées. les translocations t(11;14)(q13;q32) t(6;12)(q15;p13) et les trisomies 3 et 12 sont les plus observées. Les chromosomes 1 et 17 peuvent également être impliqués [121, 122].

Les techniques d'hybridation in situ fluorescente (FISH) ont mis en évidence d'autres anomalies à type de délétions des régions 13q14, 11 q22-23, 17p13 (TP53) [123, 124]. Les anomalies du gène TP53 ont aussi été étudiées par biologie moléculaire et séquençage, permettant de trouver des mutations dans 53 % des cas de LPL-B [123], Ces anomalies semblent être un facteur de mauvais pronostic [114].

VIII. LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES

Décrite initialement par Bouroncle et coll. [125] en 1958 sous le terme de reticulo-endotheliosis, la leucémie à tricholeucocytes (LT) ou Hairy cell leukemia (HCL) doit son nom actuel à l'aspect chevelu du cytoplasme des cellules. C'est une hémopathie maligne rare. Il est habituel d'identifier trois formes de HCL, la leucémie à tricholeucocytes dans sa forme classique (HCL-C), la forme variante de leucémie à tricholeucocytes (HCL-V), et enfin la forme japonaise de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-JV). La reconnaissance de la HCL n'est pas aisée, surtout dans les formes de HCL-C et de HCL-JV, et pose le problème du diagnostic différentiel avec la leucémie à prolymphocytes B (LPL-B) et le lymphome splénique de la zone marginale (SMZL) [126].

Elle représente 2 % de l'ensemble des leucémies. Le diagnostic repose sur l'identification des cellules tumorales dans le sang, la moelle et/ou la rate [127].

La HCL peut être associée à d'autres hémopathies malignes, en particulier le myélome multiple (MM) ou la leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) : les raisons de ces associations restent cependant inconnues [128].

1. Epidémiologie :

La HCL représente environ 2 % de l'ensemble des leucémies [129]. 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 $0,12 \pm 0,008$ [130].

La première série de 26 cas rassemblée en 8 ans par Bouroncle et al. [125], décrivait bien les principaux traits épidémiologiques de la HCL: le sexe ratio de la série était de 4,2 et l'âge médian à peine supérieur à 50 ans. Il n'y avait aucun enfant parmi les malades. Par la suite,

d'autres séries sont venues confirmer la nette prédominance masculine de la maladie, le sex ratio variant autour de 4 [131, 132].

Effectivement, le cas que nous rapportons s'agit d'un homme de 75 ans.

2. Circonstances de découverte :

La HCL est caractérisée par la présence d'une splénomégalie dans trois cas sur quatre et l'absence habituelle d'adénopathie superficielle. Les infections bactériennes et les tuberculoses responsables de fièvre prolongée sont plus rarement révélatrices [133]. Il en est de même des manifestations hémorragiques secondaires à la thrombopénie ou des signes cliniques en rapport avec l'anémie. 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 [126].

Notre patient a présenté comme décrit dans la littérature, une hépatosplénomégalie, un syndrome hémorragique dû à une thrombopénie profonde à $40 \times 10^3/l$ et un syndrome infectieux.

3. Examens complémentaires :

3.1 La numération formule sanguine :

L'hémogramme montre une pancytopenie, parfois seulement une neutropénie, une thrombopénie ou une anémie souvent discrètement macrocytaire. La présence d'une monocytopenie contraste avec l'analyse des automates qui identifient dans la majorité des cas les tricholeucocytes comme des monocytes [126].

La leucopénie est habituelle dans la leucémie à tricholeucocytes, alors que l'hyperleucocytose caractérise la forme variante. Celles-ci représentent 10-20% des cas des leucémies à tricholeucocytes [134]. L'anémie et la thrombopénie sont en partie la conséquence de l'hypersplénisme.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Chez notre patient on a noté une anémie à 9,4g/dl, normochrome normocytaire arégénérative, avec une thrombopénie profonde à $40 \times 10^3/l$. Des hémogrammes répétés chez ce patient ont montré une pancytopénie.

3.2 Le frottis sanguin :

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de tricholeucocytes dans le sang, la moelle ou la rate.

a- La leucémie à tricholeucocytes classique (HCL-C) :

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 (figure 18).

Notre patient présentait 3% de cellules d'aspect typiquement tricholeucocytaires

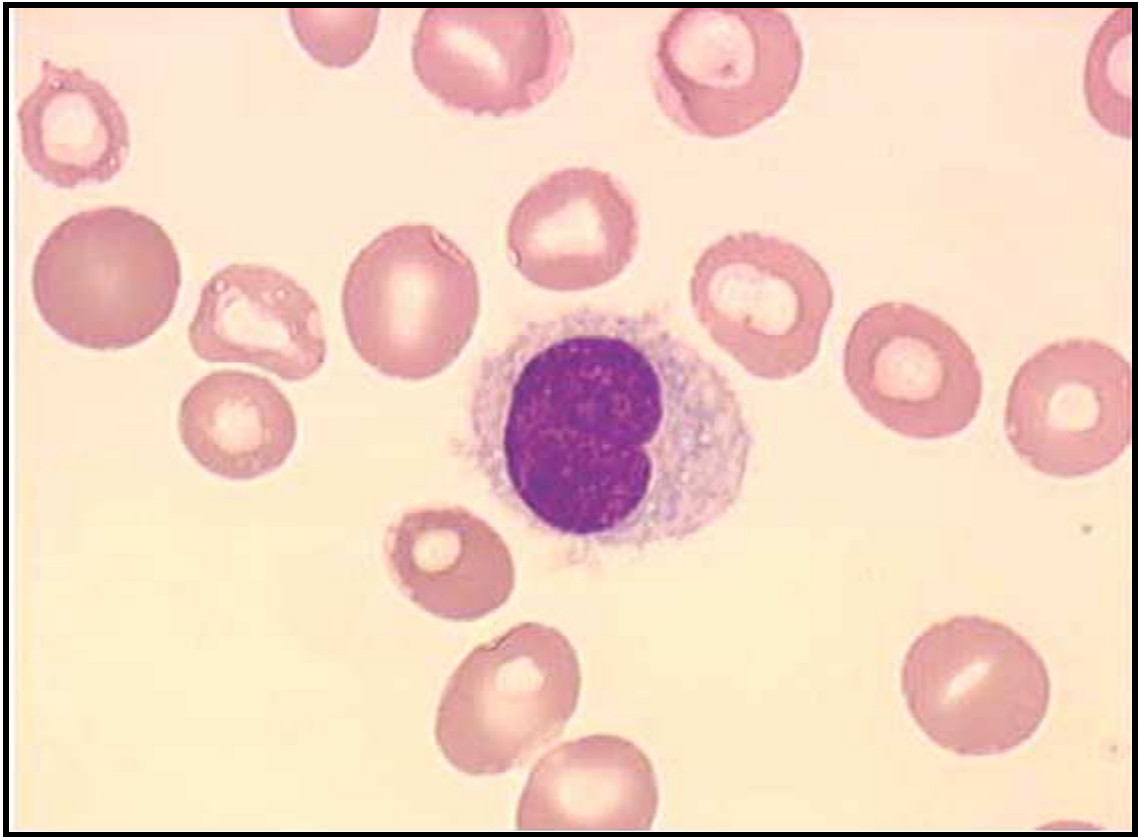


Figure 18: Aspect morphologique de la leucémie à tricholeucocytes dans sa forme classique [126].

b- La leucémie à tricholeucocytes variante (HCL-V) :

Décrite par Cawley [135], la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-V) est rare. Reconnue comme une entité provisoire dans la dernière classification de l'OMS [5].

Morphologiquement, les cellules de la HCL-V ont une taille intermédiaire à grande, un noyau régulier avec un nucléole unique et proéminent, une chromatine relativement condensée et un cytoplasme plus ou moins abondant avec des projections (Figure 19).

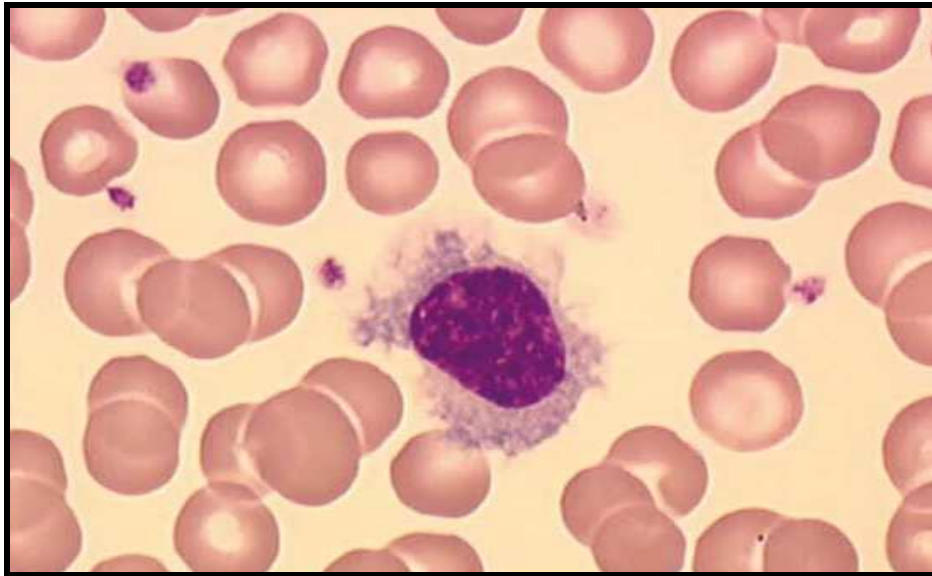


Figure 19: la leucémie à tricholeucocytes variante (HCL-V) [127].

La reconnaissance de la HCL-V est difficile et pose le problème du diagnostic différentiel avec d'une part, la leucémie à polylimphocytes (LPL) et d'autre part le lymphome splénique à lymphocytes vilieux (SLVL) (Figure 20) [136].

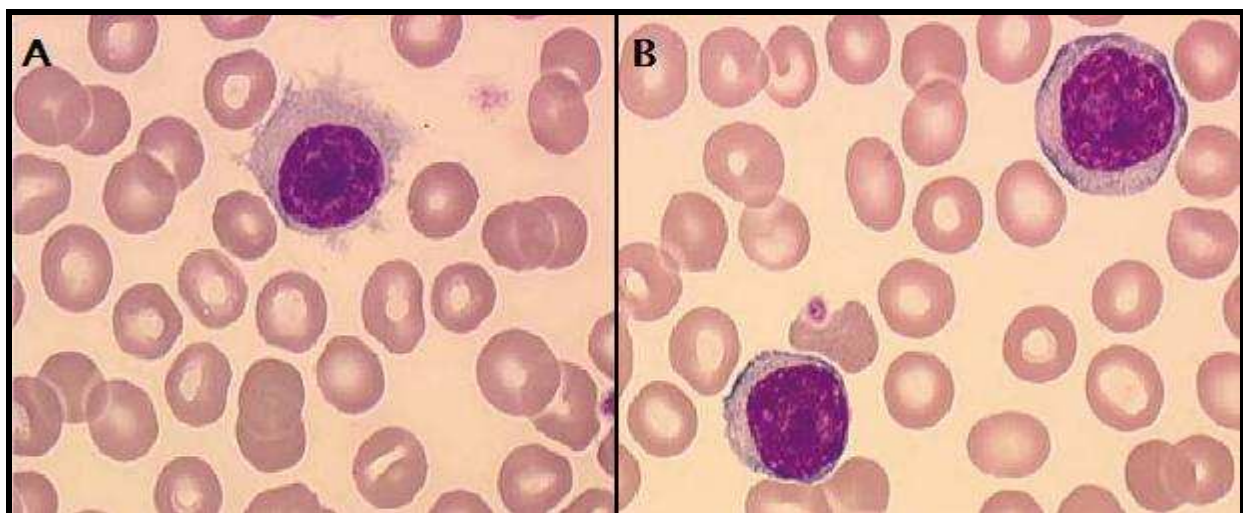


Figure 20: Diagnostics différentiels de la LLC-V [127].

A: lymphome splénique à lymphocytes vilieux (SLVL).

B: Leucémie à polylimphocytes (LPL)

c- La forme japonaise de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-JV) :

Alors que les formes classiques ou variantes de la HCL sont rares au Japon, une forme japonaise de la HCL (HCL-JV) a été aussi décrite [137]. Cette forme ressemble à la HCL-V mais s'en distingue néanmoins par son évolution habituellement plus indolente

4. L'immunophénotypage :

La présence du récepteur pour le fragment Fc des IgG (γ FcR) a fait suggérer initialement une origine monocytoïde du tricholeucocyte. Les tricholeucocytes sont des cellules B matures, exprimant fortement les immunoglobulines de surface (IgG3), CD19, CD20 (expression modérée à forte), CD22 (expression forte), FMC7 (qui identifie un épitope du complexe multimérique CD20) mais, en revanche, n'expriment ni la molécule CD5 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 β 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 [138]. Les tricholeucocytes n'expriment pas BCL6, un marqueur du centre germinatif ni le CD38 [139]. Quatre marqueurs sont utiles pour identifier les tricholeucocytes : le CD103, le DBA44, le CD123 et l'annexine A1. Le CD103 est une α E-intégrine liée de façon non covalente à l'intégrine β 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 [140] ou sur cellules en suspension [141], est aussi exprimé dans environ 80 % des cas de lymphome splénique de la zone marginale (SMZL). Les tricholeucocytes expriment la molécule CD123 [142] reconnaissant la chaîne α 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 [143].

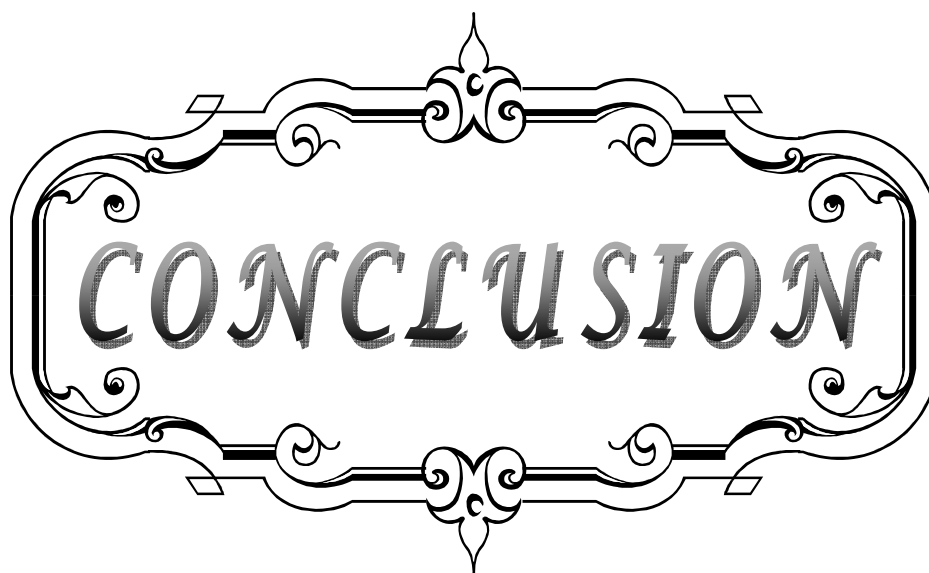
Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

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 ont un score à 3 ou 4, contrairement à la HCL-V ou au SLVL où le score est habituellement de 0 ou 1[144]. 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 [144].

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.



Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

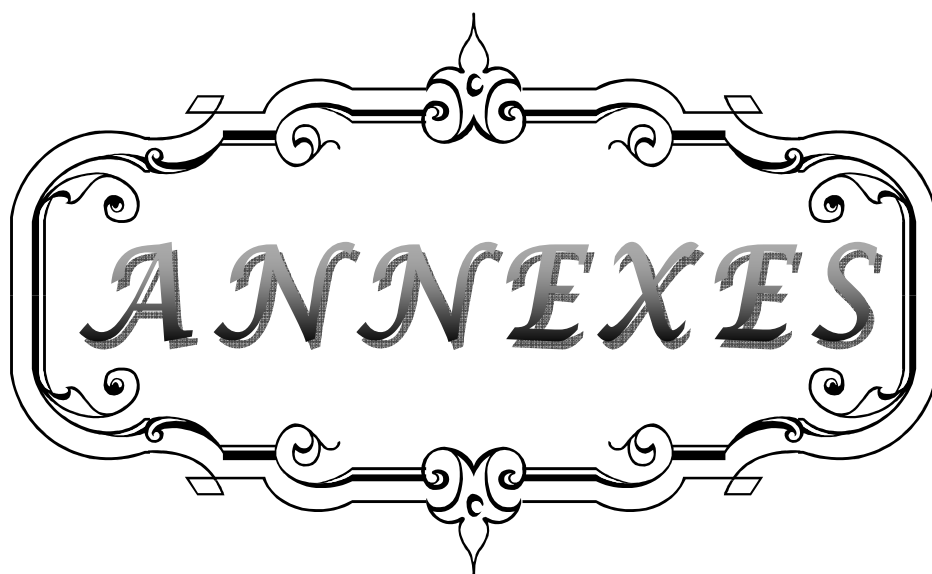
Au terme de ce bilan de six années d'étude, ayant porté sur 101 cas de syndromes lymphoprolifératifs chroniques, nous pouvons conclure que ces hémopathies malignes touchent surtout les sujets âgés plus de 40 ans pour le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique, et plus de 65 ans pour le syndrome de Sézary, touchant les deux sexes avec une nette prédominance masculine sauf pour la leucémie prolymphocytaire B et la leucémie à tricholeucocytes.

La similitude dans la présentation clinique et cytologique des différents SLPC rend parfois le diagnostic positif difficile, d'où l'intérêt de rassembler ses syndromes pour une démarche diagnostique pluridisciplinaire.

Le diagnostic doit être évoqué devant une hyperlymphocytose sanguine excédant $5 \times 10^9/l$ et persistante plus de trois mois. Cette hyperlymphocytose doit inciter le biologiste à réaliser un frottis sanguin à la recherche d'anomalies cellulaires. Ceci peut conduire au diagnostic dans les cas faciles qui ne posent pas le problème de diagnostics différentiels. Dans la plupart des cas c'est l'immunophénotypage qui apporte la certitude du diagnostic.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.



Annexe 1

L'hémogramme [145]

En pratique, cet examen est réalisé sur sang veineux, prélevé sur anticoagulant EDTA. Lors du prélèvement, le tube doit être agité pour éviter la formation de microcaillots. De plus, pour avoir une analyse cytologique correcte et une numération plaquettaire exacte, l'examen doit être réalisé rapidement (<2h) après le prélèvement.

La numération et la formule sanguine sont réalisées sur des automates de façon suffisamment fiable. En conséquence, en cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate, une étude morphologique du frottis de sang est indispensable.

Annexe 2

Les fiches techniques du frottis sanguins [145]

I. Etalement:

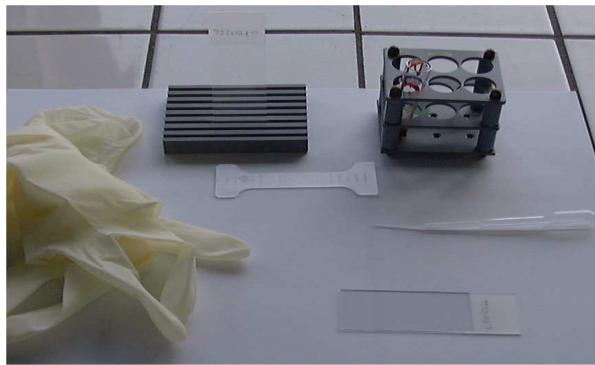
Principe : Obtenir sur une lame de verre une couche unicellulaire d'éléments figurés du sang répartis sur tout le frottis et fixés dans l'aspect le plus proche de leur état physiologique.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

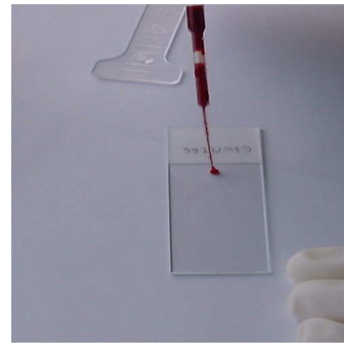
Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

Étalement ou frottis sanguin

Principe : Obtenir sur une lame de verre une couche unicellulaire d'éléments figurés du sang répartis sur tout le frottis et fixés dans l'aspect le plus proche de leur état physiologique.



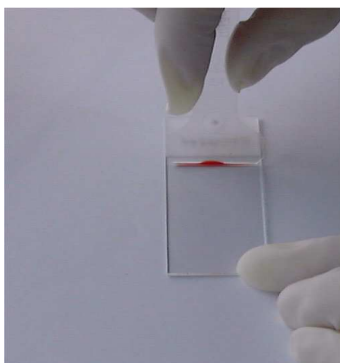
1



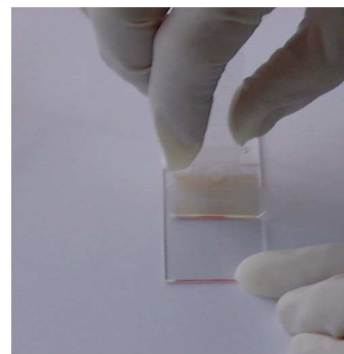
2

- Préparer le matériel nécessaire : lames dégraissées référencées, pastette, spatule, gants, sang*, conteneur pour déchets contaminés.

- Prélever le sang à l'aide de la pastette après l'avoir homogénéisé.
- Déposer une petite goutte à l'une des extrémités de la lame.



3



4

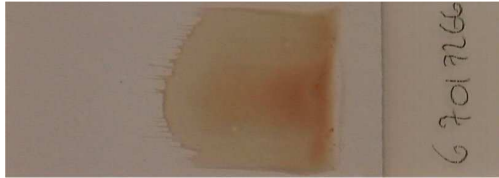
- Positionner la spatule de façon à prendre la totalité de la goutte.
- La laisser se répartir de façon homogène le long du biseau.

- Appliquer un mouvement de translation horizontale en maintenant la spatule d'un angle de 45° environ sans appuyer tout au long de la lame.
- Sécher par agitation pour fixer temporairement les cellules.
- Éliminer les déchets contaminés.

*afin que les cellules aient l'aspect le plus proche possible de leur état physiologique, il est bon que le délai de contact avec l'anticoagulant ne dépasse pas 1/2 heure car ensuite les cellules gonflent (macroplaquettes voire plaquettes géantes), certaines se vacuolisent (monocytes et grand lymphocytes) d'autres montrent des images de noyaux en picnose ; l'idéal serait de réaliser les frottis sur un sang recueilli sans anticoagulant (au bout du doigt ou sur les dernières gouttes de l'aiguille).

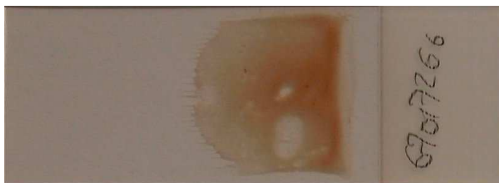
Étalement ou frottis sanguin

Critères d'un bon frottis



- de bonne taille ($\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ de la lame)
- de bonne densité
- goutte étalée en entier
- distant des bords de la lame donc accessible en tout point à l'observation microscopique

Causes d'erreurs



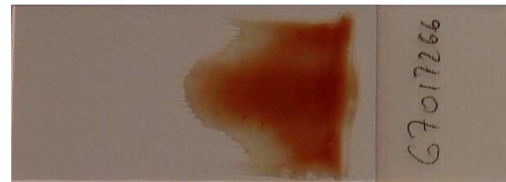
- lames mal dégraissées -> trous.
- lames sales, poussiéreuses -> traînées



- irrégularité du mouvement -> stries
- appui sur la spatule -> stries et franges importantes



- angle trop aigu -> frottis trop fin et/ou trop long avec franges



- angle trop obtus -> frottis trop épais et/ou trop court



- goutte non étalée en entier -> frottis non représentatif du sang



- arrêt du mouvement avant épuisement du sang -> barre épaisse en bout de frottis

II. COLORATION AU MAY GRUNWALD GIEMSA (MGG)

Technique :

La coloration s'effectue par immersion des lames dans des bacs à coloration.

- 1) May-grunwald pur2mn
- 2) MG au ½3mn
- 3) Giemsa dilué au 1/105mn
- 4) Giemsa dilué au 1/105mn
- 5) Giemsa dilué au 1/10.....5mn
- 6) Eau tamponnée pH 72mn
- 7) Eau tamponnée pH 7.....3mn

Les lames sont ensuite égouttées et séchées à l'air

Résultats :

- ↪ Noyaux sont colorés en rouge violet
- ↪ Les cytoplasmes basophiles en bleu ciel à bleu foncé
- ↪ Les cytoplasmes acidophiles en rose
- ↪ Les cytoplasmes polychromatophiles en grisâtre avec des zones rosées et d'autres bleutées
- ↪ Les granulations neutrophiles sont marron
- ↪ Les granulations éosinophiles sont jaune orangées
- ↪ Les granulations azurophiles sont violet pourpre
- ↪ Les granulations basophiles sont violet foncées

III. Analyse au microscope optique:

- faible grossissement (obj.x10) permet d'apprécier la qualité du frottis
- Études Cytologiques: obj.x100 à l'immersion.

1. Aspect morphologique des lymphocytes

↪ Taille des cellules

↪ Aspect du noyau

* Forme irrégulière

* Chromatine: dense; fine; en mottes

* Présence ou non de nucléoles

↪ Aspect du cytoplasme

* Abondance

* Degré de basophilie

* Régularité ou non des contours

* Présence d'inclusions azurophiles

2. Caractère homogène ou hétérogène de la population lymphocytaire.

Annexe 4

Myélogramme [146]

1. Définition

Un myélogramme consiste en la confection d'un étalement de suc médullaire sur lame de verre, puis à sa coloration. Les cellules médullaires ainsi fixées et colorées sont observées au microscope.

Le but de ce prélèvement est d'étudier la cytologie quantitativement et qualitativement des frottis médullaires réalisés après ponction-aspiration de moelle osseuse.

2. Principe

Estimer la richesse cellulaire et des mégacaryocytes au petit grossissement.

Identifier et répartir par lignée, et par ordre de maturation, environ 500 cellules lors du parcours afin d'en établir le pourcentage.

3. Réalisation d'un myélogramme

Il a lieu au niveau d'un os plat proche de la peau (sternum ou épine iliaque postérieure) à l'aide d'un trocart bouché par un mandrin. Une fois en place, le mandrin est enlevé et une seringue est adaptée afin d'aspirer un peu de suc médullaire.

On étale ensuite le suc médullaire sur une lame préalablement tiédie et séché à l'air.

On colore ensuite le frottis par une coloration au MGG.

4. Lecture du myélogramme

On note :

↪ Au faible grossissement (× 40) :

- La richesse médullaire (de l'aplasie à ++++)
- La richesse médullaire de la lignée Mégacaryocytaire (de + à ++++)

↪ Au fort grossissement (× 100) :

- Reconnaissance des lignées Erythrocytaire et Granulocytaire
- Reconnaissance des autres cellules

On note le pourcentage de chaque cellule.

Annexe 4

Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques [147]

L'électrophorèse est une technique d'analyse et de séparation basées sur les critères de la charge électrique et la taille des molécules.

L'électrophorèse de protéines permet d'identifier et séparer les protéines par la soumission à l'action d'un champ électrique.

Les 6 fractions protéiques sont : albumine, alpha1 globuline, alpha2 globuline, beta1 et beta2 globulines, gamma globuline.

Une simple prise de sang, en générale au pli du coude, suffit. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

Les biologistes déposent un peu de sang prélevé dans un appareil qui, en quelques minutes, dessine un graphique de la composition du sang en protéines, la courbe obtenue (Figure 20) est alors comparée à une piste témoin.

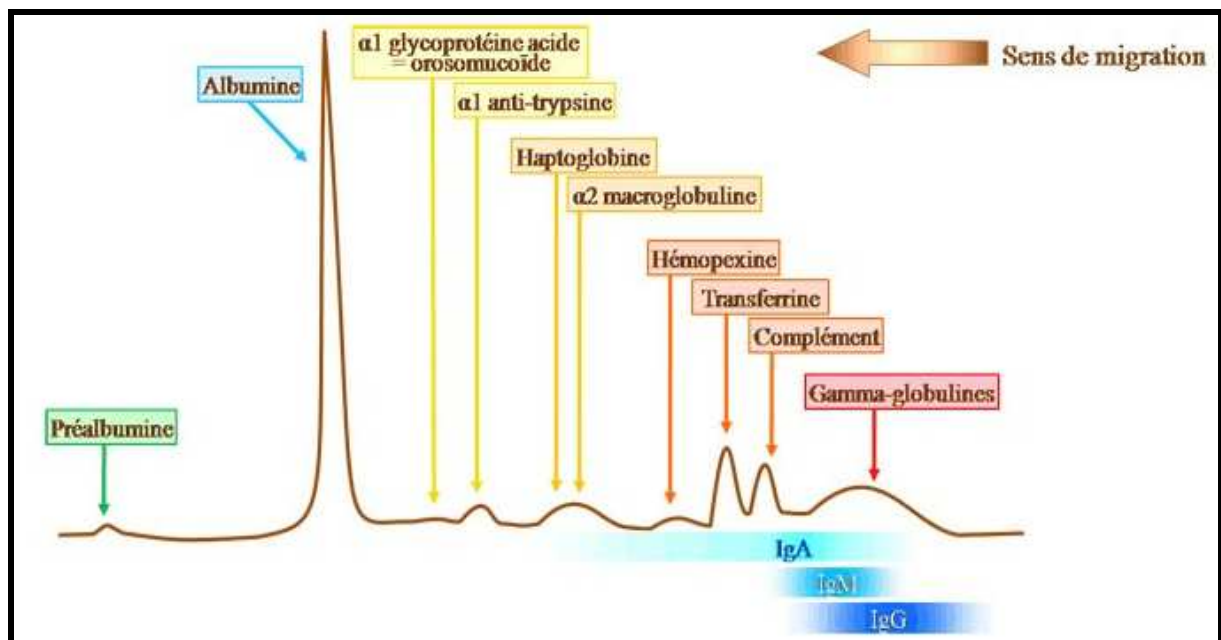


Figure 20: les différentes protéines sériques sur l'électrophorèse.

Si le graphique montre un pic anormal, l'échantillon de sang est à nouveau analysé, afin de connaître précisément quel type de protéine, ou immunoglobuline, se retrouve en trop grande quantité : c'est l'immunoélectrophorèse.

L'échantillon sanguin est déposé sur une plaque de gel. Cette plaque est plongée dans un bac d'eau salée, dont les deux extrémités sont reliées à des électrodes.

Sous l'impulsion du courant électrique, les protéines se déplacent plus au moins rapidement. Au bout de quelques heures, le gel est séché puis analysé. Les taches foncées correspondent à une importante concentration de protéines. Selon sa place sur la bande, les médecins savent de quelle protéine il s'agit (Figure 22).

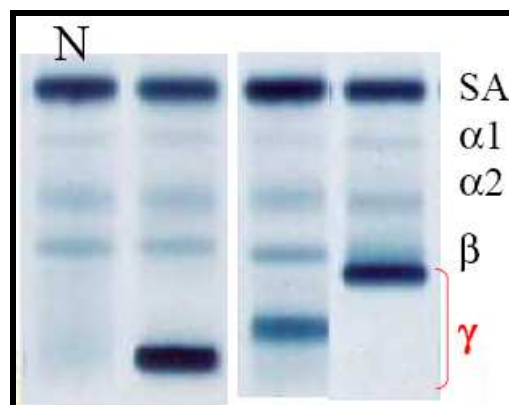


Figure 22: immunoélectrophorèse (N: normal).

Enfin lorsque la protéine est identifiée, il est possible de la doser, grâce à un troisième appareil. Les médecins pourront savoir alors en quelle quantité cette protéine est surproduite. Les résultats sont connus en quelques heures généralement.

Annexe 5

Fiche d'exploitation

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques

I. Données épidémiologiques

Type de SLPC:

Identification du patient

NOM & PRENOM :

SEXE : M F

Age :

N° d'ordre :

Date d'hospitalisation :

II. Données cliniques :

1. Mode de révélation:

Clinique

Biologique

radiologique

2. Examen clinique

Signes généraux

T° AMG Céphalées

Syndrome tumoral:

ADP SPM HPM

Manifestations ostéo-articulaires :

douleurs osseuses, siège:

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

- Fracture pathologique
- Tuméfactions osseuses, siège:

Manifestations hématologiques:

- Sd anémique
- Sd hémorragique

Syndrome infectieux:

- Urinaire
- Pulmonaire

Signes d'hyperviscosité

- Tb visuels
- signes de défaillance

Manifestations neurologiques:

- sciatalgies
- Compression médullaire complète incomplète siège
- Neuropathies périphériques
- Autres

Manifestations cutanées:

- Erythrodermie
- Kératose
- Prurit
- Autres

Autres:

3. CDC Biologiques:

4. CDC Radiologiques:

5. Complications révélatrices :

- atteinte rénale:
- insuffisance médullaire
- complications osseuses
- infections récidivantes

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

III. Données paracliniques :

VS

NFS

HB=

VGM=

CCMH=

GB=

Lym=

PN=

PLQ=

Réticulocytes=

EPP sériques :

Alpha 1

Alpha 2

Beta 2

Gamma

IEPP sériques:

IgG=

IgA=

IgM=

chaînes légères=

Kappa

Lambda

Frottis sanguins:

Résultats:

Myélogramme:

Indication:

Résultats:

Annexe 6

Classification OMS des lymphomes:

Classification OMS 2001 [11].

LYMPHOMES B	LYMPHOMES T et NK
<p>Prolifération de Cellules B « précurseurs » Lymphome/ leucémie lymphoblastique B</p> <p>Proliférations B matures (périphériques)</p> <ul style="list-style-type: none">• Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire• Leucémie prolymphocytaire• Lymphome lymphoplasmocytaire (Immunocytome)• Leucémie à tricholeucocytes• Lymphome de la zone marginale de type MALT• Lymphome splénique de la zone marginale• Lymphome ganglionnaire de la zone marginale• Lymphome folliculaire Grade I, II• Lymphome des cellules du manteau• Plasmocytome/myélome multiple• Lymphome diffus à grandes cellules B• Lymphome B médiastinal• Lymphome de Burkitt	<p>Prolifération de Cellules T « précurseurs » Lymphome/ leucémie lymphoblastique T</p> <p>Proliférations T matures (périphériques)</p> <ul style="list-style-type: none">• Leucémie lymphocytaire chronique à cellules T• Leucémie prolymphocytaire à cellules T• Lymphome/leucémie de l'adulte à cellules T• Lymphome à cellules T hépatosplénique• Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary• Lymphome à grandes cellules anaplasique cutané• Lymphome à cellules T périphériques non spécifié• Lymphome angio-immunoblastique à cellules T• Lymphome à grandes cellules anaplasique

Classification OMS 2008 [4].

LYMPHOMES B	LYMPHOMES T et NK
<p style="text-align: center;">Prolifération de Cellules B « précurseurs » Lymphome / <i>leucémie lymphoblastique B</i></p> <p style="text-align: center;">Proliférations B matures (périphériques)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B</i> / Lymphome lymphocytaire • <i>Leucémie prolymphocytaire B</i> • Lymphome splénique de la zone marginale • Leucémie à tricholeucocytes • <i>Lymphome B splénique/leucémie inclassable</i> • Lymphome lymphoplasmocytaire • Maladies des chaînes lourdes • Tumeurs plasmocytaires • Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (lymphome du MALT) • Lymphome de la zone marginale ganglionnaire • Lymphome folliculaire • <u>Lymphome primitif cutané centro-folliculaire</u> • Lymphome à cellules du manteau • Lymphome diffus à grandes cellules B • <u>Lymphome B à grandes cellules riche en c. T/histiocytes</u> • <u>Lymphome B à grandes cellules du SNC</u> • <u>Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type jambe</u> • <u>Lymphome B à grandes cellules EBV+ du sujet âgé</u> • <u>Lymphome B à grandes cellules associé à une inflammation chronique</u> • Granulomatose lymphomatoïde • Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique) • Lymphome B à grandes cellules intravasculaire • <u>Lymphome B à grandes cellules ALK+</u> • Lymphome plasmablastique • Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castleman multicentrique HHV8+ • Lymphome primitif des séreuses • Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt • <u>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre L. B à grandes c. et Burkitt</u> • <u>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre L. B à grandes c. et Hodgkin</u> 	<p style="text-align: center;">Prolifération de Cellules T « précurseurs » Lymphome / <i>leucémie lymphoblastique T</i></p> <p style="text-align: center;">Proliférations T matures (périphériques)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Leucémie prolymphocytaire T</i> • Leucémie lymphocytaire T à gros grains • <i>Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK</i> • Leucémie agressive à cellules NK • <u>Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant</u> • Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+) • Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal • Lymphome T associé à une entéropathie • Lymphome T hépatosplénique • Lymphome T sous-cutané de type panniculite • Mycosis fongoïde • Syndrome de Sézary • Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés • <u>Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare</u> • <u>Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta</u> • <u>Lymphomes primitifs cutanés agressifs épidermotropes CD8+ cytotoxiques</u> • <u>Lymphomes primitifs cutanés CD4+</u> • Lymphomes T périphériques sans autre précision • Lymphome T angio-immunoblastique • Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ • <u>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK</u>

↪ Les entités en italique: *entités provisoires.*

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.

- ↪ Les entités en gras: **entités les plus fréquentes.**
- ↪ Les entités soulignées: nouvelles entités.

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

Aspects épidémiologiques, cliniques et cytologiques. A propos de 101 cas.



RESUMES

RESUME

Nous présentons le bilan d'une étude rétrospective sur les syndromes lymphoprolifératifs diagnostiqués au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V sur une période de six ans.

Sur les 101 cas colligés, le myélome représentait 58.4 % des syndromes lymphoprolifératifs contre 34.6 % de leucémies lymphoïdes chroniques, 5 % de syndromes de Sézary et 2 % de leucémies à polymphocytes et de leucémies à tricholeucocytes.

Les deux sexes sont concernés avec une nette prédominance masculine sauf pour la leucémie à polymphocytes et la leucémie à tricholeucocytes. S'agissant de la leucémie lymphoïde chronique ainsi que le myélome, ils touchent plus particulièrement le sujet âgé de plus de 40 ans, alors que le syndrome de Sézary est l'apanage des sujets âgés de plus de 65 ans.

ABSTRACT

We present the assessment of a retrospective study on the chronic lymphoproliferative syndromes diagnosed at the laboratory of haematology of the HMI Mohammed V over one six years period.

On the 101 pathological cases observed, the myeloma represented 58.4 % of the chronic lymphoproliferative syndromes against 34.6 % of chronic lymphocytic leukaemia, 5 % of the syndrome of Sézary and 2 % for leukaemia with prolymphocytes and leukaemia with hair cells.

All the sexes are concerned with a clear male prevalence except for leukaemia with prolymphocytes and leukaemia with hair cells. Acting of chronic lymphoid leukaemia as well as the myeloma, they more particularly touch the old subject of more than 40 years whereas the syndrome of Sézary is the prerogative of the old subjects of more than 65 years.

ملخص

نقدم هنا نتائج بحث لدراسة إستيعادية للمتلازمات التكاثرية اللمفية المشخصة بمعامل أمراض الدم بالمستشفى

العسكري محمد الخامس ، خلال مدة 6 سنوات.

في 101 حالة ، وجد أن النقيوم مثل نسبة 58.4% من المتلازمات التكاثرية اللمفية ، مقابل نسبة

34.6% لمرضى إبيضاض الدم اللمفي المزمن ، أما متلازمات سيزاري فكانت تمثل 5% ، كما مثل كل من

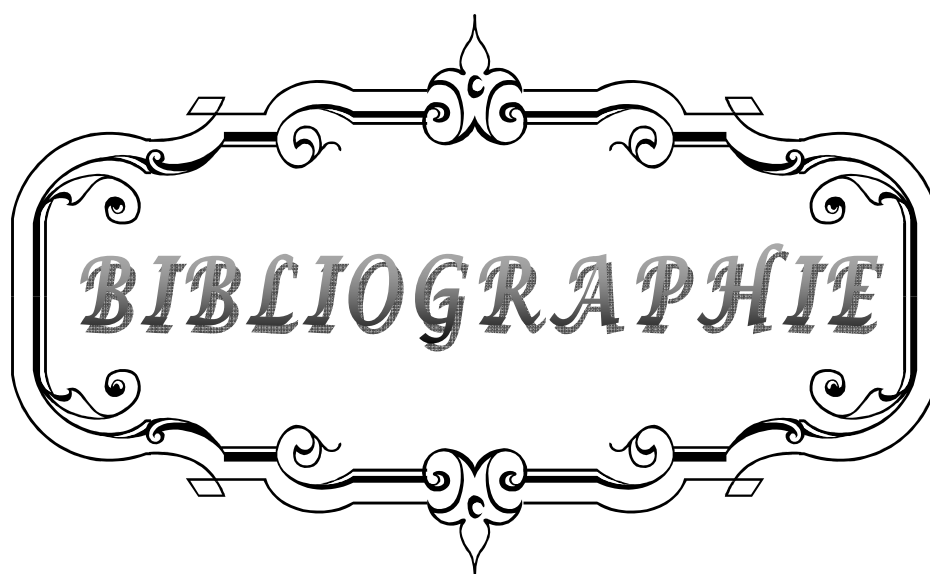
إبيضاض الدم السليفي و إبيضاض الدم ذو الخلايا الشعرية نسبة 2%.

كل الأجناس كانت ممثلة ، مع سيادة زكورية ظاهرة ، بإستثناء إبيضاض الدم السليفي اللمفاوي و إبيضاض

الدم ذو الخلايا الشعرية . بالنسبة لإبيضاض الدم اللمفاوي و كذا النقيوم ، فهم يصيبون بشكل خاص الأشخاص الذين

يفوق عمرهم 40 عاما ، أما متلازمة سيزاري فهي تصيب الأشخاص الذين يفوق عمرهم 65 عاما على وجه

الخصوص.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Troussard X.**
Diagnostic, pronostic et traitement chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique.
Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2007;22:313-18.
2. **Delahaye A.**
Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques.
<http://www.arnobio2.com>
3. **Bennett JM. Catovsky D. Daniel MT. Flandrin G. Galton DA. Gralnick HR. et al.**
Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias.
French-American-British (FAB) Cooperative Group. J Clin Pathol 1989 ; 42:567-84.
4. **Bartl R. Frisch B. Burkhardt R. Jäger K. Pappenberger R. Hoffmann-Fezer G.**
Lymphoproliferations in the bone marrow; identification and evolution, classification and staging.
J. Clin. Pathol. 1984;37: 233-54.
5. **Swerdlow SH. Campo E. Harris NL. Jaffe ES. Pileri SA. Stein H. et al.**
WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.
IARC : Lyon 2008.
6. **Troussard X. Malet M. Cornet E.**
Phase précoce de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et concept de lymphocytose B monoclonale (MBL).
Revue Francophone des Laboratoires. 2011;433:47-53.
7. **Raphaël M. Duval A. Antoine-Poirel H. Borie C. Tertian G. Besson C.**
Lymphoproliferative syndromes and immunomodulatory drugs.
Hématologie. 2007;13,3: 177-85.
8. **Choquet S.**
Syndromes lymphoprolifératifs chroniques chez la personne âgée : du diagnostic à la prise en charge.
Bull Cancer. 2008;95:74-8.

9. **Sotto JJ. Sotto MF.**
Diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs chroniques.
Revue Française des Laboratoires. 1999;313:21-5.
10. **Felman P. Merle-Beral H.**
Aspects cytologiques et immunophénotypiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques.
Revue Française des Laboratoires. 1999;313:31-7.
11. **Jaffe ES. Harris NL. Stein H. Vardiman J.**
Pathology and Genetics Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.
WHO classification of Tumors. Lyon : IARC Press, 2001.
12. **Lacombe C.**
Les cellules souches hématopoïétiques humaines normales: régulation et méthodes d'exploitation.
Hématologie. 2005 - 2006.
13. **Lacombe C.**
Hématopoïèse et signalisation cellulaire : applications cliniques.
Hématologie. 2005 - 2006.
14. **Plonquet A.**
Différenciation lymphoïde B: physiologie, méthodes d'exploration et application à l'étude des proliférations B.
Revue Francophone des Laboratoires. 2006;379:21-35.
15. **Kuppers R.**
Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis.
Nat Rev. Cancer. 2005;5:251-62.
16. **Kolar GR. Capra JD.**
Ig V region restrictions in human chronic lymphocytic leukemia suggest some cases have a common origin.
J Clin Invest. 2004;113,7:952-4.

17. Damle NR. Ghiotto F. Valetto A. Albesiano E. Fais F. Yan XJ. et al.

B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B-lymphocytes,
Blood. 2002;99,11:4087-93.

18. Carbonari M. Caprini. Tedesco T. Mazzetta F. Tocco V. Casato M. et al.

Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of VH1-69-expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: a model of infection-driven lymphomagenesis.
J. Immunol. 2005;174,10:6532-59.

19. Manier S. Leleu X.

Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).
Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2011;26:125-36.

20. Hurez D.

Epidémiologie des gammopathies monoclonales.
Rev du Prat. 1993;43:271-4.

21. Ortiz-Corbella V.

Myélome multiple (Maladie de Kahler)
Hématologie Institut de formation des manipulateurs d'électroradiologie médicale.
2008.

22. Kyle R.A.

Multiple myeloma: Review of 869 cases.
Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29-40.

23. Bataille R. Donadio D. Morlock G.

Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades.
La Revue de rhumatisme. 1979;46,2:77-83.

24. Koffi KG. Sanogo I. Trazo D. Toure AH. Tolo A. N'Guessan K. et al.

Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain Expérience de la Cote d'Ivoire
Analyse rétrospective de 50 dossiers.
Médecine d'Afrique Noire. 2000;47:10.

25. Benyaich I.

Myélome multiple à propos de 98 cas.
Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.

26. Mrabet R et coll.

Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992–
2003) en Algérie.
Hématologie CHU Oran.

27. Rachid M. Tazi I. Oukkache B. Moutiqui T. Quessar A. Benchekroun S.

Myélome multiple à propos de 203 cas.
Etude rétrospective : Janvier 1994– Décembre 2004.

28. El Mezouar I.

Myélome multiple à propos de 58 cas.
Thèse de médecine N°60, Fès 2010.

29. Amrani Hassani M.

Eléments du diagnostic biologique et pronostique du myélome multiple : place d'une
étude marocaine.
Cahiers de santé. 2010;20,4:209–13.

30. Bisagni–Faure A. Ravaud B. Amor R.

Myélome du sujet âgé : étude rétrospective de 17 cas en 10 ans.
La Revue de rhumatisme. 1991;58,6:485–6.

31. Bataille R. Alexandre C.H. Chappard D.

L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme.
Rev. Rhum. 1993;60,4:261–5.

32. Pascaud F. Tavernier C. Lavault F. Maillefert J. Strauss J.

Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques.
Sem. Hôp. Paris 1989;65:2577-81.

33. Ben Abdeladhim A. Aissaoui B. Ben Othman T.

Myélome multiple. Données étiologiques générales (68 cas). Anomalies protidiques sériques et / ou urinaires (67 cas).
La Tunisie médicale. octobre 1989;67,10:607-12.

34. Lonial S.

Presentation and risk stratification – improving prognosis for patients with multiple myeloma. Cancer Treatment Reviews. 2010;36:12-17.

35. Haute Autorité de Santé (HAS).

Avis de la HAS du 11 mars 2009 pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques
[online].2009.Disponible:URL:http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/thalidomide_myelome_multiple.pdf

36. Harousseau JL.

Myélomes.
Rev Prat. 1995;45:540-6.

37. Monconduit M. Le Loet X.

Le Myélome multiple.
EMC .H.I.R (Paris- France) sang 13014 A10;7-1989;14P.

38. Le Loet X.

Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement. La Revue du Praticien (Paris). 1989; 39,15:1353-60.

39. Biver E.

Myélome multiple des os.
La conférence Hippocrate. 2003-2005;166:1-10.

40. Bauduer F. Delmer A.

Myélome multiple et manifestations osseuses.
Bulletin de Cancer. 1996;83:542-7.

41. Chkir S. Ezzeddine M. Baklouti S.

Le myélome multiple : à propos de 25 cas.
Ann Gerontol. 2010; 3:41-4.

42. Ben Abdeladhim A. Aissaoui B.

Le Myélome multiple: Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas.
La Tunisie médicale. juin/juillet 1988;66:521-6.

43. Casassus P.

Myélomes : physiopathologie, diagnostic, évolution.
Rev Prat. 1998;48:2039-44.

44. Abdelmoula J. Messedi N. Kaabachi N. Haonet S. Sellami S. Mebazaa A.

Diagnostic des myélomes à chaînes légères lambda par immunofixation chez un malade présentant une amylose synoviale.
Sem. Hôp. Paris, 1993;69,11:321-6.

45. Becq-Giraudon B. Bontoux D. Lefevre JP. Sudre Y.

Dyscrasie plasmocytaire avec polyneuropathie, polyendocrinopathie et polyadénopathie.
Ann. méd interne. 1983;134,6:563-8.

46. Blade J. Liama PF. Bosch F.

Renal failure in multiple myeloma.
Arch Intern Med. 1998;158:1889-93.

47. Pizzuti P. Pertuiset E.

Localisations neuroméningées du myélome multiple.
Annales de Médecine Interne. 1997;18:646-51.

48. Roux C. Femand JP.

Manifestations articulaires des gammopathies monoclonales.
Annales de Médecine Interne. 1995;146,4:268-71.

49. Legoas F. Mougenot B. Mignon F. Ronco P.

Complications rénales tubulo-interstitielles du myélome.

Rev Prat. (Paris) 1993;43: 307-17.

50. Bataille R.

Plasmocytomes humains: Diagnostic et pronostic.

EMC : Hématologie. 1994;13-4.

51. Harousseau JL.

Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement.

Rev Prat. 1992;42,7:907-11.

52. Madani A. Quessar A. Benchekroun S.

Le myélome multiple.

Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hospital du 20 aout 1953, Casablanca.

Mise à jour 2009.

53. Bervar JF. Leblond T.

Myélome à expression tumorale intrathoracique.

Rev Mal Resp. 1995;12:53-5.

54. Oberdofer A. Schnauffer K. Lange HJ. Neiss A.

Zur Verteilung von Paraproteinämien nach Geschlecht und Alter der patienten, Paraprotein-klassen - subklassen und - leichketten-typen Z.

Klin Chem. 1973;196:361-7.

55. Fine JM. Marneux M.

Données récentes sur les gammopathies monoclonales.

Revue Française de transfusion et immuno-hématologie. 1985;6:560-91.

56. Hurez D. Youinou P. Gombert J. Preud'homme JL.

Survey of monoclonal gammopathy in western France: incidence and unexpected high frequency of IgM.

Immunology. 1985;56:557-60.

57. Kyle RA.

Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma.

Eur J Haematol. 1989;43:70-5.

58. Giraldo MP. Rubio-Felix D. Perella M.

Monoclonal gammopathies of undetermined significance. (Clinical course and biological aspects of 397 cases)

Sangre (Barcelona). 1991;36:377-82.

59. Ong F. Hermans J. Noordijk EM. Wijermans PM. Seelen PJ. De Kieviet W. et al.

A population-based registry on paraproteinaemia in the netherlands.

British Journal of Haematology. 1997;99:914-20.

60. Mseddi-Hdiji S. Haddouk S. BenAyed M. Tahri N. Elloumi M. Baklouti S. et al.

Gammopathies monoclonales en Tunisie: analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas.

Pathol Biol 2005, 53, 19-25.

61. Anomalies de forme des Globules Rouges.

<http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/hematovincipages/page12.html>

62. Grogan TM.

Plasma cell myeloma marrow diagnosis including Morphologic and phenotypic features. Seminars in Diagnostic Pathology 2003;20:211-25.

63. Bain BJ. Clark DM. Lampert IA. Wilkins BS.

Multiple Myeloma and related disorders In Bone marrow pathology.

Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001; 3: 332-59.

64. Makni H. Gargouri J. Frikha M. Fakhfakh F.

Analyse cytologique et immunochimique de 40 cas de myélome multiple.

Tunisie Med. 1994;72:707-12.

65. Boukhiri I.

Le myélome multiple en médecine interne (83 cas).

Thèse de médecine Rabat N°130, 1994.

66. Laroche M. Ollier S.

Hypocholestérolémie du myélome.

Rev Rhum Mal Ostéoartic. 1991;58,4:301.

67. Durie BG. Salmon SE.

A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival.

Cancer 1975;36:842-54.

68. Binet JL. Auquier A. Dighiero G. Chastang C. Pigué H. Goasguen J. et al.

A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis.

Cancer. 1981;48:198-206.

69. Schroeder Jr HW, Dighiero G.

The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: Analysis of the antibody repertoire.

Immunol Today. 1994;15:288-94.

70. Messmer BT. Albesiano E. Efremov DG. Ghiotto F. Allen SL. Kolitz J. et al.

Multiple distinct sets of stereotyped antigen receptors indicate a role for antigen in promoting chronic lymphocytic leukemia.

J Exp Med. 2004;200:519-25.

71. Pertuiset E.

Survie à long terme et facteurs pronostiques du myélome multiple stade II-III traité par chimiothérapie conventionnelle.

Ann Med Interne. 1992;143:516-24.

72. Zitoun I.

Le myélome multiple : aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs, à propos de 57 cas. Thèse de Doctorat en Médecine, 1997.

73. Khroufi N.

Le myélome multiple après 70 ans. À propos de 15 cas.

Mémoire de DESS en gériatrie, 1996.

74. Michallet AS.

Actualités thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique.
Bull Cancer 2005 ; 92 (3) : 249–56.

75. Linet MS. Schubauer–Berigan MK. Weisenburger D. Richardson DB. Landgren O. Blair A. et al.

Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of etiology in light of recent developments in classification and pathogenesis.
Br J Haematol. 2007;139:672–86.

76. Hallek M. Cheson BD. Catovsky D. Caligaris–Cappio F. Dighiero G. Dohner H. et al.

International workshop on chronic lymphocytic leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the National cancer institute–working group 1996 guidelines. Blood. 2008;111,12:5446–56.

77. Merle–Béral H.

Physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique : absence de mort ou prolifération?
Hématologie. 2006;12: 4–10.

78. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010.

<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/default.htm>.

79. Arnoulet C. Callet–Bauchu E. Cazin B. Cahn JY. Choquet S. Colombat P. et al.

Recommandations de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique.
Hématologie 2006 ; 12 (spécial 6) : 22–7.

80. Choquet S.

DIU ONCOGERIATRIE Universités Paris 5 et 6 Année 2008

81. Evrard S. Gaussem P. Helley D. Darnige L.

Facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique : apport des marqueurs biologiques récents.
Ann Biol Clin. 2005;63,6:589–97.

- 82. Rawstron AC. Green MJ. Kuzmicki A. Kennedy B. Fenton JA. Evans PA. et al.**
Monoclonal B-lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts.
Blood 2002; 100 (2):635-9.
- 83. Rawstron AC. Yuille MR. Fuller J. Cullen M. Kennedy B. Richards SJ. et al.**
Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. Blood 2002; 100(7):2289-90.
- 84. Cheson BD. Bennett JM. Grever M. Kay N. Keating MJ. O'Brien S. et al.**
National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment.
Blood 1996;87:4990-7.
- 85. Dearden C. Wade R. Else M. Richards S. Milligan D. Hamblin T.**
UK National Cancer Research Institute (NCRI), Haematological Oncology Clinical Studies Group, NCRI CLL Working Group. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia.
Blood. 2008;111:1820-6.
- 86. Fissore-Magdeleina C. Rissa I. Dahmania B. Malvalb R. Taillanb B.**
Une hyperlymphocytose chez le sujet âgé n'est pas toujours une leucémie lymphoïde chronique (LLC).
Revue Francophone des Laboratoires. 2009;410,71-2.
- 87. BERDA-HADDAD Y.**
Rôle du biologiste cytologiste dans les syndromes lymphoprolifératifs chroniques.
CHU Conception, Marseille. 7èmes journées de Biologie Hospitalière. Les Menuires, 17 Mars 2010
- 88. Guillaume N. Alimardani G. Capiod JC. Claisse JF.**
Pertinence des analyses cytologiques et immunophénotypiques dans le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique B.
Annales de Biologie Clinique. 2002 ; 60, 6: 673-81.

- 89. Matutes E. Owusu–Ankomah K. Morilla R. Garcia Marco J. Houlihan A. Que TH. et al.**
The immunological profile of B–cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL.
Leukemia. 1994;8,10:1640–5.
- 90. Aurran–Schleinitz T. Arnoulet C. Ivanov V. Coso D. Rey J. Schiano JM. et al.**
Prise en charge actuelle de la leucémie lymphoïde chronique.
La Revue de médecine interne. 2008,29:424–35.
- 91. Moreau EJ. Matutes E. A’Hern RP. Morilla AM. Morilla RM. Owusu– Ankomah KA. et al.**
Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b).
Am J Clin Pathol. 1997;108,4:378–82.
- 92. Sézary A. Bouvrain Y.**
Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant.
Bull. Son. Fr. Dermatol Syph. 1938;45:254–60.
- 93. Tessier–Marteau A. Le Corre Y. Gérard J. Avenel–Audran M. Geneviève F. Verret J.L. et al.**
Recherche de cellules de Sézary dans le sang périphérique : morphologie ou immunophénotype ? Ann Biol Clin. 2008;66,4:447–53.
- 94. Olsen E. Vonderheid E. Pimpinelli N.**
Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome : a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).
Blood. 2007;110:1713– 22.
- 95. Bagot M. Boussem L. Bensussan A.**
Immunopathogenesis of cutaneous T–cell lymphomas.
Hematol Oncol Clin North Am. 2003;17:1313—7.
- 96. Dereure O. Portales P. Clot J. Guilhou JJ.**
Decreased expression of Fas (APO–1/CD95) on peripheral blood CD4+ T lymphocytes in cutaneous T–cell lymphomas.
Br J Dermatol. 2000;143:1205–10.

- 97. Kamarashev J. Burg G. Kempf W. Hess Schmid M. Dummer R.**
Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sézary syndrome.
J Cutan Pathol. 1998;25:407-12.
- 98. Rappl G. Abken H. Muche JM. Sterry W. Tilgen W. André S. et al.**
CD4+CD7-leukemic T cells from patients with Sézary syndrome are protected from galectin-1-triggered T cell death.
Leukemia. 2002;16:840-5.
- 99. Contassot E. Kerl K. Roques S. Shane R. Gaide O. Dupuis M. et al.**
Resistance to FasL and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in Sézary syndrome T-cells associated with impaired death receptor and FLICE-inhibitory protein expression.
Blood. 2008;111:4780-7.
- 100. Echchakir H. Bagot M. Dorothée G. Martinvallet D. Le Gouvello S. Bousmell L. et al.**
Cutaneous T cell lymphoma reactive CD4+ cytotoxic T lymphocyte clones display a Th1 cytokine profile and use a Fas-independent pathway for specific tumor cell lysis.
J Invest Dermatol. 2000;115:74-80.
- 101. Sors A. Francette JL. Bégué E. Parmentier L. Dubertret L. Dreano M. et al.**
Inhibition of LB Kinase subunit 2 in cutaneous T-cell lymphoma down-regulates nuclear factor- κ B constitutive activation, induces cell death, and potentiates the apoptotic response to antineoplastic chemotherapeutic agents.
Clin Cancer Res. 2008;14:901-11.
- 102. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al.**
WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas.
Blood. 2005 ; 105 : 3768-85.
- 103. Zinzani PL. Ferreri AJM. Cerroni L.**
Mycosis fungoides: Critical Reviews.
Oncology and Haematology. 2008;65,2:172-82.
- 104. Caudron A. Marie-Cardine A. Bensussan A. Bagot M.**
Actualités sur le syndrome de Sézary New developments in Sézary syndrome.
Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2012;139:31-40.

- 105. Vonderheid EC. Bernengo MG. Burg G. Duvic M. Heald P. Laroche L. et al.**
Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for cutaneous lymphomas.
J Am Acad Dermatol. 2002;46:95-106.
- 106. Flandrin G. Brouet JC.**
The Sezary cell: cytologic, cytochemical, and immunologic studies.
Mayo Clin Proc. 1974;49:575-83.
- 107. Querfeld C. Rosen ST. Guitart J.**
The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy.
Curr Opin Hematol. 2005;12:273-8.
- 108. Kim EJ. Hess S. Richardson SK.**
Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma.
J Clin Invest. 2005;115:798-812.
- 109. Vonderheid EC. Sobel EL. Nowell PC.**
Diagnostic and prognostic significance of Sézary cells in peripheral blood smears from patients with cutaneous T cell lymphoma.
Blood. 1985; 66:358-66.
- 110. Vonderheid EC. Bernengo MG. Burg G.**
Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma : report of the International Society for Cutaneous Lymphomas.
J Am Acad Dermatol. 2002;46:95-106.
- 111. Vonderheid EC.**
On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma.
J Cutan Pathol. 2006 ; 33: 27-42.
- 112. Galton DA. Goldman JM. Wiltshaw E. Catovsky D. Henry K. Goldenberg GJ.**
Prolymphocytic leukaemia.
Br J Haematol. 1974;27,7-23.

- 113. Harris NL. Jaffe ES. Diebold J. Flandrin G. Muller-Hermelink HK. Vardiman J. et al.**
World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting—Aidie House, Virginia, November 1997.
J. Clin. Oncol. 1999;17,12:3835-49.
- 114. Hercher C. Robain M. Davi E. Garand R. Randrin G. Valensi F. et al.**
A multicentric study of 41 cases of B-prolymphocytic leukemia: two evolutive forms,
Leuk. Lymphoma. 2001;42:981-7.
- 115. Nguyen-Khac F.**
Leucémie Prolymphocytaire B.
Revue Francophone des Laboratoires. 2006;379:45-7.
- 116. Matutes E. Brito-Babapulle V. Swansbury J. et al.**
clinical and laboratory features of 58 cases of T-prolymphocytic leukaemia.
Blood. 1991;78:3269-74.
- 117. Melo JV. Catovsky D. Gregory WM. Galton DA.**
The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia.
Analysis of survival and prognostic features.
Br. J. Haematol. 1987;65,1:23-9.
- 118. Ruchlemer R. Parry N. Brito-Babapulle V. Attolico I. Wotherspoon A.C. Matutes E. et al.**
B-prolymphocytic leukaemia with t(11 ;14) revisited: a splenomegalic form of mantle cell
lymphoma evolving with leukaemia.
Br. J. Haematol. 2004;125:330-6.
- 119. Shvidel L. Shtalrid M. Bassous L. Klepfish A. Vorst E. Berrebi A.**
B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patients emphasizing heterogeneity,
prognostic factors and evidence for a group with an indolent course.
Leuk. Lymphoma. 1999;33,1-2:169-79.
- 120. Davi E. Maloum K. Michel A. Pritsch O. Magnac C. Macintyre E. et al.**
High frequency of somatic mutations in the VH genes expressed in prolymphocytic
leukaemia, Blood. 1996;88,10:3953-61.

121. Michaux L.

B-cell prolymphocytic leukemia (BPLL),
Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol., October 1998,
URL : <http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Anomalies/BPLL.html>.

122. Mitelman E. Johansson B. Mertens E.

Mitelman database of chromosome aberrations in cancer.
<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>, 2001.

123. Lens D. De Schouwer PJ. Hamoudi RA. Abdul-Rauf M. Farahat N. Matutes E. et al.

p53 abnormalities in B-cell prolymphocytic leukaemia,
Blood. 1997;89,6:2015-23.

124. Lens D. Matutes E. Catovsky D. Coignet LJ.

Frequent deletions at 11q23 and 13q14 in B cell prolymphocytic leukemia (B-PLL),
Leukemia. 2000;14,3:427-30.

125. Bouroncle B. Wiesman BK. Doan CA.

Leukemic reticulo-endotheliosis.
Blood. 1958;13:609-30.

126. Troussard X. Cornet E.

Leucémie à tricholeucocytes.
Hématologie. 2010;16,6:432-42.

127. Troussard X. Cornet E.

Leucémie à tricholeucocytes.
Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2009;24:254-60.

128. Gine E. Bosch F. Villamor N.

Simultaneous diagnosis of hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia/small
lymphocytic lymphoma: a frequent association?
Leukemia. 2002;16:1454-9.

129. Bernstein L. Newton PK. Rosj R.

Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County.
Cancer Research. 1990;50:3605-9.

- 130. 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.
- 131. Bouroncle BA.**
Leukemia reticuloendotheliosis (hairy cell leukemia).
Blood. 1979;53:412–36.
- 132. Hagberg H. Rask-Andersen A. Hardell L. Nordström M.**
Is hairy cell leukaemia more common among farmers ?
Br J Haematol. 1995;89:942–3.
- 133. Marie JP. Degos L. Flandrin G.**
Hairy cell leukemia and tuberculosis.
N Engl J Med. 1977; 297:1354.
- 134. Cessna MH. Hartung L. Tripp S. Perkins SL. Bahler DW.**
Hairy cell leukemia variant: fact or fiction.
Am J Clin Pathol. 2005;123:132–8.
- 135. 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.
- 136. Catovsky D. O'Brien M. Melo JV. Wardle J. Brozovic M.**
HCL variant: an intermediate disease between HCL and B prolymphocytic leukaemia.
Seminars in Oncology. 1984;11:362–9.
- 137. Machii T. Tokumine Y. Inoue R. Kitani T.**
Predominance of a distinct subtype of hairy cell leukemia in Japan.
Leukemia. 1993;7:181–6.
- 138. Robbins BA. Ellison DJ. Spinosa JC.**
Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia.
Blood. 1993;82:1277–87.

139. Forconi F. Sozzi E. Rossi D.

Selective influences in the expressed immunoglobulin heavy and light chain gene repertoire in hairy cell leukemia.
Haematolog. 2008;93:697-705.

140. Hounieu H. Chita S. Al Saati T.

Hairy cell leukemia. Diagnosis of bone marrow involvement in paraffin-embedded sections with monoclonal antibody DBA.44.
Am J Clin Pathol 1992 ; 98 : 26-33.

141. 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).
Leuk Res 1996 ; 20 : 909-13.

142. Del Giudice I. Matutes E. Morilla R.

The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes.
Haematologica 2004 ; 89 : 303-8.

143. Falini B. Tiacci E. Liso A.

Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1).
Lancet 2004 ; 363 : 1869-70.

144. Matutes E.

Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia.
Hematol Oncol Clin North Am 2006 ; 20 : 1051-63.

145. Fiche technique hémogramme et frottis sanguine.

<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/ATP/frottis.htm>

146. Delahaye A.

Le myélogramme.
<http://www.arnobio2.com>

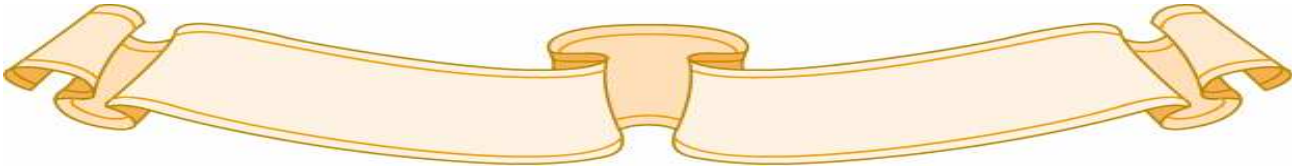
147. Bataille P.

Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques
Boulogne sur Mer. Hôpital Docteur Duchenne.



اقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.
وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بَدَلًا
وَسَعِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبِيَّةِ لِلْقَرِيبِ
وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أُسَخِّرُهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.
وَأَنْ أُؤَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِيبِيَّةِ
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.
وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.
وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ .





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 100/12

سنة 2012

المتلازمات التكاثرية للمفاوية المزمنة
المظاهر الوبائية ، السريرية والسيولوجية
حول 101 حالة.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرف

السيد عادل خزري

المزداد في 23 يونيو 1986 بسوق السبت

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

المتلازمات التكاثرية للمفاوية المزمنة-الأورام للمفاوية الناضجة -

العمر- الجنس- المظاهر السيولوجية.

اللجنة

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

السيد م. شكور

أستاذ مبرز في طب أمراض الدم

السيد ر. مونتاج

أستاذ في طب الطفيليات

السيد م. بويي

أستاذ مبرز في طب الأمراض الجلدية

السيدة ص. الشلاق

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية

القضاة

