



Dr Imane Tlamçani
Médecin Biologiste
Professeur Agrégé- en Hématologie
CHU Hassan II - FES

**LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS
CHRONIQUES : ASPECTS CYTOLOGIQUES ET
IMMUNOPHÉNOTYPIQUES**

A propos de 144 cas diagnostiqués au CHU HASSAN II de Fès.

Mémoire présenté par

Docteur Filali Soukaïna

Née le 19 Janvier 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU : DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Spécialité : BIOLOGIE MÉDICALE

Rapporteur : Professeur TLAMÇANI IMANE

Sous la direction de : Professeur AMRANI HASSANI MONCEF

Session Juin 2021

REMERCIEMENTS

A tous mes chers maîtres et enseignants

Je tiens à vous remercier très cordialement pour votre soutien et pour les efforts que vous n'avez cessés de déployer pour nous accompagner et nous garantir
une qualité de
formation durant ces quatre années. Vos qualités humaines et
professionnelles, votre sens de responsabilité ainsi que votre rigueur
scientifique ont
toujours suscité en moi une grande admiration et un profond respect.

A Mon rapporteur, Madame le Professeur TLAMÇANI IMANE

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour vos conseils précieux, votre
encadrement
permanent et vos qualités pédagogiques qui ont permis la réalisation de ce
travail.

Veillez trouver dans ce mémoire, l'expression de mon profond
respect et ma sincère gratitude.

**A Monsieur le Chef de service d'Hématologie, Le Professeur AMRANI
HASSANI MONCEF**

*Je tiens à vous remercier pour votre soutien, vos conseils et votre suivi.
Vos encouragements et vos directives m'ont été fort profitables pour l'ensemble
de ma carrière.*

Je tiens à vous exprimer mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Ma chère famille

*Je vous remercie pour les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé
de consentir pour ma formation et mon bien-être. Nul mot ne saura exprimer
l'immense amour que je porte pour vous et la gratitude que je vous témoigne.
Puisse dieu le tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et
bonheur.*

PLAN

| | | |
|---|--|-----------|
| • | ABRÉVIATIONS..... | 09 |
| • | LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX..... | 11 |
| • | INTRODUCTION..... | 13 |
| • | MATERIELS ET METHODES | 15 |
| | I- Matériels et patients :..... | 16 |
| | 1-Type d'étude..... | 16 |
| | 2-Cadre d'étude..... | 16 |
| | 3-Critères d'inclusion..... | 16 |
| | 4-Critères d'exclusion..... | 16 |
| | II-Méthode d'étude :..... | 16 |
| | 1-Collecte des données..... | 16 |
| | 2-Fiche d'exploitation:..... | 16 |
| | 3-Méthodes de laboratoire..... | 17 |
| | 4-Analyse des données..... | 21 |
| • | RESULTATS :..... | 22 |
| | I-Aspects épidémiologiques des SPLC : | 23 |
| | 1-Répartition des SPLC selon le type : | 23 |
| | 2-Répartition des SPLC selon l'âge : | 23 |
| | 3-Répartition des SPLC selon le sexe | 24 |
| | 4-Répartition des SPLC selon l'origine | 24 |
| | II-Aspects clinico-biologiques des SPLC : | 25 |
| | 1-SPLC-B | 25 |
| | a-Présentation clinico-biologique des SPLC-B | 26 |
| | b-Aspects cytologiques des SPLC-B | 27 |
| | i-Leucémie lymphoïde chronique..... | 27 |

| | |
|--|----|
| ii-Lymphome du Manteau..... | 28 |
| iii-Leucémie prolymphocytaire B..... | 28 |
| iiii-Leucémie à tricholeucocytes..... | 28 |
| iiiii-Leucémie lymphoplasmocytaire..... | 28 |
| c-Aspects immunophénotypiques des SPLC-B | 29 |
| 2-SPLC-T : B | 30 |
| a-Syndrome de Sézary | 30 |
| i-Circonstances de découverte..... | 31 |
| ii-Biologie | 31 |
| iii-Cytologie..... | 31 |
| b-Leucémie à grands lymphocytes à grains | 31 |
| i-LGL TCD3+CD56-..... | 31 |
| • Diagnostique biologique : | 31 |
| • Diagnostique cytologique : | 31 |
| ii-LGL TCD3+CD56+ ou NK-..... | 32 |
| • Diagnostic biologique : | 32 |
| • Diagnostique cytologique : | 32 |
| • DISCUSSION :..... | 33 |
| I-Partie théorique : | 34 |
| 1-Généralités :..... | 34 |
| 2-Classification des hémopathies malignes :..... | 34 |
| II-Discussion des résultats globaux : | 34 |
| • CONCLUSION | 39 |

- **BIBLIOGRAPHIE**41
- **RÉSUMÉ**.....42

ABREVIATIONS

ADP : Adénopathie

CHU : Centre hospitalier universitaire

CS : Cellules de Sézary

Ig : Immunoglobuline

LGL : Leucémie à grands lymphocytes à grains

LF : Lymphome folliculaire

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LLP : Leucémie lymphoplasmocytaire

LM : Lymphome du manteau

LPL-B : Leucémie Prolymphocytaire B

LT : Leucémie à tricholeucocyte

LZM : Lymphome de la zone marginale

MGG : May-Grunwald Giemsa

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SLPC : Syndrome Lymphoprolifératif Chronique

SS : Syndrome de Sézary

VS : Vitesse de sédimentation

NK : Naturel killer

LISTE DES FIGURES ET
TABLEAUX

Liste des figures et tableaux :

1- Liste des figures

Figure 1 : Cytomètre en flux FC500 du service d'hématologie CHU HASSAN II de Fès.

Figure 2 : Répartition des SPLC selon le type.

Figure 3 : Répartition des SPLC selon le sexe.

Figure 4 : Répartition des SPLC selon l'origine.

Figure 5 : Aspects morphologiques des LLC.

Figure 6 : Répartition des SPLC-B.

Figure 7 : Répartition des SPLC-T.

2- Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des SPLC selon l'âge.

Tableau II : Présentation clinico-biologique des SPLC-B.

Tableau III : Immunophénotypage des lymphocytes B.

Tableau IV: Score de Matutes.

Tableau V: Classification OMS 2001.

Tableau VI : Classification OMS 2008.

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques regroupent un ensemble hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par une prolifération maligne sans blocage de maturation des cellules de la lignée lymphoïde, qui peut être localisée au niveau de la moelle osseuse et du sang périphérique ou les organes lymphoïdes secondaires [1,2].

Ces syndromes ont été longtemps classés selon leur aspect morphologique seul [3,4]. Cependant, le développement des techniques d'immunophénotypage ont permis de les reclasser en introduisant certains sous-types dans ce vaste groupe d'hémopathies malignes. La dernière classification de l'OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques et des tissus Lymphoïdes distingue, parmi les hémopathies lymphoïdes matures, les hémopathies B et les hémopathies T ou NK [5,6].

Les manifestations cliniques peuvent inclure un syndrome tumoral fait d'adénopathie, d'hépatomégalie et /ou splénomégalie avec un risque accru de lymphomes et de maladies auto-immunes [7].

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 l'immunophénotypage lymphocytaire [8].

L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique des SPLC diagnostiqués durant notre période d'étude, et de décrire leurs aspects cytologiques et immunophénotypiques au niveau du sang et de la moelle et le discuter à la lumière des données de la littérature.

MATERIELS ET METHODES

I-Matériels et patients :

1-Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétro-prospective à propos de 144 cas, réalisé au laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès. Cette étude concerne tous les patients chez qui un SLPC a été diagnostiqué durant une période de 4 ans et 4 mois, étalée du 1^{er} septembre 2015 au 1^{er} janvier 2020.

2-Cadre d'étude :

Le laboratoire d'hématologie se situe au sein du bloc du laboratoire de CHU HASSAN II de Fès. Il se compose d'une unité de cytohématologie, d'une unité d'hémostase et d'une unité de cytométrie en flux.

3-Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients chez qui la confrontation clinico-biologique a permis de conclure au diagnostic du SLPC.

4-Critères d'exclusion :

Ont été exclus de notre étude les cas difficiles à diagnostiquer.

II-Méthodes d'étude :

1-Collecte des données :

Le recueil des données est réalisé à partir des dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés au CHU Hassan II de Fès et des résultats des bilans biologiques sanguins relevés au laboratoire d'hématologie.

2-Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation pour chaque patient permet la recherche des données épidémiologiques essentiellement (l'âge, le sexe, l'origine, le niveau socio-économique et la couverture sociale), les données cliniques et les données biologiques qui comportent essentiellement la numération leucocytaire dont le taux de lymphocytes, et la réalisation d'un frottis sanguin pour étudier la morphologie cellulaire au microscope optique et pour orienter le panel d'anticorps préconisé pour le diagnostic des SLPC.

3- Méthodes de laboratoire :

Les examens biologiques utilisés sont :

***L'hémogramme :**

-Prélèvement sanguin dans un tube EDTA, numération formule sanguine faite sur automate Sysmex XE-5000 pour obtenir le taux de lymphocytose sanguine : une hyperlymphocytose sanguine persistante, confirmée par l'examen morphologique au microscope optique (supérieure ou égale à $(5 \times 10^9/g/l)$ et au delà de trois mois).

-L'étude morphologique des cellules sur le frottis sanguin étalé sur une lame porte-objet et coloré selon la coloration de **May Grunwald Giemsa** :

-Technique :

Placer la lame du frottis sur un support horizontal au-dessus d'un bac de coloration.

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

- 1) May-grunwald pur 3mn
- 2) Giemsa dilué au 1/10 15mn
- 3) Eau tamponnée pH 7 1mn

Les lames sont ensuite égouttées et séchées à l'air où à l'étuve à 37°C

-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 grisâtres avec des zones rosées et d'autres bleutées

Les granulations neutrophiles sont marronnes

Les granulations éosinophiles sont jaune orangées

Les granulations azurophiles sont violet pourpre

Les granulations basophiles sont violet foncé

***Le myélogramme :**

Un myélogramme consiste en la confection d'un étalement de suc médullaire sur lame de verre, puis sa coloration par MGG. Les cellules médullaires ainsi fixées et colorées sont observées au microscope optique à l'objectif x10, x20 et x100.

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

***L'immunophénotypage lymphocytaire :**

Réalisé sur un cytomètre de flux FC500 BECKMAN COULTER, 5 couleurs (figure1), qui est capable d'analyser simultanément jusqu'à 7 paramètres, par marquage direct après l'étape de préparation des échantillons pour isoler la population d'intérêt.

a-Prélèvement :

1. Sang périphérique :

Le prélèvement est obligatoirement effectué sur anticoagulant, par ponction veineuse : EDTA et héparinate de lithium sont recommandés pour l'immunophénotypage. Il est important de vérifier la qualité du prélèvement avant toute technique, en particulier l'absence de caillot. Celui-ci doit être analysé dans les 24 heures pour des résultats optimaux, et conservé à température ambiante.

2. Moelle osseuse :

Le prélèvement est réalisé par aspiration au trocart au niveau du sternum ou de la crête iliaque : il est recommandé de ne conserver que les premiers millilitres pour limiter l'hémodilution. Les grains qu'on y trouve habituellement doivent être dissociés doucement avec une pipette afin de récupérer les cellules hématopoïétiques qu'ils contiennent. Les conditions de recueil et de transport sont identiques à celles utilisées pour le sang.

b-Préparation de l'échantillon :

En dehors du sang total et de la moelle osseuse totale, il est habituel de laver les échantillons, en particulier pour concentrer les cellules et éliminer les débris cellulaires.

- Le traitement du tube avec lavage :

- 50µL de sang avec 2mL de PBS (tampon phosphate buffer Saline = Cell Wash de BECKMAN COULTER) ;
- centrifugation à 1200 tours/minute pendant 5 min puis élimination du surnageant ;
- reprise du culot avec 2mL de PBS puis mélange par agitation rotative ;
- centrifugation à 1200 tours/minute pendant 5 min puis élimination du surnageant.

-Marquage des sous populations lymphocytaires :

Le marquage des sous populations lymphocytaires a été réalisé avec le panel d'anticorps monoclonaux suivant :

- marqueur pan-leucocytaire : CD45 ;
- marqueurs des lymphocytes T : CD3, CD4 et CD8 ;

- marqueurs des lymphocytes NK : CD16 et CD56 ;
- marqueur des lymphocytes B : CD19.

La population lymphocytaire a été ciblée sur l'histogramme CD45/SSC et parmi celle-ci la population de lymphocytes B sur l'histogramme CD19/SSC.

-Marquage des lymphocytes B:

Le marquage se fait par incubation des cellules prétraitées (50 µL) dans chaque tube, avec les anticorps monoclonaux (10 µL) pendant 15 à 30 minutes, à température ambiante et à l'obscurité.

Le marquage des lymphocytes B a été réalisé avec le panel d'anticorps monoclonaux suivant :

- en systématique : CD5, CD19, CD23, CD45, CD79b, FMC7, KAPPA et LAMBDA ;
- en cas de score de Matutes ≤ 3 : CD10, CD20, CD22, CD43, CD38 et CD25
- en cas de suspicion d'une leucémie à tricholeucocytes : CD11c, CD25, CD103 et CD123

-Lyse érythrocytaire :

Tous les tubes subissent une lyse érythrocytaire :

- 2mL de solution de lyse (Versalyse) puis mélange par agitation rotative ;
- incubation de 10 minutes à l'abri de la lumière et à température ambiante ;
- centrifugation à 1200 tours/minute pendant 5 minutes puis élimination du surnageant ;
- reprise du culot avec 2mL de PBS puis mélange par agitation rotative ;
- centrifugation à 1200 tours/minute pendant 5 minutes puis élimination du surnageant ;
- reprise du culot avec 2mL de PBS puis mélange par agitation rotative.

c- Technique d'analyse de la monoclonalité kappa /lambda :

L'étude de la restriction isotypique est nécessaire pour définir la présence d'un clone malin, par la mise en évidence d'une prolifération monoclonale type kappa ou lambda.

Techniquement, l'analyse des chaînes légères des immunoglobulines nécessite quelques précautions car la recherche d'une restriction isotypique est réellement l'élément clé de l'identification du caractère homogène d'une population.

d-Aquisition et traitement des données :

Les cellules sont généralement passées avec un seuil éliminant les cellules mortes, les plaquettes et les stromas d'hématies.

Les informations cytométriques sont traitées et analysées par le logiciel CXP software.

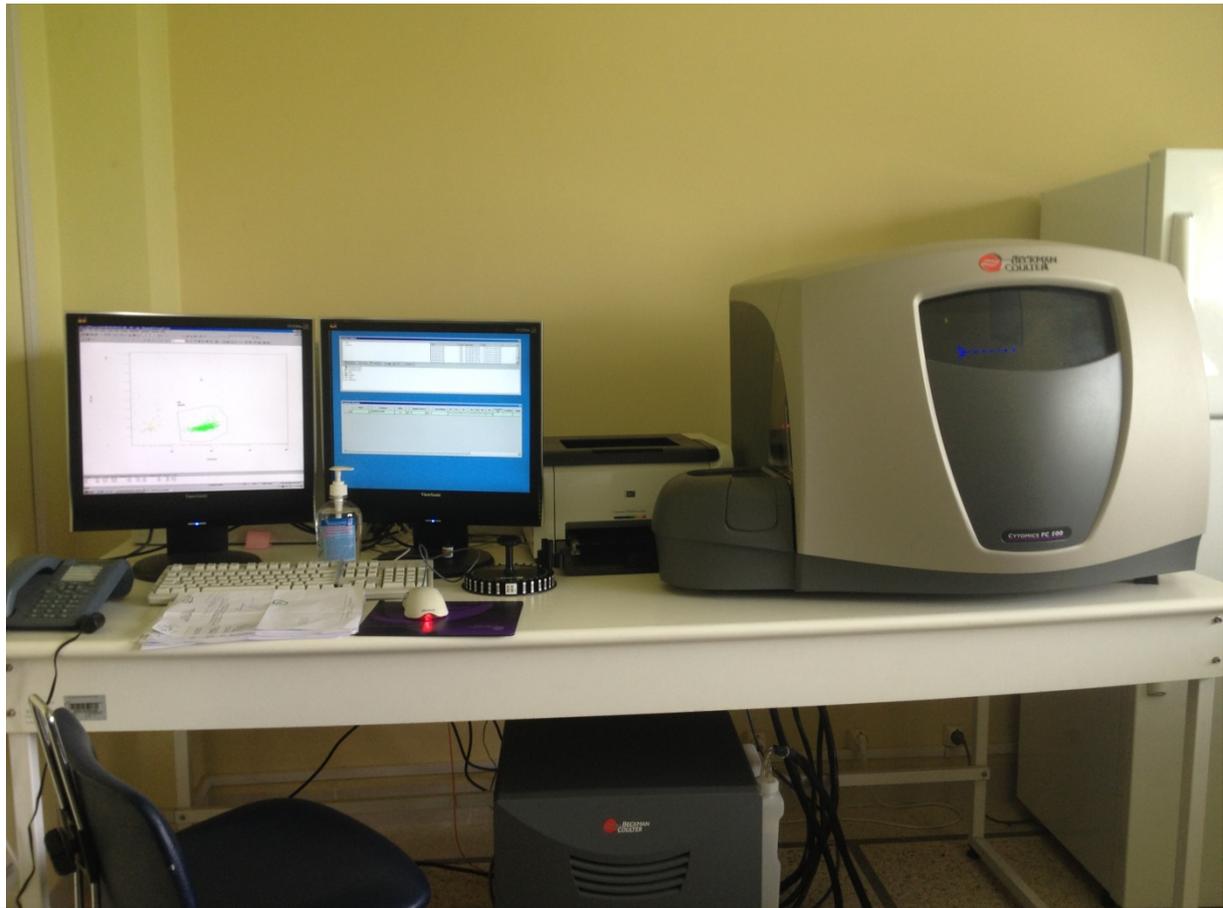


Figure 1 : Cytomètre en flux FC500 du service d'hématologie CHU HASSAN II de Fès.

4-Analyse des données :

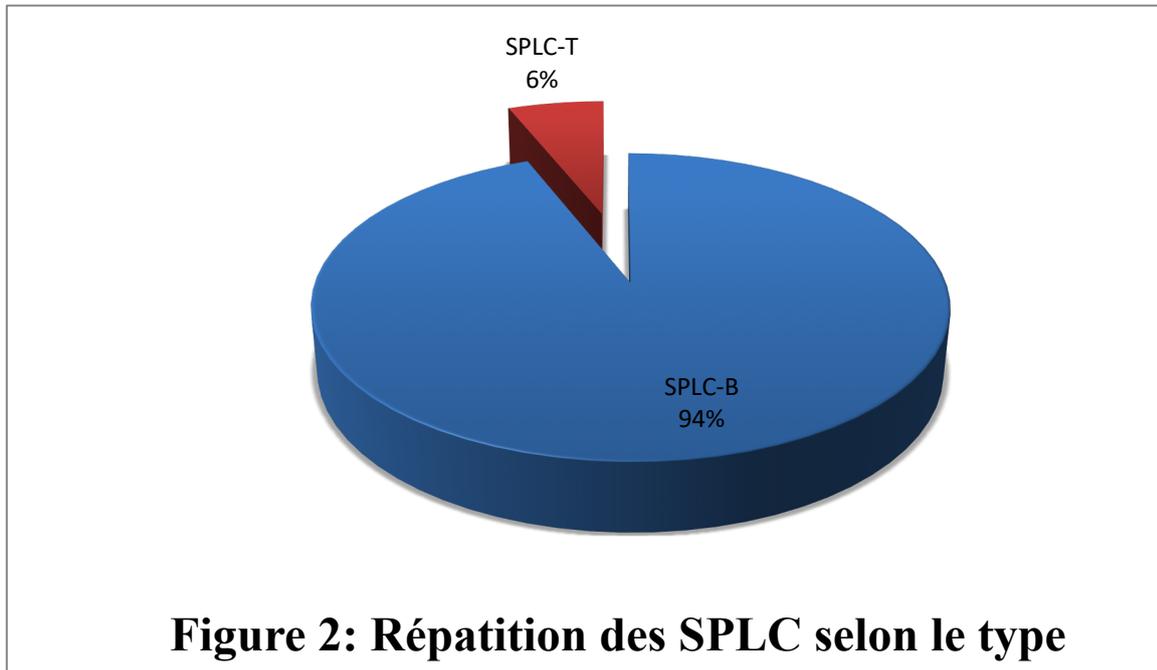
L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel Excel XP.

RÉSULTATS

I-ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DES SLPC :

1-Répartition des SLPC selon le type :

Sur les 144 cas diagnostiqués, 136 cas de SPLC-B ont été retenus soit la majorité (94%) et 8 cas de SPLC-T (6%) (figure 2).



2-Répartition des SPLC selon l'âge :

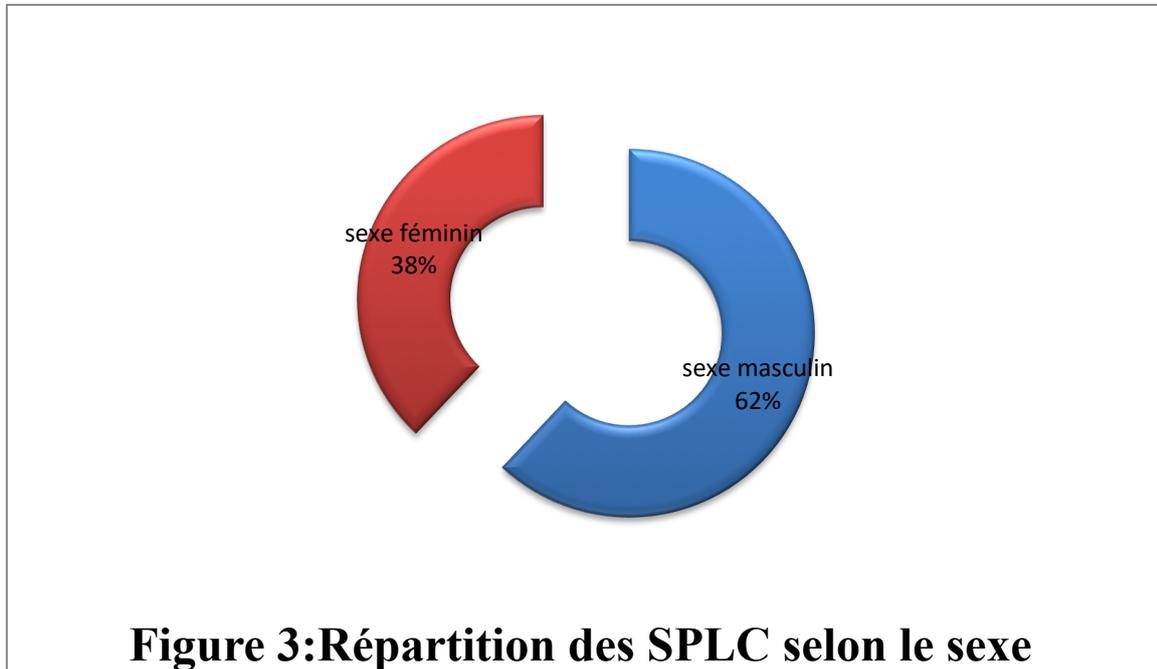
L'âge moyen est de 62 ans avec des extrêmes allant de 41 à 87 ans (Tableau I).

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

| Maladie | Moyenne d'âge (ans) | Extrêmes d'âge (ans) |
|--------------------|---------------------|----------------------|
| LLC n= 104 | 69 | 45-87 |
| LLC atypique n= 03 | 67 | 62-71 |
| LM n= 12 | 59 | 49-77 |
| LPL-B n= 05 | 71 | 63-78 |
| LF n= 03 | 57 | 52-65 |
| LT n= 05 | 51 | 41-67 |
| LZM n= 03 | 70 | 68-72 |
| LLP n= 01 | 52 | - |
| SPLC-T | 67 | 62-71 |

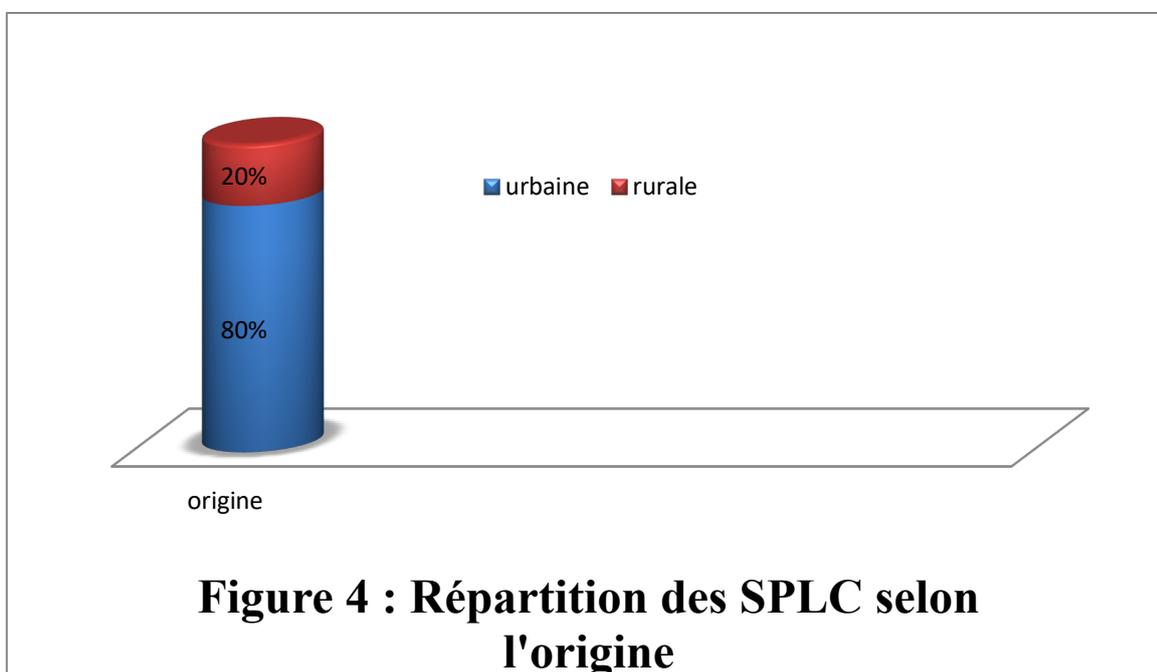
3-Répartition des SPLC selon le sexe :

L'âge moyen est de 62 ans avec des extrêmes allant de 41 à 87 ans. L'étude de la répartition par sexe retrouve que 76 patients sont de sexe masculin, soit 62% des cas, contre 38% de sexe féminin (46 cas), le sex-ratio (homme /femme) est de 1,65 (figure 3).



4-Répartition des SPLC selon l'origine :

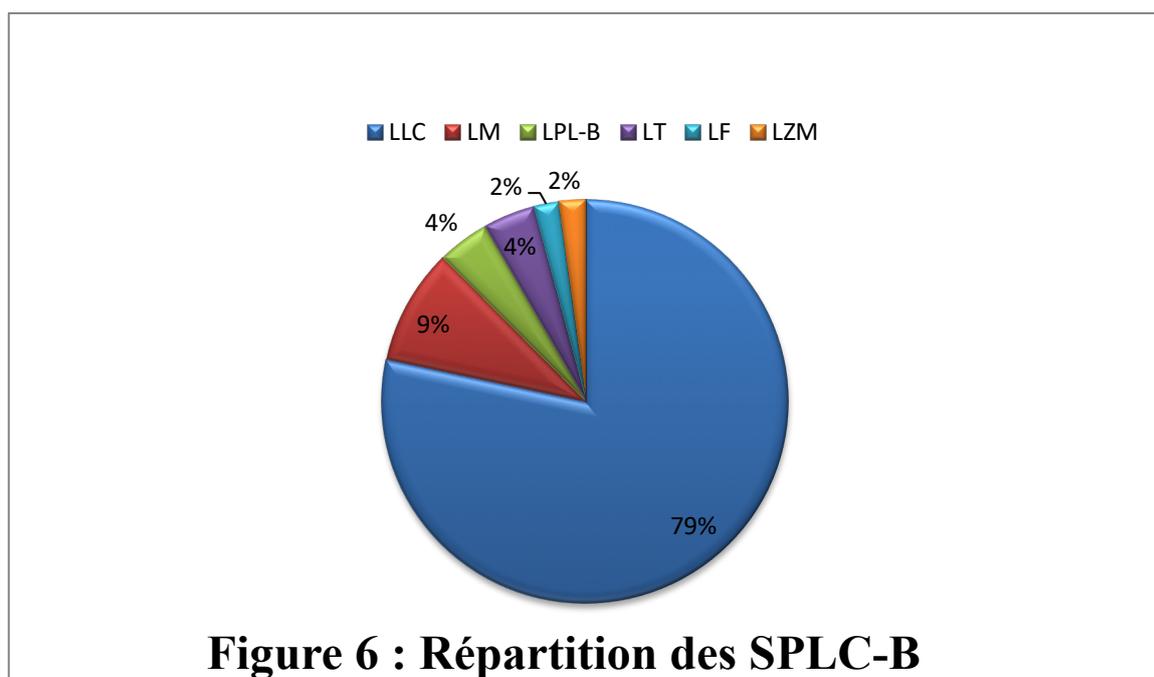
Dans notre étude, 80% des cas sont d'origine urbaine contre 20% d'origine rurale (Figure 4).



II-ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUE DES SPLC :

1-SPLC-B :

Parmi les SPLC-B, la plus fréquente est la leucémie lymphoïde chronique chez 104 patients soit 76% suivie du lymphome du manteau chez 12 patients (9%), leucémie à prolymphocyte B chez 5 patients (4%), le même taux a été retrouvé pour la leucémie à tricoleucocytes. Le lymphome folliculaire et le lymphome de la zone marginale sont présents avec un taux de 2%, et enfin un cas de leucémie lymphoplasmocytaire (1%). Un profil immunophénotypique non concluant a été retrouvé dans 3 cas (2%) de LLC atypique (Figure 6).



a-Présentation clinico-biologique des SPLC-B :

Sur le plan clinique, un syndrome tumoral fait de splénomégalie chez 31%, d'adénopathies chez 60% et/ou d'hépatomégalie dans seulement 15% des cas.

Sur le plan biologique, une hyperlymphocytose chronique supérieure à $5000/\text{mm}^3$ est retrouvée chez 90% de nos patients.

Tableau II : Présentation clinico-biologique des SPLC-B

| | LM | LPL-B | LF | LZM | LT | LLP | LLC | LLC a |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|
| Nombre de cas | 12 | 05 | 03 | 03 | 05 | 01 | 104 | 03 |
| Présentation clinique | | | | | | | | |
| adénopathie | 0/12 0% | 1/5 20% | 3/3 100% | 0/3 0% | 0/5 0% | 0/1 0% | 74/104 71% | 3/3 100% |
| splénomégalie | 3/12 25% | 4/5 80% | 1/3 33% | 3/3 100% | 5/5 100% | 1/1 100% | 24/104 23% | 1/3 33% |
| hépathomégalie | 0/12 0% | 0/5 0% | 0/3 0% | 0/3 0% | 0/5 0% | 1/1 100% | 20/104 19% | 0/3 0% |
| Présentation biologique | | | | | | | | |
| lymphocytose | 7/12 58% | 5/5 100% | 3/3 100% | 0/3 0% | 0/5 0% | 1/1 100% | 104/104 100% | 3/3 100% |
| thrombopénie | 0/12 0% | 5/5 100% | 0/3 0% | 3/3 100% | 5/5 100% | 0/1 0% | 20/104 19% | 0/3 0% |
| anémie | 2/12 17% | 5/5 100% | 2/3 67% | 3/3 100% | 5/5 100% | 1/1 100% | 81/104 78% | 3/3 100% |

b-Aspects cytologiques des SPLC-B :

i-Leucémie lymphoïde chronique :

Les frottis sanguins réalisés chez nos patients ont montré des cellules lymphoïdes de petite taille, monomorphes et morphologiquement d'aspect normal (noyaux mottes, nucléoles pas ou peu visibles, cytoplasme sous forme d'un liseré régulier, discret et peu étendu, faiblement basophile et dépourvu de granulations). On note par ailleurs, la présence de quelques ombres de Gümprécht (lymphocytes cassés à cytoplasme non intact et membrane nucléaire interrompu) Figure 5(B).

Le myélogramme a montré une infiltration lymphocytaire, les autres lignées sont quantitativement diminuées.

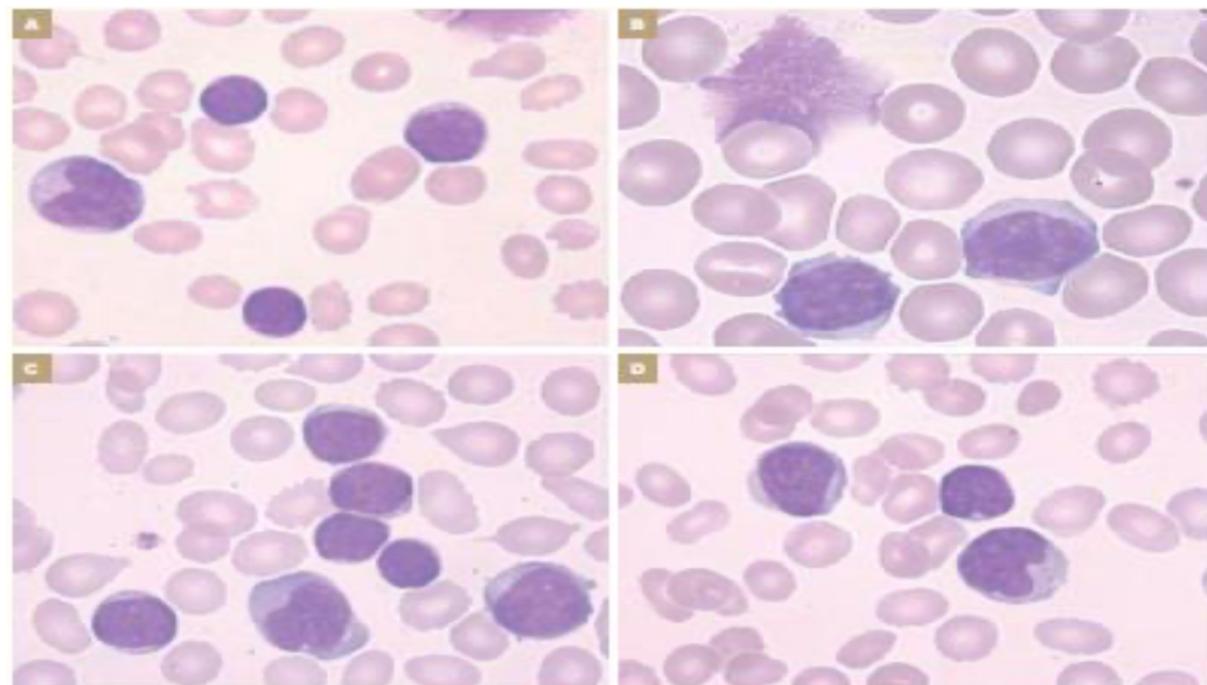


Figure 5 : Aspects morphologiques des LLC

ii-Lymphome du Manteau :

Le frottis sanguin montre la présence de lymphocytes généralement de taille moyenne à noyau souvent arrondi, à chromatine mottée rarement nucléolée et à cytoplasme peu étendu et basophile.

iii-Leucémie prolymphocytaire B :

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

iiii-Leucémie à tricholeucocytes :

Sur le frottis sanguin, les lymphocytes atypiques observées ont tantôt un noyau rond, tantôt un noyau réniforme, une chromatine irrégulière, un cytoplasme clair, un contour cytoplasmique mal limité, chevelu présentant des projections, rappelant la morphologie de tricholeucocyte.

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

iiiii- Leucémie lymphoplasmocytaire :

Le frottis sanguin a permis de trouver des hématies en rouleaux. Le myélogramme a montré une plasmocytose médullaire (plasmocytes à noyau central, multinucléés, à cytoplasme en flamme ou vacuolé, cellules de Mott).

LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES : ASPECTS CYTOLOGIQUES ET IMMUNOPHÉNOTYPIQUES - A propos de 144 cas diagnostiqués au CHU HASSAN II de Fès

c-Aspects immunophénotypiques des SPLC-B :

136 cas de SLPC-B ont été retenus. Le score de matutes (Tableau IV) supérieur à 4 permet de poser le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique chez 104 patients. Un score inférieur à 3 avec expression du CD5+ et la non expression du CD10 permet de poser le diagnostic du lymphome du manteau chez 12 cas, leucémie à prolymphocyte B chez 5 cas. La non expression de CD5 et l'expression du CD10 sont retrouvées dans 3 cas du lymphome folliculaire. La double négativité CD5, CD10 permet le diagnostic de 5 cas de leucémie à tricholeucocytes, 3 cas de lymphomes de la zone marginale et un cas de leucémie lymphoplasmocytaire. Un profil immunophénotypique non concluant chez 3 cas de LLC atypique avec un score de matutes égal à 3 (Tableau III).

Tableau III : Immunophénotypage des lymphocytes B

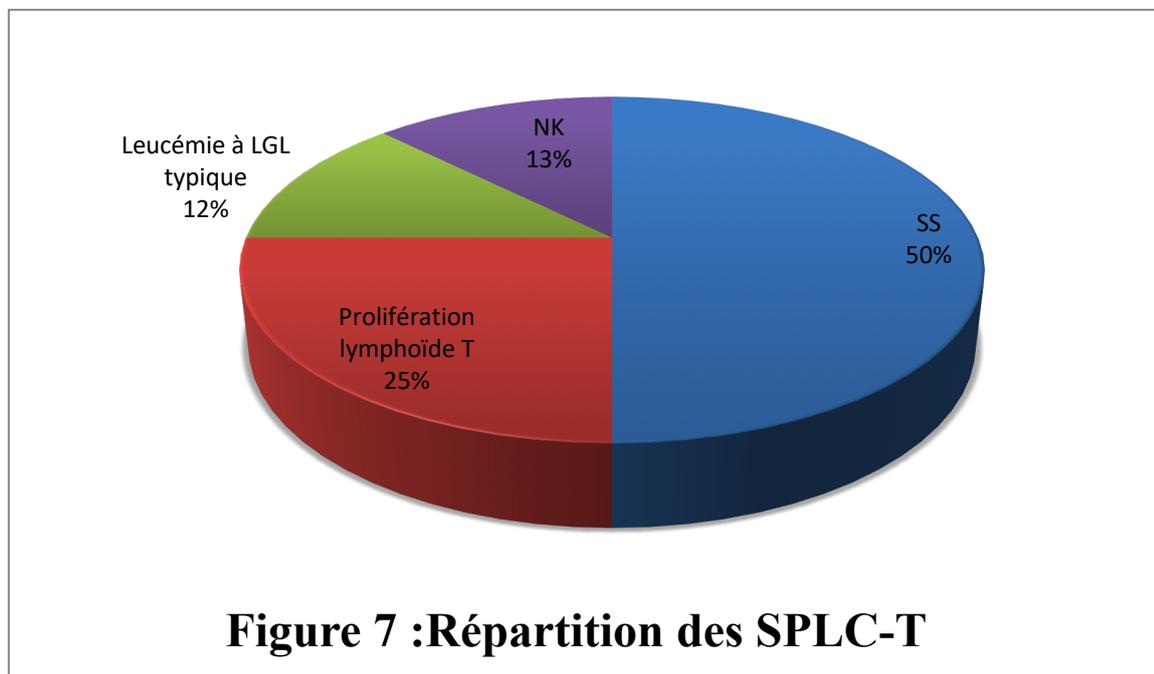
| | LM | LPL-B | LF | LZM | LT | LLP | LLC | LLC a |
|--|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|----------------|
| Nombre de cas | 12 | 05 | 03 | 03 | 05 | 01 | 104 | 03 |
| Immunophénotypage des lymphocytes B | | | | | | | | |
| CD5+ | 12/12 100% | 3/5 60% | 0/3 0% | 0/3 0% | 0/5 0% | 0/1 0% | 104/104 100% | 2/3 67% |
| CD23+ | 0/12 0% | 0/5 0% | 0/3 0% | 0/3 0% | 0/5 100% | 0/1 0% | 104/104 100% | 1/3 33% |
| IgM | H.I 12/12 100% | H.I 4/5 80% | H.I 3/3 100% | H.I 3/3 100% | H.I 5/5 100% | H.I 1/1 100% | 104/104 FN 100% | 3/3 FN 100% |
| FMC7+ | 2/12 16% | 4/5 80% | 3/3 100% | 3/3 100% | 5/5 100% | 0/1 0% | 0/104 0% | 1/3 33% |
| CD79b | H.I 12/12 100% | H.I 4/5 80% | H.I 3/3 100% | M.I 3/3 100% | H.I 5/5 100% | 0/1 0% | 99/104 FN 95% | 3/3FN 100% |
| CD22 | M.I 12/12 100% | H.I 5/5 100% | M.I 3/3 100% | M.I 1/3 33% | H.I 5/5 100% | 0/1 0% | 104/104 FN 100% | 3/3 100% |
| CD20+ | 10/12 83% | 5/5 100% | 3/3 100% | 3/3 100% | 5/5 100% | 1/1 100% | 104/104 FN 100% | 3/3 100% |
| CD43+ | 11/12 92% | 0/5 0% | 0/3 0% | 0/3 0% | 1/5 20% | 0/1 0% | 101/104 97% | 3/3 100% |
| CD25+ | 0/12 0% | 2/5 40% | 2/3 67% | 1/3 33% | 5/5 100% | 0/1 0% | NF | 2/3 67% |
| CD103+ | 0/12 0% | 0/5 0% | 0/3 0% | 1/3 33% | 5/5 100% | 0/1 0% | NF | 0/3 0% |
| CD11c+ | 0/12 0% | 3/5 60% | 1/3 33% | 3/3 100% | 5/5 100% | 1/1 100% | NF | 1/3 33% |
| CD10+ | 0/12 0% | 0/5 0% | 3/3 100% | 0/3 0% | 0/5 0% | 0/1 0% | 0 /104 0% | 0/3 0% |
| CD38+ | 11/12 92% | NF | NF | NF | NF | 1/1 100% | 104/104 100% | 3/3 100% |
| <i>KAPPA</i> | 2/12 17% | 2/5 40% | 0/3 0% | 1/3 33% | 2/5 40% | 1/1 100% | 70/104 67% | 3/3 100% |
| <i>LAMBDA</i> | 10/12 83% | 3/5 60% | 3/3 100% | 1/3 33% | 1/5 20% | 0/1 0% | 34/104 33% | 0/3 0% |

Tableau IV : Score de Matutes

| Marqueurs membranaires | points | points |
|------------------------|------------|------------------------|
| | 1 | 0 |
| IgS intensité | faible | Intermédiaire ou forte |
| CD5 | + | - |
| CD23 | + | - |
| FMC7 | - | + |
| CD79b | -ou faible | fort |

2-SPLC-T :

Les hémopathies malignes d'origine T sont beaucoup moins fréquentes, nous avons objectivé 4 cas de syndrome de Sézary, 2 cas de prolifération lymphoïde T difficiles à diagnostiquer et 2 cas de leucémie à grands lymphocytes à grains dont un seul cas de phénotype inhabituel TCD3+CD56+ ou Natural Killer (Figure 7).



a-Syndrome de Sézary :

Le syndrome de Sézary est diagnostiqué chez 4 patients soit 3% de l'ensemble des SLPC.

i-Circonstances de découverte :

Les lésions cutanées sont le signe révélateur, 2 des 4 patients présentent une érythrodermie desquamante touchant le tronc, le cou et la tête avec polyadénopathies.

Les deux autres patients présentent des lésions parapsoriasiformes.

ii-Biologie :

L'anémie normochrome normocytaire est notée chez 2 parmi les 4 patients avec une moyenne d'hémoglobine à 10,2g/dl, sans hyperlymphocytose.

iii-Cytologie :

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

Le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé avec un noyau hyperconvoluté ou

« cérébriforme » caractéristique et un cytoplasme peu abondant discrètement basophile et sans granulations.

b-Leucémie à grands lymphocytes à grains :

Les leucémies à grands lymphocytes à grains sont diagnostiqués dans deux cas de notre série, dont le premier cas est de phénotype TCD3+CD56- et le deuxième cas est de phénotype TCD3+CD56+ ou Naturel Killer.

i-LGL TCD3+CD56- :

- **Diagnostic biologique :**

Le diagnostic est posé devant une hyperleucocytose persistante à prédominance lymphocytaire (80%).

- **Diagnostic cytologique :**

Le frottis sanguin montre la présence d'un contingent lymphocytaire fait d'une part, de petits lymphocytes à noyau arrondi, chromatine fine et cytoplasme peu étendu et basophile et d'autre part de lymphocytes de grande taille, noyau arrondi souvent excentré, chromatine mottée parfois nucléolée, cytoplasme d'importance variable peu basophile contenant des grains intracytoplasmiques.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux montre la présence de marqueurs : CD3+, CD4+, CD8+, CD5+, CD45+.

ii- LGL TCD3+CD56+ou NK :

- **Diagnostic biologique :**

Notre cas présente une douleur abdominale diffuse avec asthénie, l'examen clinique est sans particularité. L'hémogramme a objectivé une hyperlymphocytose supérieure à 2.10^9 g/L et persistante au-delà de 2 ans.

- **Diagnostic cytologique :**

Le frottis sanguin montre la présence de lymphocytes de taille moyenne à grande, noyau arrondi parfois irrégulier, cytoplasme d'importance variable, contenant des grains intracytoplasmiques.

L'aspect phénotypique montre une forte expression du CD45+ et une population CD3+CD56+.

DISCUSSION

DISCUSSION :

I-Rappel théorique :

1-Généralités :

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques représentent un ensemble hétérogène d'hémopathies malignes les plus fréquemment rencontrées chez la personne âgée avec une incidence qui croît avec l'âge [9].

Les circonstances de découverte et les présentations cliniques, peuvent être schématisées comme suit [10] :

- 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 [11].

2- CLASSIFICATION DES HEMOPATHIES MALIGNES :

Les hémopathies malignes font l'objet d'un système de classification périodiquement mis 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 [5]. Même concept que pour la classification OMS 2001 qui reste encore utilisée [12] (Tableau V).

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].

Tableau V : Classification OMS 2001 [12]

| 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 a grandes cellules B • Lymphome B mediastinal • 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 a cellules T • Leucémie pro lymphocytaire a cellules T • Lymphome/leucémie de l'adulte a cellules T • Lymphome a cellules T hépatosplénique • Mycosis fongoïde / Syndrome de Sezary • Lymphome a grandes cellules anaplasique cutanés • Lymphome a cellules T périphériques non spécifié • Lymphome angio-immunoblastique a cellules T • Lymphome a grandes cellules anaplasique |

Tableau VI : Classification OMS 2008 [5]

| 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 (LLC) B / Lymphome lymphocytaire • Leucémie prolymphocytaire B • Lymphome splénique de la zone marginale • Leucémie a tricholeucocytes • Lymphome B splénique/leucémie inclassable • Lymphome lymphoplasmocytaire • Maladies des chaines lourdes • Tumeurs plasmocytaires • Lymphome de la zone marginale extra ganglionnaire du MALT (lymphome du MALT) • Lymphome de la zone marginale ganglionnaire • Lymphome folliculaire • Lymphome primitif cutané centro-folliculaire • Lymphome a cellules du manteau • Lymphome diffus a grandes cellules B • Lymphome B a grandes cellules riches en c. T/histiocytes • Lymphome B a grandes cellules du SNC • Lymphome B a grandes cellules primitif cutané, de type jambe • Lymphome B a grandes cellules EBV+ du sujet âgé • Lymphome B a grandes cellules associe à une | <p>Prolifération de Cellules T « précurseurs » Lymphome/leucémie lymphoblastique T</p> <p>Proliférations T matures (périphériques)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucémie pro lymphocytaire T • Leucémie lymphocytaire T a gros grains • Syndromes lymphoproliferatifs chroniques a cellules NK • Leucémie agressive a cellules NK • Syndromes lymphoproliferatifs T EBV+ de l'enfant • Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+) • Lymphome T/NK extra ganglionnaire, de type nasal • Lymphome T associe a une entéropathie • Lymphome T hépatosplénique • Lymphome T sous-cutané de type panniculite • Mycosis fongoïde • Syndrome de Sezary • Syndromes lymphoproliferatifs T CD30+ primitifs cutanés • Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare • Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta • Lymphomes primitifs cutanés agressifs epidermotropes CD8+ cytotoxiques • Lymphomes primitifs cutanés CD4+ • Lymphomes T périphériques sans autre précision • Lymphome T angio-immunoblastique • Lymphome anaplasique a grandes cellules ALK+ |

| | |
|--|---|
| <p>inflammation chronique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatose lymphomatoïde • Lymphome B a grandes cellules du médiastin (thymique) • Lymphome B a grandes cellules intravasculaires • Lymphome B a grandes cellules ALK+ • Lymphome plasmablastique • Lymphome B a grandes cellules associé à une maladie de Castleman multicentrique HHV8+ • Lymphome primitif des séreuses • Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt • Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires <p>Entre L. B a grandes c. et Burkitt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires <p>Entre L. B a grandes c. et Hodgkin</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome anaplasique a grandes cellules ALK |
|--|---|

II- Discussion des résultats globaux :

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques regroupent une grande variété d'entités, chacune comportant des caractéristiques biologiques spécifiques.

Pour établir un diagnostic précis, l'examen des frottis sanguins constitue la première étape : elle sera complétée par l'étude de l'expression des molécules membranaires et éventuellement, dans les cas difficiles, par une étude histologique, cytogénétique et/ou moléculaire [13].

Dans notre série, l'analyse des données épidémiologiques a permis de noter un âge moyen de 62 ans avec des extrêmes allant de 41 à 87 ans et une prédominance masculine avec un sex-ratio (H/F) de 1,65 correspondant aux données retrouvés dans la littérature et certaines études [14,15].

La majorité de nos patients ont présenté un syndrome tumoral fait de splénomégalie, d'adénopathies et /ou d'hépatomégalie. Sur le plan biologique et cytologique, il n'y a pas de particularités par rapport à la littérature [14,15].

Nous avons noté une prédominance de la LLC soit 79% ce qui est concordant avec la littérature. En ce qui concerne le diagnostic des autres SLPC-B, le lymphome du manteau est diagnostiqué dans 9% des cas, le lymphome de la zone marginale dans 2% des cas et la leucémie prolymphocytaire dans 4% des cas. En comparaison, une étude sur les syndromes lymphoprolifératifs chroniques a été faite au service d'hématologie clinique du CHU d'Abidjan en 2009 sur un échantillon de 20 cas sur une période d'un an et demi a montré une prédominance de la LLC dans 45% des cas, le lymphome du manteau dans 15% des cas, le lymphome de la zone marginale dans 25% et la leucémie prolymphocytaire chez 15% des patients [14].

En ce qui concerne les données de l'immunophénotypage, le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique a été aisé du fait de l'existence d'un large consensus sur l'utilisation du score de Matutes [16]. Toutefois, la morphologie cellulaire reste fondamentale pour établir le diagnostic [17].

Dans le lymphome du manteau, le CD5 est généralement exprimé, aussi il présente une intensité modérée à forte de CD20. Les cellules du manteau expriment une immunoglobuline de surface IgM souvent associée à une IgD, le CD23 ainsi que le CD10 sont généralement négatifs ou faiblement exprimés. D'autre part, le LM est généralement positif pour le FMC7 ; Ceci est retrouvé dans notre série. L'absence d'expression du CD23 et la présence du CD79b permettent généralement de distinguer les LM de la LLC [18,19].

Les Lymphomes de la zone marginale sont dans 80% des cas CD5-, CD23-. Dans notre étude, les 3 cas présentent le même profil immunophénotypique, alors qu'une étude a montré une hétérogénéité d'expression de ces deux marqueurs [17, 19].

Environ 60 à 80 % des LPL sont CD5- et sont généralement CD23- et CD10-. Dans notre série, les cinq cas ont des marqueurs positifs. Les cellules prolymphocytaires malignes expriment généralement des antigènes B : CD19, CD20, CD22, CD79a et b, FMC7. Dans notre étude, le CD20, le CD79b et le FMC7 sont positifs, il n'existe pas de profil immunologique spécifique de la LPL [17,19].

La LT représente 2 % de l'ensemble des leucémies, elle est caractérisée par la présence d'une splénomégalie dans trois cas sur quatre et l'absence habituelle d'adénopathie superficielle [20,21]. Des manifestations hémorragiques secondaires à la thrombopénie ou des signes cliniques en rapport avec l'anémie sont le plus souvent révélatrices [22]. Nos 5 patients ont présenté comme décrit dans la littérature, une splénomégalie et un syndrome hémorragique due à une thrombopénie profonde associée à une anémie.

Le diagnostic repose sur l'identification des cellules tumorales dans le sang, la moelle et/ou la rate [23].

La LT peut être associée à d'autres hémopathies malignes, en particulier le myélome multiple ou la leucémie à grands lymphocytes granuleux : les raisons de ces associations restent cependant inconnues [24].

Notre série rapporte 4 cas de SS, représentant 50% de l'ensemble des SLPC-T 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, qui rapporte un âge moyen de 57 à 60 ans et une nette prédominance masculine [25].

Le diagnostic biologique de SS repose sur la présence de cellules de Sézary sur le frottis Sanguin coloré au MGG. Dans notre étude, les patients présentent une proportion de CS de 5 à 50%.

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 [26].

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 [26].

Parmi les critères cytologiques, la notion d'envahissement sanguin est maintenant clairement définie par les sociétés savantes et organismes internationaux (ISCL et EORTC), 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 une aide au diagnostic dans les cas les plus difficiles [26].

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'immunophénotypage permettent le diagnostic différentiel, même en cas d'infiltration cutanée associée [27].

Le diagnostic de la leucémie à LGL repose sur l'identification dans le frottis sanguin de grands lymphocytes à cytoplasme abondant contenant des granulations azurophiles et un noyau à larges nucléole [28]. Parfois l'aspect cytologique n'est pas habituel avec la perte de granules cytoplasmiques d'où l'importance de l'immunophénotypage par cytométrie en flux.

Les proliférations LGL ont un phénotype de lymphocyte T mature avec un certain degré d'hétérogénéité [28]. Le profil immunologique le plus habituel est CD3+CD4+CD8+CD16+CD45+ [29]. L'antigène CD56 est très rarement exprimé comme dans notre cas et selon les auteurs il pourrait être un marqueur d'agressivité, un phénotype inhabituel se rajoutant à quelques observations décrites dans la littérature dont l'intérêt pronostique reste à discuter [30,3]

CONCLUSION

CONCLUSION :

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 des signes cliniques (Adénopathie unique ou multiple, manifestations osseuses, syndrome asthénique, Altération de l'état général.) et/ ou biologiques (une hyperlymphocytose sanguine excédant 5×10^9 g/l et persistante plus de trois mois).

Ces signes doivent 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.

BIBLIOGRAPHIE

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) Coopérative Group. J Clin Pathol 1989 ; 42:567-84.
- [4]. Bartl R. Frisch B. Burkhardt R. Jäger K. Pappenberger R. Hoffmann-Fezer G. Lymphoproliférations in the bone marrow; identification and évolution, 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]. Shaili Shah & Eveline Wu & V. Koneti Rao & Teresa K. Tarrant. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: an Update and review of the literature. Curr Allergy Asthma Rep 2014 ;14 :462.
- [8]. Raphael M. Duval A. Antoine-Poirel H. Borie C. Tertian G. Besson C. Lymphoproliferative syndromes and immunomodulatory drugs. Hematologie. 2007;13,3 : 177-85.
- [9]. Choquet S. Syndromes lymphoprolifératifs chroniques chez la personne âgée : du diagnostic à la prise en charge. Bull Cancer. 2008 ;95 :74-8.
- [10]. Sotto JJ. Sotto MF. Diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. Revue Française des Laboratoires. 1999 ;313 :21-5.
- [11]. Felman P. Merle-Beral H. Aspects cytologiques et immunophénotypiques des syndromes lymphoprolifératifs Chroniques. Revue Française des Laboratoires. 1999 ; 313:31-7.
- [12]. 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.

- [13]. www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/292.pdf
- [14]. revues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR_ARTICLE_192.pdf
- [15]. wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2012/these100-12.pdf
- [16]. Matutès et al. The immunological profile of B cell disorders and proposal a scoring system for the diagnostic of CCL. 1994; 8:1640-5.
- [17]. Felman P, Merle-Beral H. Aspects cytologiques et immunophénotypique des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. *Rev Fr Lab* 1999 ; 313 : 31-37.
- [18]. Le Gouill S. Le lymphome à cellules du manteau : du diagnostic aux perspectives thérapeutiques. *Rev Med Int* 2010 ; 31 : 615-620.
- [19]. www.jle.com/fr/revues/abc/edocs/immunophenotypage_des_syndromes_lymphoproliferatifs_chroniques_b_non_llc_confrontation_avec_lhistologie_298895/article.phtml?tab=texte.
- [20]. Bernstein L. Newton PK. Rosj R. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles Country. *Cancer Research*. 1990 ;50 :3605-9.
- [21]. Marie JP. Degos L. Flandrin G. Hairy cell leukemia and tuberculosis. *N Engl J Med*. 1977; 297:1354
- [22]. Troussard X. Cornet E. Leucémie à tricholeucocytes. *Hématologie*. 2010;16,6:432-42.
- [23]. Troussard X. Cornet E. Leucémie à tricholeucocytes. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2009;24:254-60.
- [24]. 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.
- [25]. Zinzani PL. Ferreri AJM. Cerroni L. Mycosis fungoides : Critical Reviews. *Oncology and Haematology*. 2008;65,2:172-82.
- [26]. 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.

- [27]. Vonderheid EC. On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. J Cutan Pathol. 2006 ; 33: 27-42.
- [28]. M. Hamidou I, T. Lamy. Proliférations chroniques à grands lymphocytes granuleux. Aspects cliniques et pathogéniques. RevMed Interne 2001 ; 22 : 452-9.
- [29]. Thierry Lamy, Mohamed Hamidou, Thomas Loughran Jr . Spectre des proliférations LGL et nouveaux concepts physiopathogéniques. Hématologie. 1999 ; 5(4) : 300-8.
- [30]. Raphael Tordjman, Elisabeth Macintyre, Jean-François Emile. Leucémie agressive à grands lymphocytes à grains CD3+, CD56- circulants contrastant avec une prolifération médullaire et ganglionnaire non granuleuse de phénotype T plus immature. Hématologie. 1996 ; 2(5) : 443-6.
- [31]. E. Lazaro, P. Duffau. Les leucémies à grands lymphocytes granuleux : de la clinique à la physiopathologie. La revue de médecine interne 34 (2013) 553-560.

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ :

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SPLC) regroupent un ensemble hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par une prolifération maligne sans blocage de maturation des cellules de la lignée lymphoïde, qui peut être localisée au niveau de la moelle osseuse et du sang périphérique ou les organes lymphoïdes secondaires.

Objectifs :

Étudier le profil épidémiologique des SPLC diagnostiqués dans le laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès, et de décrire leurs aspects cytologiques et immunophénotypiques au niveau du sang et de la moelle.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétro-prospective à propos de 144 cas, réalisée au laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès. Cette étude concerne tous les patients chez qui un SLPC a été diagnostiqué durant une période de 4 ans et 4 mois, étalée du 1^{er} septembre 2015 au 1^{er} janvier 2020.

Le recueil des données est réalisé à partir des dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés au CHU Hassan II de Fès et des résultats des bilans biologiques sanguins relevés au laboratoire d'hématologie. Une fiche d'exploitation pour chaque patient permet la recherche des données épidémiologiques (l'âge, le sexe, l'origine, le niveau socio-économique et la couverture sociale), les données cliniques et les données biologiques qui comportent essentiellement la numération leucocytaire dont le taux de lymphocytes, et la réalisation d'un frottis sanguin pour étudier la morphologie cellulaire au microscope optique et pour orienter le panel d'anticorps préconisé pour le diagnostic des SLPC.

L'immunophénotypage lymphocytaire est réalisé sur un cytomètre de flux FC500 BECKMAN COULTER (5 couleurs) qui est capable d'analyser simultanément jusqu'à 7 paramètres, par marquage direct après l'étape de préparation des échantillons pour isoler la population d'intérêt.

Notre étude a inclus les patients chez qui la confrontation clinico-biologique a permis de conclure au diagnostic du SLPC, et sont exclus les cas difficiles à diagnostiquer. L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel Excel XP.

Résultats :

Sur les 144 cas diagnostiqués, 136 cas de SPLC-B ont été retenus soit la majorité (94%) et 8 cas de SPLC-T (6%). L'âge moyen est de 62 ans avec des extrêmes allant de 41 à 87 ans. L'étude de la répartition par sexe retrouve que 76 patients sont de sexe masculin, soit 62% des cas, contre 38% de sexe féminin (46 cas), le sex-ratio (homme /femme) est de 1,65. Dans notre étude, 80% des cas sont d'origine urbaine contre 20% d'origine rurale.

Parmi les SPLC-B, la plus fréquente est la Leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez 104 patients soit 76% suivie du lymphome du manteau chez 12 patients (9%), leucémie à prolymphocyte B dans 5 cas (4%), le même taux a été retrouvé pour la leucémie à tricoleucocytes. Le lymphome folliculaire et le lymphome de la zone marginale sont présents avec un taux de 2%, et enfin un cas de leucémie lymphoplasmocytaire (1%). Un profil immunophénotypique non concluant a été retrouvé dans 3 cas (2%) de LLC atypique.

Les hémopathies malignes d'origine T sont beaucoup moins fréquentes, nous avons objectivé 4 cas de syndrome de Sézary, 2 cas de prolifération lymphoïde T difficiles à diagnostiquer et 2 cas de leucémie à grands lymphocytes à grains dont un seul cas de phénotype inhabituel TCD3+CD56+ ou Natural Killer (NK).

Discussion et conclusion :

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques regroupent une grande variété d'entités, chacune comportant des caractéristiques biologiques spécifiques.

Dans notre série, l'analyse des données épidémiologiques a permis de noter un âge moyen de 62 ans avec des extrêmes allant de 41 à 87 ans et une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,65 correspondant aux données retrouvés dans la littérature. Nous avons noté une nette prédominance de la LLC soit 76% ce qui est concordant avec la littérature.

L'analyse cytologique du frottis sanguin ainsi que l'immunophénotypage de la population lymphoïde pathologique constituent les outils indispensables au diagnostic des SPLC.