

APPORT DE L'IMMUNOPHENOTYPAGE DANS LE DIAGNOSTIC DES SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS CHRONIQUES(SLPC) AU CHU DE YOPOUGON A ABIDJAN.

Contribution of immunophenotyping in the diagnosis of Chronic lymphoproliferative syndroms (SLPC)

AYEMOU R, KOUAKOU B, MÉITÉ N, DANHO NC; TOLO A, NDATZ E, KOUEHION P, KONAN M, KOUASSI Y, KAMARA, SEKA E, SILUÉ DA, KOFFI KG, SANOGO I.

Service hématologie clinique CHU de Yopougon, Abidjan Côte d'Ivoire
ayrom@hotmail.fr

RESUME

Contexte : Les proliférations lymphocytaires d'évolution chronique ont longtemps été assimilées à la leucémie lymphoïde chronique (LLC) souvent à tort en particulier dans notre contexte d'exercice.

Objectif : apprécier l'apport de l'immunophénotypage dans le diagnostic des SLPC dans le service d'Hématologie clinique du CHU de Yopougon.

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude prospective transversale descriptive qui s'est déroulée de Juillet 2008 à Décembre 2009. Les patients retenus étaient ceux référés dans le service d'hématologie pour la prise en charge d'une lymphocytose sanguine d'évolution chronique et chez qui l'immunophénotypage lymphocytaire a été réalisé avec appréciation du score de Matutes.

Résultats : L'échantillon était constitué de 20 patients avec un sex ratio de 0,69. L'âge moyen était de 61,5ans(extrêmes 47 et 85 ans).La lymphocytose moyenne était de 113 901/mm³(extrêmes 14 276 et 354 000/mm³).Le score moyen de Matutes était de 2,3. Le diagnostic a été précisé dans 95%des cas avec une proportion de 45% pour la LLC;Les marqueurs CD5 et CD23 ont été essentiellement discriminants dans l'établissement du diagnostic des autres SLPC avec des proportions de 25% ; 15% et10% respectivement pour le lymphome de la zone marginale,le lymphome du manteau, le lymphome T leucémisé ; dans 5% des cas il a été difficile de classer la pathologie.

Conclusion : l'immunophénotypage confirme sa place de choix dans le diagnostic des SLPC. Cependant une appréciation minutieuse du frottis sanguin est essentielle dans certaines situations.

Mots clés : Hperlymphocytose, Syndrome lymphoprolifératif chronique, Cytométrie en flux, Matutes.

SUMMARY

Background : The lymphocyte proliferation of chronic evolution have long been regarded as chronic lymphocytic leukemia (CLL) often mistakenly especially in the context of our exercise.

Objective : To assess the contribution of immunophenotyping in the diagnosis of SLPC in the service of Clinical Hematology University Hospital of Yopougon.

Methodology: This was a descriptive prospective study, which took place from July 2008 to December 2009. Eligible patients were those referred to the hematology department for the management of blood lymphocytosis evolution in chronic lymphocytic immunophenotyping which was carried out with appreciation Matutes score.

Results: The sample consisted of 20 patients with a sex ratio of 0.69. The average age was 61.5 years (range 47 to 85 years). Lymphocytosis average was 113 901/mm³ (range 14 276 and 354 000/mm³). Matutes score was 2.3. The diagnosis was specified in 95% of cases with 45% for CLL, CD5 and CD23 markers were essentially discriminant in the diagnosis of other SLPC with proportions of 25%, 15% and 10% respectively for marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, T-cell lymphoma leucémisé and in 5% of cases it was difficult to classify the disease.

Conclusion : immunophenotyping confirmed its place in the diagnosis of SLPC. However, a careful assessment of the blood smear is essential in certain situations.

Keywords: Lymphocytosis, Chronic lymphoproliferative disorders, Flow cytometry, Matutes

INTRODUCTION

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques traduisent des expansions clonales de cellules lymphoïdes d'aspect mature révélées par une lymphocytose sanguine en général monomorphe. Il s'agit d'un syndrome biologique, manifestation d'hémopathies malignes et caractérisé essentiellement par une lymphocytose sanguine franche dont la valeur absolue dans les formes pauci cellulaires excède $4000/\text{mm}^3$ et d'évolution chronique (supérieur à 6mois). Ces affections surviennent chez l'adulte avec un âge moyen aux alentours de 60ans et exceptionnellement avant 30ans et l'incidence augmente avec l'âge¹. L'attitude diagnostique dans nos services au plateau technique insuffisant, a longtemps consisté en la réalisation d'un myélogramme qui, devant la constatation d'une lymphocytose médullaire, concluait à une LLC souvent à tort. La mise en évidence d'antigènes spécifiques de lignées et de différenciation cellulaire a permis d'apporter une meilleure approche diagnostique de ces affections². Cette étude avait pour objectif d'analyser l'apport de l'analyse immunophénotypique dans le diagnostic de ces SLPC.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'est agit d'une étude prospective descriptive et analytique réalisée dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon. Elle a concerné des patients référés au dit service pour la prise en charge d'une lymphocytose sanguine d'évolution chronique, et s'est déroulé de juillet 2008 à décembre 2009, soit une période de 18 mois.

Etaient éligibles pour cette étude les patients chez qui un hémogramme et un immunophénotypage lymphocytaire ont été effectués. L'étude a été réalisée à partir de 20 dossiers de patients retenus. Chaque dossier de patient a été exploité à l'aide d'une fiche d'enquête préalablement établie en vue de la recherche des données épidémiologiques, cliniques et biologiques. Les données épidémiologiques comportaient essentiellement l'âge et le sexe, Les données cliniques comportaient l'état général selon l'index performans status de l'OMS et le syndrome tumoral représentés essentiellement par l'hépatomégalie, la splénomégalie et les adénopathies. Au niveau biologique standard, le taux d'hémoglobine, les numérations plaquettaire, leucocytaire et lymphocytaire ont été réalisées suivis de l'étude des marqueurs immunophénotypiques lymphocytaires. Les données ont été saisies et analysées grâce au logiciel Epi-info version 6.04b.

RÉSULTATS

Sur un total de 20 patients (tableau 1), la moyenne d'âge était de 61,5 ans avec des extrêmes de 47 et 85 ans. Le sex ratio de 0,69. Au plan clinique 75 % des patients présentaient un index performans status supérieur ou égal à 2. 85% des patients présentaient une splénomégalie. Au plan biologique la leucocytose moyenne était de $126337,5/$

μl avec une lymphocytose moyenne de $59000/\mu\text{l}$; en qui concerne les données de l'immunophénotypage, la LLC a été retenue dans une proportion de 45% avec des scores de matutes de 5 ; 4 ; 3 respectivement chez 3 ; 4 ; 2 patients ; en ce qui concerne l'immunoglobuline de surface, les chaînes légères kappa ont été observées dans 66,66% des cas ; la positivité du marqueur CD38 a été notée dans 44,44% des cas de LLC.

Tableau I : caractéristiques générales des patients.

Paramètres	Effectifs
Age (ans)	
47 - 56	06/20 (30%)
57 - 66	09/20 (45%)
67 - 76	02/20 (10%)
>76	03/20 (15%)
Sexe	
Féminin	11/20 (55%)
Masculin	09/20 (45%)
Paramètres cliniques	
Adénopathies	14/20 (70%)
Splénomégalie	17/20 (85%)
Hépatomégalie	05/20 (25%)
Paramètres biologiques	
Leucocytose ($/\text{mm}^3$)	126337,5 (20100- 442500)
Lymphocytose sanguine ($/\text{mm}^3$)	113901 (14276 - 354000)
Hémoglobine (g/dl)	07,7 (04,2 - 12,7)
Plaquettes ($/\text{mm}^3$)	102700 (24000 - 195000)

Tableau II : Répartition des patients en fonction du résultat de l'immunophénotypage lymphocytaire

Résultat immunophénotypage	n patients	%
Leucémie lymphoïde chronique	09/20	45
Lymphome de la zone marginale	05/20	25
Lymphome du manteau	03/20	15
Lymphome T leucémisé	02/20	10

Les autres SLPC diagnostiqués étaient représentés par le lymphome de la zone marginale, le lymphome du manteau et les lymphomes T leucémisés dans des proportions respectives de 25%, 15% et 10%. Le lymphome de la zone marginale a été noté avec des scores de matutes de 1 et 0 respectivement chez 3 et 2 patients. Le lymphome du manteau a été noté avec des scores de matutes de 2 et 1 respectivement chez 2 et 1 patients. Les lymphomes T ont été noté avec la positivité des marqueurs CD2, CD3, CD7, CD4, CD25, la négativité de CD8 et des marqueurs NK (CD16, CD56, CD57) et enfin l'expression de TCRalpha-

beta. Enfin chez 5% des patients de notre série, l'analyse des marqueurs immunophénotypiques n'a pu permettre de retenir un diagnostic.

DISCUSSION

L'analyse des données sociodémographiques a permis de noter un âge moyen de 61,5 ans avec des extrêmes de 47 et 85 ans correspondant aux données occidentales ; et une prédominance féminine laquelle contraste avec les données occidentales³ et celles de certains auteurs africains qui notaient une prédominance masculine⁴ ; cette différence notée pourrait être attribuée à un biais de sélection de nos patients qui était basée sur la capacité à honorer l'immunophénotypage lymphocytaire. Sur le plan clinique, nous avons observé une quasi constante de la splénomégalie soit 90% ce qui correspondait aux données de certains auteurs africains qui l'attribuaient à une particularité du noir africain⁵ ; ces données contrastent avec celles de la littérature occidentale qui notait des taux beaucoup plus bas ; cette différence pourrait dans une certaine mesure s'expliquer par la latence de consultation de nos populations africaines démunies qui consultent à des stades évolués de l'affection. Sur le plan biologique, il n'y a pas de particularité comparativement aux formes occidentales.

En ce qui concerne les données de l'immunophénotypage, le diagnostic de la LLC a été aisé du fait de l'existence d'un large consensus sur l'utilisation du score de Matutès⁶ pour en établir le diagnostic ; ainsi nous avons noté une prédominance de la LLC soit 45% ce qui correspond aux données occidentales et celles de certains auteurs africains ; cependant ce faible taux dans notre série pourrait s'expliquer aussi bien par la taille réduite de notre série que par le biais de sélection sus décrit ; aussi il faut noter chez 44,44% des LLC la présence du marqueur CD38 qui constitue un facteur pronostic conférant un caractère péjoratif ; En ce qui concerne le diagnostic des autres SLPC de phénotype B le lymphome de la zone marginale et le lymphome du manteau ont été observés dans des proportions quasi similaires aux données de certains auteurs africains . Enfin, chez 5% des patients de notre série, il a été difficile de retenir un diagnostic à partir de l'analyse des marqueurs immunophénotypiques en notre possession. Cet obstacle serait levé par l'étude minutieuse des caractéristiques cytologiques sur un frottis de sang périphérique plus ou moins couplée à la biologie moléculaire⁷.

CONCLUSION

L'immunophénotypage lymphocytaire est une technique de choix dans le diagnostic des SLPC. Il constitue un outil très performant pour affirmer ou infirmer une LLC. Son utilité a été établie dans l'évaluation diagnostique et dans l'analyse des facteurs pronostiques au cours des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. Cette technique permet une approche aisée et relativement précise qui dans certains cas devraient être couplée à une meilleure appréciation

du frottis sanguin et éventuellement la cytogénétique pour aboutir à un diagnostic de certitude des SLPC et une meilleure appréciation de leur pronostic en vue d'adapter une thérapeutique adéquate.

RÉFÉRENCES

1. Binet JL: french Cooperative Group on CLL prognosis and therapeutical advances in CLL management. *Semin Haematol* 1987; 24:275-290.
2. Bene M.C, Faure G. les antigènes de différenciation des cellules hématopoïétiques et leurs expressions au cours de la différenciation cellulaire. In *Immunophénotypage des leucocytes sanguins et médullaires : application au bilan immunitaire et à l'étude des hémopathies malignes*. Frison Roche 1990 ; 104-146.
3. Drenou B, Fandel O, Fauchet R. la cytométrie en flux : intérêt dans le diagnostic phénotypique et le suivi des hémopathies malignes. *Ann.Biol.Clin* 2002 ; 66 :663-672 .
4. Carlie PM, Maynadie M. la survie des cas d'hémopathie maligne en Europe. *Hématologie* 2001 ; 7 : 208-13.
5. K.G.Koffi, et al. La leucémie lymphoïde chronique du noir en Afrique subsaharienne : caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques (cas de la Cote d'Ivoire), *Bull Cancer* vol 2009 ; 96 : 901-06.
6. Matutès et al. The immunological profile of B cell disorders and proposal a scoring system for the diagnostic of CCL. 1994; 8:1640-5.
7. Struski S, et al. Etude cytologique, immunophénotypique et cytogénétique d'une série de 136 cas consécutifs d'hémopathies lymphoïdes chroniques à cellules B matures: *Pathologie et Biologie* 2007; 55 :59-72.