

Dr Imane Tiam
Medecin Biologiste
Professeur Agrégé en Hematologie
CHU Hassan II - FES

Session Juin 2022

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
GENERALITES	6
MATERIELS ET METHODES.....	12
RESULTATS	15
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION.....	34
RESUME	36
REFERENCES	38

INTRODUCTION

Les monocytes font partie du système des phagocytes mononucléés : ils proviennent de progéniteurs médullaires, sont présents dans le sang pendant 1–3 jours, puis migrent dans les tissus où ils vont vivre plusieurs mois après s'être transformés en histiocytes à fonction macrophagique et immunitaire [1].

La numération absolue normale des monocytes chez l'adulte se situe entre $0,2$ et $0,8 \times 10^9/L$, les valeurs varient de manière significative avec l'âge et le sexe. Dans des conditions physiologiques normales, le nombre de monocytes est généralement légèrement plus élevé chez les hommes [2]. Chez l'adulte et l'enfant en bonne santé, les monocytes représentent généralement entre

1 à 9 pour cent du total des leucocytes du sang périphérique, le nombre de monocytes variant selon l'âge. À la 24^e semaine de gestation, les monocytes sont de $0,7 \times 10^9/L$ (fourchette de $0,1-2,5 \times 10^9/L$) et augmentent progressivement jusqu'à la troisième semaine suivant la naissance où ils atteignent $1,5 \times 10^9/L$ ($0,3-3,0 \times 10^9/L$) [3]. Certains automates d'hématologie peuvent étiqueter à tort en monocytes certaines populations lymphoïdes anormales comme les tricholeucocytes. En effet, la constatation d'une monocytose doit être confirmée par un frottis sanguin coloré par le May–Grunwald–Giemsa (MGG).

La monocytose est définie par une augmentation des monocytes au-delà de $1000 / mm^3$. La valeur en % de la monocytose ne doit pas être retenue. Une monocytose sanguine est souvent réactionnelle, accompagnant diverses maladies infectieuses et/ou inflammatoires. Cependant, lorsque le syndrome inflammatoire est absent, la monocytose est généralement d'origine « leucémique ».

L'objectif de notre travail est de définir les critères d'investigation d'une monocytose sans syndrome inflammatoire, d'en rappeler les étiologies d'en déduire un algorithme d'examens à proposer.

GENERALITES

L'hématopoïèse :

L'hématopoïèse peut être définie comme l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster la production cellulaire aux conditions de base et aux agressions extérieures à l'organisme.

Le système hématopoïétique doit produire tout au long de la vie des cellules spécialisées en quantité très importante pour assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes (lymphocytes) et myéloïdes (érythrocytes, plaquettes sanguines, polynucléaires et monocytes) [4].

Tous les éléments figurés du sang proviennent de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui, par définition, assurent deux fonctions: leur propre renouvellement (ou auto renouvellement) et la production de cellules différenciées. Au cours de l'embryogenèse, l'auto renouvellement prédominant est dit d'«expansion», avec une division cellulaire symétrique (une cellule souche produit deux cellules souches) permettant l'amplification du pool de cellules souches. Après la naissance, l'auto renouvellement est dit «de maintien », avec une division cellulaire asymétrique produisant une cellule souche et un progéniteur qui s'engagera dans la différenciation cellulaire. D'autres cellules souches sont présentes dans la moelle osseuse: les cellules souches mésenchymateuses, qui sont à l'origine des cellules du stroma médullaire, des ostéoblastes, des adipocytes et des cellules musculaires lisses [5].

Les cellules les plus matures présentes dans la moelle osseuse vont pouvoir sortir pour aller dans le sang et effectuer leurs fonctions. Les cellules de la lignée myéloïde présentes dans le sang sont les plaquettes, les érythrocytes, les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles et enfin les monocytes. Les

plaquettes ont un rôle dans l'hémostase et la coagulation, les érythrocytes transportent l'oxygène via l'hémoglobine, les polynucléaires neutrophiles ont un rôle dans les infections, les monocytes ont un rôle dans l'immunité innée ou acquise ainsi que dans l'inflammation (Figure 1).

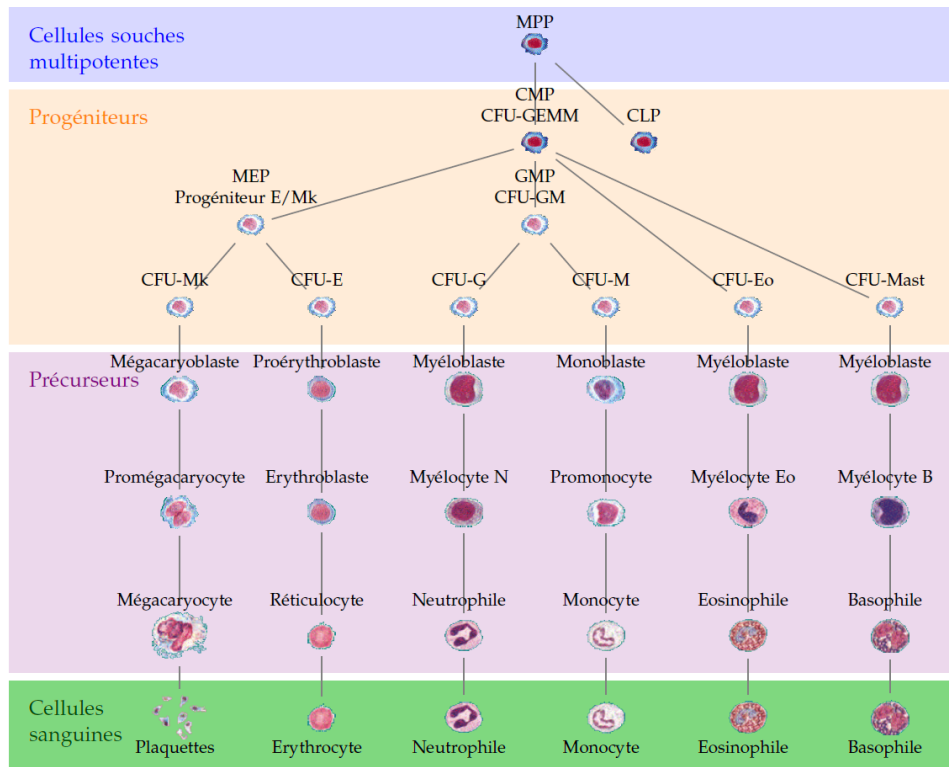


Figure 1: L'hématopoïèse myéloïde [6].

Régulation de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est contrôlée par un ensemble très complexe de facteurs de croissance. Parmi les facteurs de croissance hématopoïétiques, on distingue :

- G-CSF : facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes.
- GM-CSF : facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes et macrophages.
- M-CSF : facteur stimulant la formation de colonies de monocytes.

Les monocytes :

Les monocytes sont les plus grandes cellules du sang, du fait de leur grande capacité d'étalement lors de la confection des frottis sanguins. Le noyau des monocytes est encoché (mais non polylobé) et le cytoplasme dit «gris ciel d'orage» contient de fines granulations azurophiles (Figure 2). Ils se distinguent des polynucléaires neutrophiles sur le plan cytochimique par une faible activité phosphatase alcaline et une forte activité peroxydasique (labile) et estérasique.

Les monocytes sont produits dans la moelle et partagent avec les polynucléaires neutrophiles un progéniteur commun, la CFU-GM, qui se transforme en CFU-M (colony-forming unit monocyte). La monocytopoïèse (successivement monoblaste, promonocyte et monocyte) est plus rapide que la granulopoïèse, environ 48 heures, et le séjour sanguin des monocytes est plus long que celui des polynucléaires neutrophiles, entre 2 et 3 jours. Certains facteurs de croissance de cette lignée sont communs à d'autres lignées myéloïdes (GM-CSF, IL-3), tandis que le M-CSF en est spécifique.

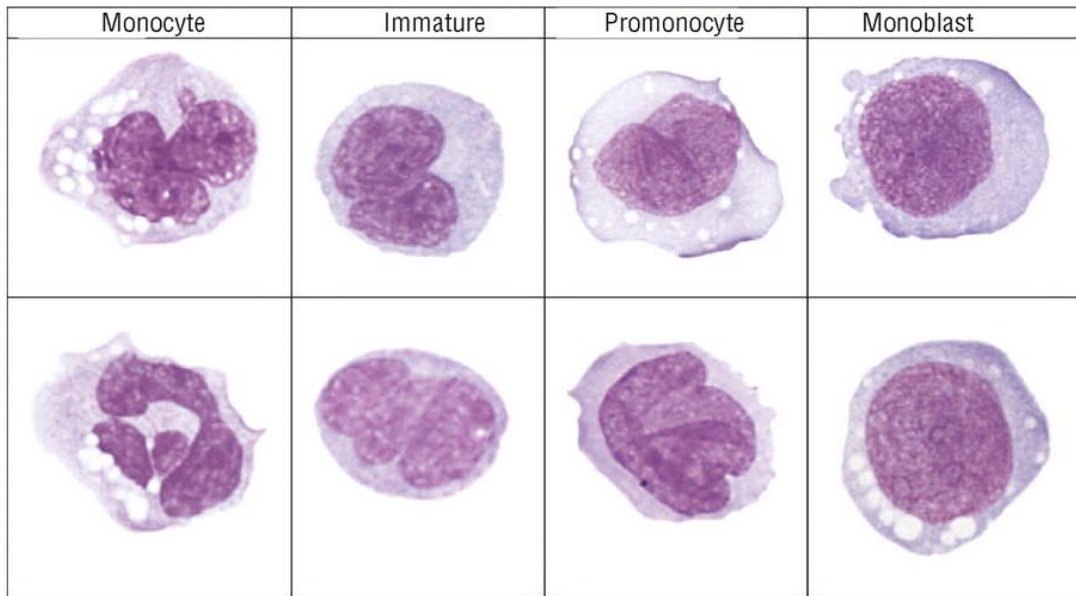


Figure 2 : Aspects cytologiques : du monoblaste au monocyte mature [7].

Ils circulent dans le sang avant de pénétrer dans les tissus où ils deviennent des macrophages ou des cellules dendritiques. Les macrophages sont des cellules phagocytaires qui, contrairement aux polynucléaires neutrophiles, sont capables de survivre après la phagocytose. Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, principalement au niveau des organes lymphoïdes [8].

Le monocyte est capable d'éliminer des bactéries par phagocytose grâce à des granulations lysosomales dont le contenu diffère peu de celui des polynucléaires neutrophiles. Dans les tissus, cette fonction perdure pour les macrophages, tandis qu'après transformation en cellules dendritiques, ils sont à la phase initiale de la réponse immunitaire en présentant les antigènes aux lymphocytes T et en sécrétant de nombreuses cytokines impliquées dans l'inflammation et la réponse immunitaire [9].

L'analyse cryométrique en flux peut fournir un phénotypage plus sensible et plus étendu des cellules monocytaires. Par cette technique, la plupart des

monocytes normaux expriment une intensité modérée de CD45 avec une forte intensité de CD33, CD13, CD36, CD4, CD14, CD64, CD11b, CD11c, dim CD15, et HLA-DR [10].

Le rôle des monocytes est polyvalent et lié à plusieurs atteintes en particulier dans les processus infectieux et inflammatoires. Cependant, La monocytose et la monocytopénie ont été incriminés dans de multiples anomalies hématologiques, tels que les leucémies et les syndromes myélodysplasiques [11].

MATERIELS ET METHODES

Méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 6ans (Janvier 2017–Mars 2022) incluant 20 patients présentant une monocytose sans syndrome inflammatoire diagnostiqués au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès. Le recueil des données s'est fait sur l'analyse de l'hémogramme, l'exclusion des monocytoses avec syndrome inflammatoire est basée essentiellement sur la Protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) ainsi que du compte rendu des myélogrammes au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II–Fès.

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été acquises par le système « HOSIX » de gestion des hospitalisations. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation.

Nous avons analysé les données suivantes:

- Au niveau clinique :
 - ✓ Age
 - ✓ Sexe
 - ✓ Antécédents de maladie ou de manifestations auto-immunes ou antécédents de néoplasie
 - ✓ Présence de signes cliniques : aeg, fièvre, amaigrissement, asthénie, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathie, syndrome anémique, syndrome infectieux, syndrome hémorragique.
- Au niveau sanguin :
 - ✓ Taux des leucocytes
 - ✓ Taux de l'hémoglobine
 - ✓ Valeur du vgm
 - ✓ Taux des plaquettes

- ✓ Valeur absolue et le pourcentage des monocytes
- ✓ Pourcentage de la myélémie
- ✓ Pourcentage de blastes
- Au niveau du myélogramme :
 - ✓ Richesse
 - ✓ Pourcentage des monocytes
 - ✓ Pourcentage de blastes
 - ✓ Pourcentage de la lignée granuleuse
 - ✓ Pourcentage de la lignée érythrocytaire
 - ✓ Pourcentage des lymphocytes
 - ✓ Pourcentage des plasmocytes
 - ✓ Mégacaryocytes
 - ✓ Présence de dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse, dysérythropoïèse.
- Le caryotype médullaire et la biologie moléculaire s'ils ont été réalisés.

RESULTATS

A. Le groupe des leucémies aiguës myélomonocytaires et monocytaires (LAM4–LAM5) :

1. Le profil épidémiologique :

Nous avons inclus dans notre travail 20 patients présentant une monocytose sans syndrome inflammatoire sur une durée de 6 ans (Janvier 2017–Mars 2022).

Parmi ces patients, 66% avaient une leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4), 15% des patients présentaient une leucémie aiguë monocytaires (LAM5), 14% avaient une leucémie myélomonocytaire chronique et nous avons retrouvé un seul cas de leucémie myélomonocytaire juvénile (Figure 3).

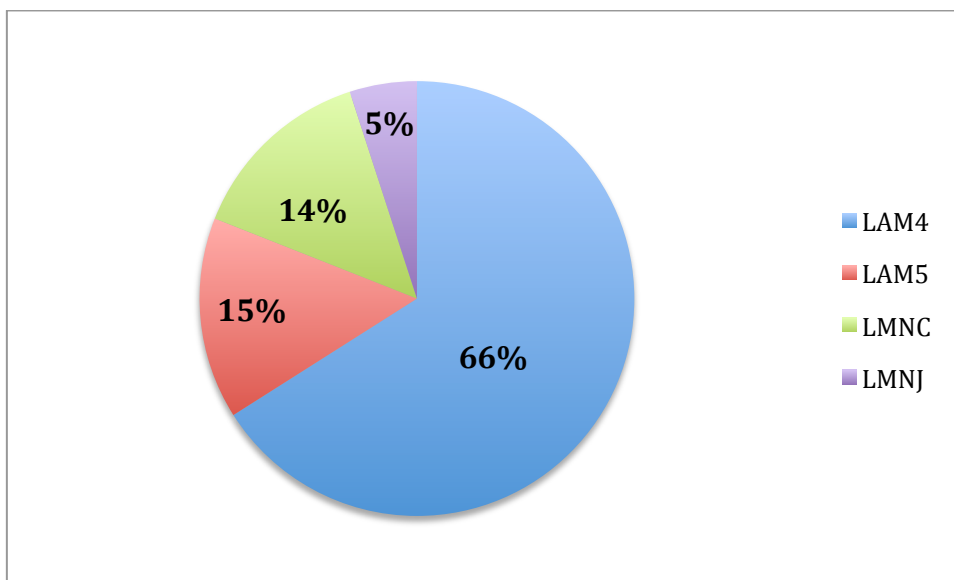


Figure 3 : Répartition des patients selon le diagnostic

Dans le groupe des leucémies aiguës (LAM4 et LAM5) :

Neufs patients sont âgés entre 4 ans et 17 ans (soit 52%), avec un âge moyen de 10,5 ans.

Huits patients sont des adultes avec des extrêmes allant de 26 ans à 67ans, soit 48%, et un âge moyen de 51 ans.

La durée d'évolution de la symptomatologie est de 18mois.

La population analysée a montré une prédominance masculine. En effet, 12 patients sont de sexe masculin et 5 de sexe féminin.

Le sex-ratio H/F est de 2,4.

2. Le profil clinique :

Sur le plan clinique, le syndrome anémique est présent chez la majorité des patients avec un taux de 64%, le syndrome hémorragique dans 15% des cas, le syndrome infectieux est rapporté chez 25% des patients. Le syndrome tumoral est retrouvé chez 15% des patients.

3. Le profil biologique :

➤ Hémogramme :

a. Hémoglobine :

- L'hémoglobine varie entre 5 g/dl et 13g/dl avec une moyenne de 9 g/dl.
- Trois patients ont une Hb < 5 g/dl, soit 17,6% du total des cas.
- Quatre patients ont une Hb entre 5 et 7 g/dl, soit 23,5% des cas.
- Cinq patients ont une Hb entre 7 et 10 g/dl, soit 29,4% des cas.
- Cinq patients ont une Hb>10 g/dl, soit un total de 29,4% des cas.

b. VGM, TCMH et taux de réticulocytes :

Les valeurs du VGM varient entre 57 et 119 fl.La TCMH varie entre 14 et 37 pg.Et les réticulocytes sont compris entre 5 100 et 32 000/mm³.

c. Globules blancs :

Les GB varient entre 900 et 350 000 éléments/mm³.

Six patients ont une leucopénie (soit 35% des cas).

Trois patients uniquement ont des GB compris entre 4000 et 10 000 GB/mm³ (soit 17% des cas).

Six patients ont une hyperleucocytose avec des GB compris entre 10 000 et 50 000 éléments/mm³ (soit 35 % des cas).

Deux patients ont une hyperleucocytose majeure avec des GB > 50 000 éléments/ mm³ soit 11 % des cas.

d. Plaquettes :

Les plaquettes varient entre 10 000 à 271 000 éléments/mm³.

Sept patients ont une thrombopénie majeure avec des plaquettes < 30 000 éléments/mm³ (41% des cas).

Quatre patients ont des plaquettes comprises entre 30 000 et 50 000/mm³ (soit 23% des cas).

Quatre patients ont des plaquettes comprises entre 50 000 et 150 000 éléments/ mm³ (soit 23 % des cas).

Deux patients ont des plaquettes >150 000 éléments/ mm³ (soit 11% des cas).

e. Monocytes :

La totalité de nos patients ont une monocytose > 1G/L avec une moyenne de 1,8G/L.

➤ Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin permet d'établir la formule leucocytaire sanguine. Le taux de blastes circulants varie entre 8% et 95 % avec une moyenne de 51,5%.

➤ Myélogramme :

Chez les enfants, les taux de blastes varient entre 35% et 97 % avec une moyenne de 66%.

Chez les adultes, les taux de blastes varient entre 22% et 92% avec une moyenne de 57 %.

B. Le groupe des leucémies myélomonocytaires chroniques :

1. Le profil épidémiologique :

Dans notre population, deux patients ont une leucémie myélomonocytaire chronique. La moyenne d'âge est de 64ans.

Les deux patients sont de sexe masculin.

La durée d'évolution de la maladie est en moyenne de 12 mois.

Un patient présente une maladie auto-immune associée.

2. Le profil clinique :

Nous avons retrouvé un syndrome anémique fait d'asthénie et de pâleur, un syndrome hémorragique et une splénomégalie chez la totalité de nos patients.

3. Le profil biologique :

➤ Hémogramme :

a. Hémoglobine :

- L'hémoglobine varie entre 9,6g/dl et 11g/dl avec une moyenne de 10,3 g/dl.

b. VGM, TCMH et taux de réticulocytes :

Les valeurs du VGM varient entre 74 et 91 fl. La TCMH varie entre 16 et 39 pg. Et les réticulocytes sont compris entre 7200 et 56 000/mm³.

c. Globules blancs :

L'hyperleucocytose est retrouvée chez nos deux patients, avec un taux de globules blancs variant entre 115 et 279 G/l.

d. Plaquettes :

Le taux de plaquettes varie entre 90000 et 120000 éléments/mm³.

e. Monocytes :

La totalité de nos patients ont une monocytose > 1G/L avec une moyenne de 2G/L.

➤ Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin permet d'établir la formule leucocytaire sanguine. Le taux de blastes circulants varie entre 2% et 8% avec une moyenne de 5%.

➤ Myélogramme :

Une blastose médullaire est retrouvée chez un seul patient avec un taux de blastes médullaires de 7%.

➤ Caryotype :

Concernant la biologie moléculaire un réarrangement BCR-ABL a été recherché chez nos deux patients, les résultats sont revenus négatifs.

f. Le groupe des leucémies myélomonocytaires juvéniles :

Un seul cas de leucémie myélomonocytaire juvénile est retrouvé.

En effet, il s'agit d'un garçon âgé de 4 ans, qui est admis aux urgences pédiatriques dans un tableau de trouble de conscience, fièvre non chiffrée et altération de l'état général.

L'hémogramme objective une anémie (Hb : 9,5g/dl), une thrombopénie à 37G/L et une hyperleucocytose à 125G/L.

Le frottis sanguin coloré par May Grunwald-Giemsa (MGG) a montré une monocytose à 8%(10G/L), avec présence d'une myélémie étagée (2% des promyélocytes, 12% des myélocytes, 27% des métamyélocytes) et 3% de blastes circulants.

Le myélogramme a révélé une moelle assez riche hypercellulaire avec des signes de dysgranulopoïèse, un excès de blastes et de myéloblastes estimé à 7 %.

LES MONOCYTOSES SANS SYNDROME INFLAMMATOIRE

Tableau I : Caractéristiques cliniques chez notre population

Caractéristiques cliniques		LAM	LMNC
LMNJ			
Asthénie	64%	100%	100%
Amaigrissement	39%	66%	0%
Fièvre	25%	33%	0%
Splénomégalie	15%	66%	100%
Hépatomégalie	15%	33%	100%
Syndrome hémorragique	15%	100%	0%

Tableau II : Caractéristiques biologiques de nos patients

Paramètres biologiques		LAM	LMNC
LMNJ			
Leucocytes (G/L)	110	79	176
Hémoglobine (g/dl)	11	10,5	7,4
VGM	84	82	79
Plaquettes (G/L)	120	154	130
Monocytes (G/L) Monocytes (%)	1,8	2	2

DISCUSSION

La monocytose est définie par une concentration en monocytes circulants ≥ 1 G/L, cette valeur n'étant influencée ni par l'âge, ni par le sexe ou l'ethnie. Les automates d'hématologie pouvant étiqueter à tort en monocytes certaines populations lymphoïdes anormales comme les tricholeucocytes. La constatation d'une monocytose doit être confirmée par la lecture au microscope du frottis sanguin coloré par le May–Grunwald–Giemsa (MGG) [12].

La découverte d'une monocytose chez un patient hospitalisé ou en ambulatoire est une situation assez fréquente. Elle est dans la majorité des cas réactionnelle et aigue. Mais, elle peut être chronique, secondaire à une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique.

Lorsqu'une monocytose sans syndrome inflammatoire est détectée et que les causes infectieuses ont été exclues, une malignité hématologique primaire doit être envisagée en particulier chez les personnes âgées ou présentant une ou plusieurs cytopénies inexpliquées. En effet, parmi les entités incluses dans la classification de l'OMS 2017, le principal diagnostic différentiel est le syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (SMD/SMP) plus précisément la leucémie myélomonocytaire chronique [13].

Selon la présentation du tableau clinique, les causes clonales peuvent être divisées en hémopathie aigue et chronique. Les hémopathies aiguës comprennent les leucémies aiguës myéloïdes et la leucémie à cellules dendritiques. La classification FAB classe la leucémie aigue monocytaire en deux sous-types : leucémie aiguë myélomonocytaire (M4) et leucémie aiguë monoblastique/monocytaire (M5) [14].

En ce qui concerne les hémopathies myéloïdes chroniques avec monocytose, elles comprennent essentiellement les leucémies myélomonocytaires chroniques et les leucémies myélomonocytaires juvéniles.

Les monocytoses associées à une hémopathie chronique :

Lorsque la monocytose est chronique, dure depuis plus de 3 mois, que le bilan à la recherche d'une étiologie réactionnelle reste négatif et qu'il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique une hémopathie myéloïde chronique doit être recherchée.

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) :

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est une hémopathie maligne clonale de la cellule souche caractérisée par un versant prolifératif et un versant dysplasique. Cette dualité lui a valu pendant longtemps d'être classée avec les syndromes myélodysplasiques (classification «FAB» 1982) [15].

Il s'agit d'une pathologie rare atteignant préférentiellement les sujets âgés. La LMMC possède deux composantes distinctes :

- D'une part la composante myéloproliférative (LMMC-MP), qui entraîne la prolifération maligne de la lignée monocyttaire, sans blocage de maturation
- D'autre part la composante myélodysplasique (LMMC-MD), avec prolifération excessive de progéniteurs myéloïdes qui se différencient de manière anormale.

Dans les nouvelles classifications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1999, 2008), elle a été reconnue comme une entité distincte des syndromes myélodysplasiques et regroupée avec d'autres hémopathies rares présentant également cette dualité myéloproliférative et dysplasique au même titre que les

leucémies myéloïdes chroniques atypiques BCR-ABL négatives (a-CML), les leucémies myélomonocytaires chroniques juvéniles (JMML) et les SMD/NMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (SMD/NMP-RS-T) [16].

Les présentations cliniques de la LMMC peuvent être très variables. Cela est notamment dû au fait que cette maladie peut se présenter sous deux formes :

- LMMC-MP: forme proliférative : leucocytes circulants >13 G/L et présentation clinique proche des SMP.
- LMMC-MD: forme dysplasique : leucocytes circulants <13 G/L et présentation clinique proche des SMD (forme majoritaire).

En règle générale, comme dans la plupart des SMD, on retrouve un contraste entre les différentes cytopénies périphériques et l'importance de la densité cellulaire médullaire. Cela s'explique par une hématopoïèse inefficace. Il en résulte un défaut à la fois quantitatif et qualitatif de production de cellules matures, avec un avortement intramédullaire accru, à l'origine des cytopénies périphériques [17].

Les symptômes, lorsqu'ils existent, sont donc la conséquence des cytopénies.

Le diagnostic biologique de la LMMC occupe une place très importante devant l'hétérogénéité des signes cliniques.

La réalisation d'un hémogramme montre la présence d'une anémie, le plus souvent normochrome normocytaire, le taux de plaquette est généralement normal, la leucocytose est quant à elle variable. La réalisation de la formule sanguine doit mettre en évidence une monocytose supérieure à 1G/L, avec une population monocyttaire représentant plus de 10% des leucocytes totaux [18].

Au myélogramme, on retrouve une hypercellularité médullaire, avec notamment une hyperplasie des lignées granuleuse ou érythroïde. On ne retrouve pas de manière systématique un excès de monocytes ou de promonocytes.

Les anomalies cytogénétiques associées aux LMMC ne sont pas spécifiques car elles sont retrouvées dans d'autres hémopathies telles que les SMD « classiques » et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Pour la majorité des patients, l'analyse cytogénétique est normale (60–70 %). Les anomalies les plus fréquentes incluent la monosomie 7/del7q (4–9 %), la trisomie 8 (4–8 %), ou des caryotypes complexes avec plus de 3 anomalies (4,5–6 %) [19,20].

La survie des patients atteints de LMMC varie de quelques mois à plusieurs années, avec une médiane inférieure à 2 ans. Le décès est principalement la conséquence des complications des cytopénies ou d'une transformation en leucémie aiguë. Les scores pronostiques proposés incluent des facteurs qui influencent de façon très hétérogène le pronostic. Le plus important est le pourcentage de blastes dans la moelle [21].

Les résultats de notre étude montrent que la leucémie myélomonocytaire est une pathologie du sujet âgé avec un âge moyen de 64 ans. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature qui décrit une moyenne d'âge entre 65 et 75 ans [22–23].

Nous rapportons une nette prédominance masculine dans notre population ce qui est similaire aux résultats des études [24].

Sur le plan clinique, les symptômes décrits sont les mêmes que ceux évoqués dans la littérature. Ces derniers sont très souvent aspécifiques: asthénie, amaigrissement, et sueurs nocturnes ; on retrouve aussi des symptômes liés aux cytopénies: syndrome anémique et hémorragique ; et enfin ceux liés à la myéloprolifération : hépatomégalie, splénomégalie, et adénopathies [25].

Sur le plan biologique, le taux médian de l'hémoglobine dans notre étude est de 10,3g/dl et celui des plaquettes de 105G/L. Ces valeurs concordent avec celles

trouvées dans la littérature [26].

Par ailleurs, les monocytes 2 G/L ont des valeurs médianes qui concordent avec celles de Such et al [27].

AUTRES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS/ MYÉLODYSPLASIQUES :

La Leucémie myélomonocytaire juvénile, classée parmi les syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératives, représente 2 à 3 % des leucémies de l'enfant et survient le plus souvent avant l'âge de 6 ans [28]. Dans notre étude, la leucémie est survenue chez notre patient à un âge très jeune (4 ans).

Les signes cliniques sont hétérogènes, la LMMJ se manifeste généralement par de la fièvre, des lésions cutanées, avec des signes d'insuffisance médullaire. Il existe souvent un syndrome tumoral comme dans la plupart des hémopathies. La splénomégalie n'est pas toujours présente au moment du diagnostic et peut apparaître des semaines après le début des symptômes. Parfois, elle entraîne une distension abdominale à l'origine de la consultation [29]. Notre patiente avait un syndrome tumoral fait d'une splénomégalie sans signes d'insuffisance médullaire.

Les signes cutanés ne sont pas spécifiques, les principales lésions décrites sont des lésions érythémateuses parfois indurées, infiltrées, et douloureuses, des xanthomes, l'eczéma et nodules érythémateuses purpuriques [30]. Des manifestations respiratoires et digestives ont été également rapportées dans la littérature [31]. Cependant, Ces signes peuvent manquer, comme chez notre patient, d'où l'intérêt de la confrontation des données cliniques, aux résultats biologiques et génétiques pour poser le diagnostic.

La moelle est le plus souvent riche avec une hyperplasie granuleuse, tous les stades de la maturation sont présents. La myélodysplasie dans la LMMJ est généralement minime, avec de rares signes de dysgranulopoïèse. Certaines études

rapportent également une hyperplasie de la lignée érythroïde qui semble associé à la monosomie 7. Le pourcentage de blastes est modérément élevé restant par définition inférieure à 20 % [32]. Les données hématologiques de notre étude sont similaires à celles rapportées dans la littérature.

La maladie est associée dans 85 % des cas à une altération des voies de signalisation Ras par mutation des gènes N-Ras ou K-Ras, du gène NF1 ou du gène PTPN11 [33].

On note une augmentation du taux d'HbF ainsi qu'une hypersensibilité des précurseurs myéloïdes au GM-CSF in vitro. La moelle est souvent hyperplasique avec parfois un excès d'érythroblastes mais le taux de blastes reste inférieur à 20% [34].

L'analyse cytogénétique conventionnelle montre un caryotype tout à fait normal chez environ deux tiers des enfants atteints de LMMJ. Parmi les patients présentant des aberrations chromosomiques, la principale anomalie caryotypique est la monosomie 7, qui peut être détectée dans jusqu'à 25% des cas [35].

Le pronostic de la LMNJ est sombre puisque la survie à 3 ans est de moins de 20% sans traitement. Actuellement, la greffe de cellules hématopoïétiques reste le seul traitement curatif même s'il existe une chimiothérapie à base de cytarabine.

Les monocytoses associées à une leucémie aigues myéloïde (LAM) :

Les LAM sont des hémopathies clonales dues à la transformation d'une cellule devenue capable de se multiplier indéfiniment et donnant naissance à un clone leucémique [36].

Les LAM représentent 1% des cancers et 80 % des LA de l'adulte [37].

Dans notre étude, 52% des patients ont un âge moins de 18ans, alors que 48% sont des adultes avec une moyenne d'âge de 51ans.

La leucémie myéloïde aiguë comprend un certain nombre de sous-types et de

néoplasies précurseurs qui se distinguent les uns des autres par leur morphologie, leur immunophénotype, leur cytochimie et leurs anomalies génétiques [38]. De nombreux cas de LAM à différenciation monocyttaire entrent dans la catégorie des LAM. Cela inclut la leucémie aiguë myélomonocytaire, la leucémie aiguë monocyttaire et la leucémie aiguë monoblastique. La distinction entre ces entités est principalement morphologique et repose sur le pourcentage et les types spécifiques de précurseurs monocytaires présents [39].

Dans notre étude, la fréquence des LAM4 est estimée à 66% alors que la LAM5 est estimée à 15%.

En ce qui concerne le profil clinique, les données de la littérature rapportent un tableau clinique d'apparition brutal révélé par des signes d'insuffisance médullaire qui comprend un syndrome anémique fait d'asthénie, dyspnée, vertiges et pâleur cutanéomuqueuse [40] ; un syndrome infectieux fait de fièvre, une infection persistante, angine ulcéronécrotique et de pneumopathie et enfin un syndrome hémorragique fait de purpura, épistaxis, gingivorragie [41]. Dans notre population, le tableau clinique le plus fréquemment retrouvé est fait d'un syndrome anémique, syndrome hémorragique et d'un syndrome tumoral.

Les leucémies aiguës myélomonocytaires (LAM4) sont caractérisées par la prolifération des précurseurs neutrophiles et des précurseurs monocytaires. Le pourcentage de blastes (incluant les promonocytes) est d'au moins 20% dans le sang ou la moelle; les neutrophiles (et leurs précurseurs) et les monocytes (et leurs précurseurs) comprennent chacun au moins 20% des cellules de la moelle. Sur le plan cytochimique, Au moins 3% des blastes présentent une positivité pour la MPO [42].

La composante monocyttaire différenciée (promonocytes et monocytes) est

positive pour la butyrate-estérase. Certaines doubles colorations cytochimiques (estérase non spécifique et soit chloro acétate estérase soit MPO) peuvent montrer des cellules doublement positives. Les blastes expriment en général les antigènes CD33, CD13, CD65 et CD15. Une partie des blastes peut également être positive pour des marqueurs monocytaires (CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD36, PGM1 ou CD68, CD163 et lysozyme). En particulier la coexpression du CD15 et du CD64 fort est caractéristique de la différenciation monocyttaire [43].

Une partie des blastes immatures exprime CD34 et/ou CD117, et le CD7 est exprimé dans 30% des cas [44].

En ce qui concerne les leucémies aigues monoblastiques (LAM5), ce sont des leucémies aigues pour laquelle > 80 % des cellules leucémiques appartiennent à la lignée monocyttaire : monoblastes, promonocytes, et monocytes. Un composant neutrophile mineur (< 20 % dans la moelle) est parfois présent. Les monoblastes et promonocytes sont intensément positifs pour les estérases non spécifiques (NASDA ou naphthol ASD acétate estérase) : cette estérase est spécifiquement inhibée en présence de fluorure de sodium. L'estérase spécifique (butyrate estérase) est d'autant plus positive que la différenciation monocyttaire est évidente. La cytochimie de la MPO est négative ou légèrement positive en grains dispersés [45].

Approche diagnostique d'une monocytose sans syndrome inflammatoire :

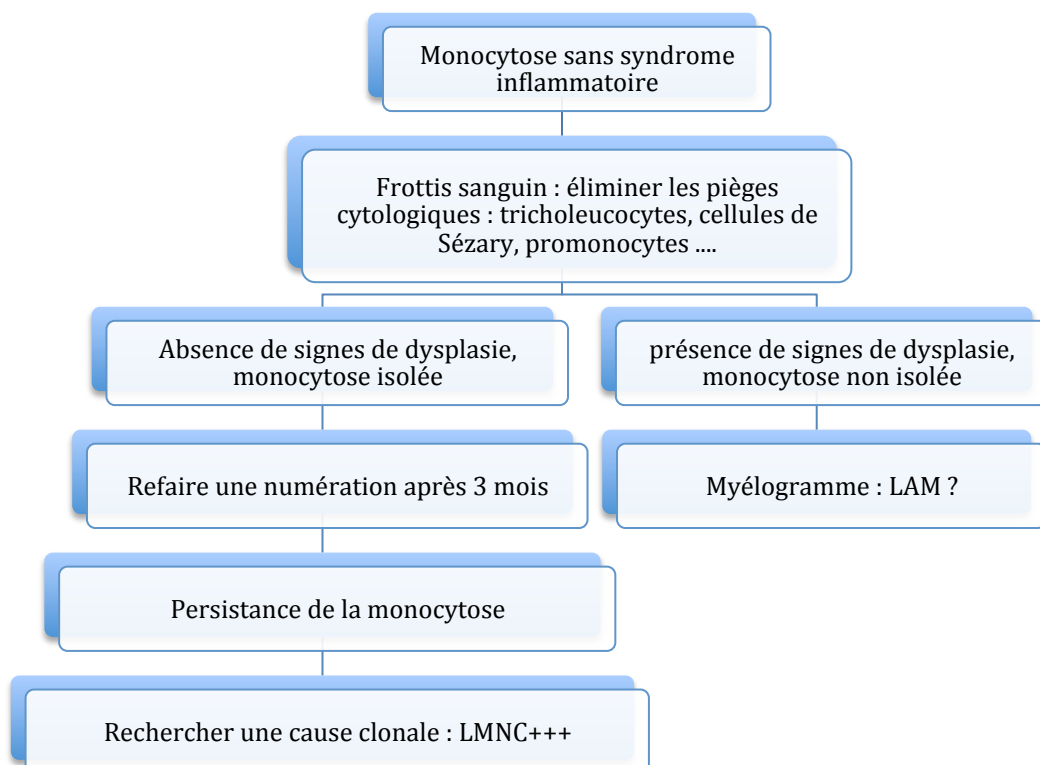
Lorsqu'on reçoit un patient présentant une monocytose, la conduite à tenir pratique est la suivante :

- Confirmer la monocytose par la réalisation d'un frottis sanguin : examiner la morphologie des monocytes, rechercher des signes de dysplasie...
- Rechercher l'atteinte des autres lignées.

LES MONOCYTOSES SANS SYNDROME INFLAMMATOIRE

- Evaluer la chronicité et la monocytose.
- Procéder à un interrogatoire minutieux et à un examen physique complet (Organomégalie, adénopathies).
- Rechercher la présence de syndrome inflammatoire associé orientant vers les causes réactionnelles (infectieuse ou inflammatoire).
- En l'absence de syndrome inflammatoire et devant la persistance de la monocytose, il faut envisager la réalisation d'investigations plus approfondies notamment un myélogramme avec analyse cytogénétique et si nécessaires : cytométrie en flux, coloration spéciales ou encore des examens de diagnostic moléculaire.

Algorithme décisionnel devant une monocytose sans syndrome inflammatoire



CONCLUSION

La monocytose est une situation fréquemment rencontrée en pratique clinique nécessitant des investigations appropriées en raison d'un large éventail de diagnostic étiologique. Dans la majorité des cas, les monocytoses de l'adulte sont réactionnelles et aiguës, leurs diagnostics ne pose pas de problème surtout devant la présence de syndrome inflammatoire. Parfois, et devant l'absence du syndrome inflammatoire, elles sont secondaires à une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique. Le diagnostic de ces entités nécessite une bonne coopération entre le clinicien et le biologiste.

RESUME

Introduction : La monocytose est une situation clinique fréquemment rencontrée en pratique quotidienne. Sa découverte nécessite une investigation appropriée en raison d'un large éventail de diagnostics étiologiques. Notre travail s'intéresse essentiellement aux monocytoses sans syndrome inflammatoire

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 6ans (Janvier 2017–Mars 2022) incluant 20 patients présentant une hypermonocytose sans syndrome inflammatoire diagnostiqués au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès.

Résultats : les résultats de notre travail trouvent 66% patients présentant une leucémie aigue myélomonocytaire (LAM4), 15% des patients ont une leucémie aigue monocytaire (LAM5), 14% ont une leucémie myélomonocytaire chronique et nous avons retrouvé un seul cas de leucémie myélomonocytaire juvénile.

Discussion et conclusion : la monocytose est définie par une augmentation des monocytes au-delà de 1000/mm³. Dans la majorité des cas, elle est réactionnelle, accompagnant diverses maladies infectieuses et inflammatoires. Cependant, lorsque la monocytose n'est pas accompagnée d'un syndrome inflammatoire, les causes clonales sont à évoquer en premier lieu.

Mots clés : Monocytose, absence de syndrome inflammatoire, causes clonales.

ABSTRACT

Introduction: Monocytosis is a clinical situation frequently encountered in daily practice. Its discovery requires an appropriate investigation because of a wide range of etiological diagnoses. Our work focuses on monocytosis without inflammatory syndrome.

Materials and methods: This is a retrospective study over a period of 6 years (January 2017–March 2022) including 20 patients with hypermonocytosis without inflammatory syndrome diagnosed in the laboratory of hematology of the Hassan II University Hospital of Fez.

Results: The results of our work find 66% of patients with acute myelomonocytic leukemia (AML4), 15% of patients have acute monocytic leukemia (AML5), 14% have chronic myelomonocytic leukemia and we found only one case of juvenile myelomonocytic leukemia.

Conclusion: In conclusion, we propose a diagnostic approach in a patient presenting with monocytosis without inflammatory syndrome.

Key words: monocytosis, absence of inflammatory syndrome, clonal causes.

REFERENCES

- [1] . Bennet W, Cohn Z et al: The isolation and selected properties of blood monocytes. *Exp Med* 123:145–160, 1966.
- [2] . Bouman A, Schipper M, et al. Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans. *Am J Reprod Immunol*. 2004; 52(1): 19–26.
- [3] . Christensen RD, Jensen J et al. Reference ranges for blood concentrations of eosinophils and monocytes during the neonatal period defined from over 63 000 records in a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2010;30:540–545.
- [4] . Robb J. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. *Oncogene* 2007;26:6715.
- [5] . Inserm UMR1131, Institut universitaire d'hématologie, Université Paris-Diderot, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.
- [6] . cours de médecine France.
- [7] . Jean E. Goasguen, John M. Bennett et al. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica* 2009;94:994–997.
- [8] . Prinyakupt J, Pluempitiwiriyaew C. Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. *Biomed Eng Online*. 2015 Jun 30;14:63.
- [9] . Prinyakupt J, Pluempitiwiriyaew C. Segmentation of white blood cells and comparison of cell morphology by linear and naïve Bayes classifiers. *Biomed Eng Online*. 2015 Jun 30;14:63.
- [10] . Stansfield BK, Ingram DA. Clinical significance of monocyte heterogeneity. *Clin Transl Med*. 2015;4:5.

- [11] . Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol.* 2019 Aug; 106(2):309–322.
- [12] . Ziegler–Heitbrock L, Hofer TP. Toward a refined definition of monocyte subsets. *Front Immunol.* 2013;4:23.
- [13] . Barraco D, Cerquozzi S, Gangat N, et al. Monocytosis in poly– cythemia vera: clinical and molecular correlates. *Am J Hematol.* 2017;92:640–645.
- [14] . 14: Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood.* 2013; 121(13): 2424–31.
- [15] . Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189–99.
- [16] . Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. In : Swerdlow S, Campos E, Lee Harris N, et al, eds. *WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon: IARC press, World Health Organisation, 2008:76–81.
- [17] . Tang G, Fu B, Hu S, Lu X, Tang Z, Li S, et al. Prognostic impact of acquisition of cytogenetic abnormalities during the course of chronic myelomonocytic leukemia. *Am J Hematol.* 1 oct 2015;90(10):882-7.
- [18] . Parikh Sa et al. Chronic myelomonocytic leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012 Jun;87(6):610–9.
- [19] . Itzykson r et al. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 2013 Jul;27(7):1441–50.
- [20] . Germing U, Strupp C, Knipp S et al. Chronic myelo– monocytic leukemia in

the light of the WHO proposals. *Haematologica* 2007; 92:974–7.

- [21] . Parikh, S. A. & Tefferi, A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 87, 610–619 (2012).
- [22] . Germing, U. et al. Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. *Haematologica* 92, 974–977 (2007).
- [23] . Such, E. et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 121, 3005–3015 (2013).
- [24] . González–Medina, I. et al. Two groups of chronic myelomonocytic leukaemia: myelodysplastic and myeloproliferative. Prognostic implications in a series of a single center. *Leuk. Res.* 26, 821–824 (2002).
- [25] . Such, E. et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 121, 3005–3015 (2013).
- [26] . Tüfekçi Ö, Koçak Ü, Kaya Z, Yenicesu İ, Albayrak C, Albayrak D, et al. Juvenile Myelomonocytic Leukemia in Turkey: A Retrospective Analysis of Sixty–five Patients. *Turk J Haematol.* 1 mars 2018;35(1):27-34.
- [27] . Lachenaud J, Strullu M, Baruchel A, Cavé H. [Juvenile myelomonocytic leukemias]. *Bull Cancer.* mars 2014;101(3):302-13.
- [28] . Ghariani I, Jmili–Braham N, Regaieg H, Achour B, Ben Youssef Y, Sendi H, et al. [Juvenile myelomonocytic leukemia: A three–case series]. *Arch Pediatr.* déc 2016;23(12):1264-9.
- [29] . Lachenaud J, Strullu M, Baruchel A, Cavé H. [Juvenile myelomonocytic leukemias]. *Bull Cancer.* mars 2014;101(3):302-13.

- [30] .Li W, Cooley LD, August K. Juvenile myelomonocytic leukemia with t(3;5)(q25;q35), Auer rods and marked myelodysplasia. Pathology – Research and Practice. juin 2018;214(6):919-23.
- [31] .Side LE, Emanuel PD, Taylor B et al. Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis, type 1. Blood 1998;92:267–72.
- [32] .Liu, X., Sabnis, H., Bunting, K. D. & Qu, C.–K. Molecular targets for the treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. Adv. Hematol. 2012, 308252 (2012).
- [33] .Luna–Fineman S, S.K., Atwater SK, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. Blood. 1999 Jan 15;93 (2):459–66.
- [34] .Tüfekçi Ö, Koçak Ü, Kaya Z, Yenicesu İ, Albayrak C, Albayrak D, et al. Juvenile Myelomonocytic Leukemia in Turkey: A Retrospective Analysis of Sixty–five Patients. Turk J Haematol. 1 mars 2018;35(1):27-34.
- [35] .Jennifer N and Ramiro G. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. Journal of clinical medicine. 2016, 5, 33.
- [36] .Thierry Leblanc, André Baruchel et al. Leucémies aiguës myéloblastiques. EMC – Pédiatrie – Maladies infectieuses 1995:1–0 [Article 4–080–E–10].
- [37] .F. Huguet, C. Récher. Leucémies aiguës de l'adulte. EMC – AKOS (Traité de Médecine) 2012;7(3):1–9 [Article 4– 0100].
- [38] .Döhner H, Estey EH et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010; 115(3):453–474.
- [39] .Jennifer N and Ramiro G. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review.

Journal of clinical medicine. 2016, 5, 33.

- [40] .Frédéric Bauduer.Aspects cliniques des leucémies aiguës. EMC – Hématologie 2002:1–8 [Article 13–018– G–10].
- [41] .Wiernik PH.Acute leukemia in adults. In: VT De Vita, S Hellman, SA eds Rosenberg (Ed.) Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia : JB Lippincott: 1989; 1809–1835.
- [42] .Lynch DT, Hall J, Foucar K. How I investigate monocytosis. Int J Lab Hem 2018 ; 40 : 107–14.
- [43] .Campos L, Guyotat, D et al. Surface marker expression in adult myeloid leukemia: Correlations with initial characteristics, morphology and response to therapy. Br. J. Haematol. 1989, 72, 161–166.
- [44] .Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe AS, Pileri SA, Stein H, et al. eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th Edition. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
- [45] .Arnaud C. Acute myelomonocytic leukemia. Orphanet Encyclopedia. May 2004.