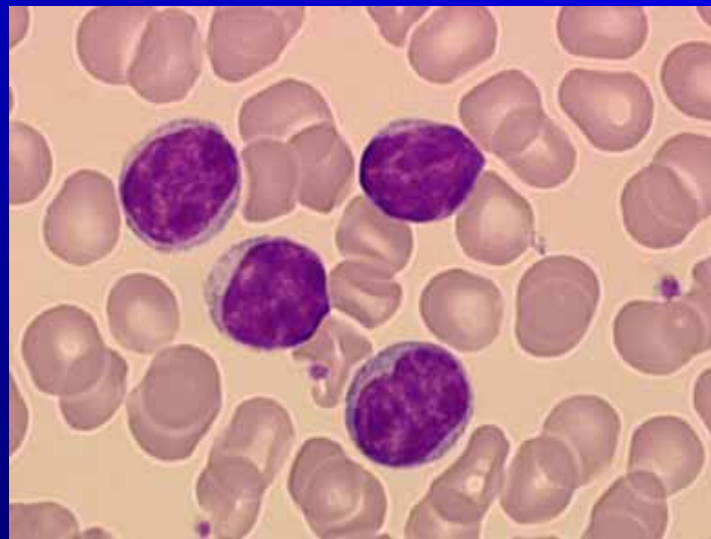


Syndromes Lymphoprolifératifs Chroniques (SLPC)



Pr Xavier TROUSSARD
Laboratoire d' Hématologie
CHU Caen
troussard-x@chu-caen.fr



SLPC

Lymphocytose absolue $> 4 \times 10^9/l$

Lymphocytose chronique (> 6 mois)

A distinguer d'une lymphocytose transitoire

- Infections virales /syndromes mononucléosiques
- Lymphocytose de stress

A distinguer d'une lymphocytose chronique polyclonale

- Lymphocytose polyclonale avec lymphocytes binucléés (LPLB)

Hémopathies Malignes et Registre des Cancers

Chiffres 94-01

MANCHE



	Age moyen	Mortalité / Incidence					
		Effectif moyen/an	Rapport %	Part relative	Taux Brut	Standard Monde MANCHE FR 2000	
Lymphome Malin non Hodgkinien	63±17	21/32	65,4	1,5/2,3	8,9/13,6	5,0/8,7	5,3/13,3
Maladie de Hodgkin	44±22	1/6	22,0	0,1/0,4	0,6/2,7	0,2/2,4	0,3/2,2
Leucémie aiguë	46±28	10/14	68,5	0,7/1,0	4,0/5,9	2,7/ 5,4	2,6/4,3
Leucémie Lymphoïde Chronique	69±11	4/15	24,8	0,3/1,0	1,5/6,2	0,8/ 3,7	1,1/2,4
Myélome Multiple & Maladie Immunoproliférative	71±10	10/22	47,1	0,7/1,6	4,3/9,2	2,2/ 4,8	2,1/4,0
Tous cancers	67±13	825/1393	59	100/100	350/591	198 /350	187/349

Hémopathies Malignes et Registre des Cancers

Chiffres 94-01

MANCHE



Mortalité / Incidence

	Age moyen	Mortalité / Incidence					
		Effectif moyen/an	Rapport %	Part relative	Taux Brut	Standard Monde MANCHE FR 2000	
Lymphome Malin non Hodgkinien	70±14	19/27	70,3	1,9/2,7	7,8/11,2	3,0/5,4	3,4/7,8
Maladie de Hodgkin	36±22	1/4	21,4	0,1/0,3	0,3/1,4	0,1/1,7	0,2/2,0
Leucémie aiguë	58±28	10/11	89,9	1,0/1,1	4,1/4,5	2,2/3,2	1,7/3,2
Leucémie Lymphoïde Chronique	69±11	4/11	33,3	0,4/1,1	1,5/4,4	0,5/2,2	0,5/1,6
Myélome Multiple & Maladie Immunoproliférative	73±10	9/19	47,7	0,9/1,8	3,6/7,6	1,2/3,2	1,4/2,5
Tous cancers	67±15	514/1028	50	100/100	210/419	85/220	83/226

Hémopathies Malignes et Registre des Cancers

Chiffres 94-01

MANCHE

Tendance évolutive
(% annuel - *Significatif)

	Incidence		Mortalité	
				
Lymphome Malin non Hodgkinien	5,22*	2,47	1,90	0,23
Maladie de Hodgkin	-2,35	-2,31	-4,78*	-1,38
Leucémie aiguë	3,11*	6,05	2,13	-2,13
Leucémie Lymphoïde Chronique	3,49	3,74*	-3,19	-0,58
Myélome Multiple & Maladie Immunoproliférative	4,63*	4,01	3,25	3,47
Tous cancers	1,83*	2,61*	0,44	0,67

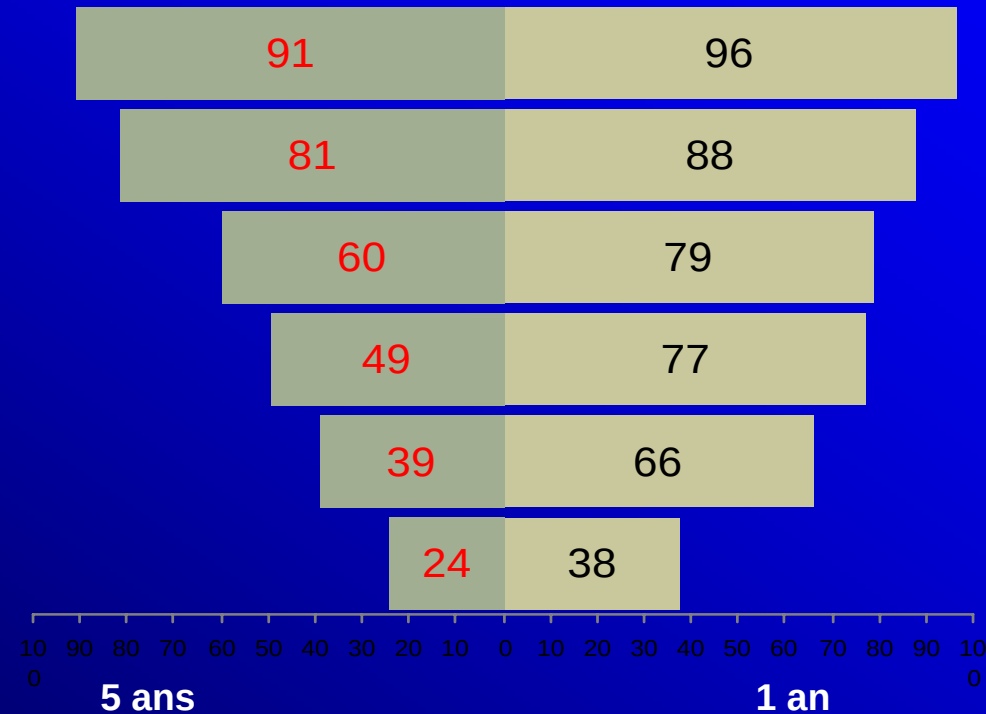
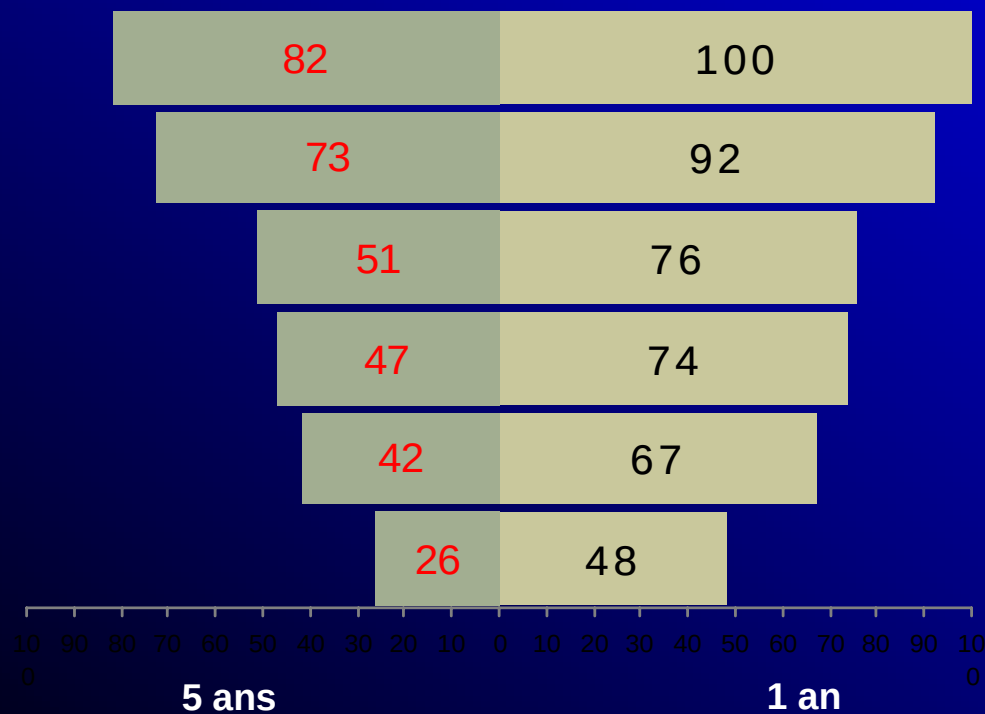
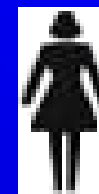
Épidémiologie des Hémopathies Malignes

Chiffres 94-01

% de survivants à 1 et 5 ans



MANCHE



SLPC - Dialogue Clinicien Biologiste

Examen morphologique

Examen par cytofluorométrie (CMF)

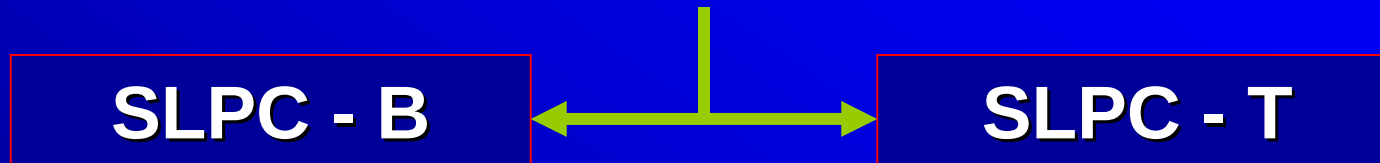
Examen cytogénétique

- Conventionnel
- FISH

Examens moléculaires /mutations gènes Ig

Autres / cycle cellulaire p27, sTK

SLPC - Classification



Leucémie lymphoïde chronique

Leucémie à prolymphocytes

Leucémie à tricholeucocytes

Lymphome splénique à lymphocytes villeux

Phases leucémiques de lymphome

- ↘ folliculaire
- ↘ à cellules du manteau
- ↘ de la zone marginale

Syndromes lymphoprolifératifs atypiques

Autres SLPC Inclassables

Hémogramme / Frottis sanguins

Première étape du diagnostic, 7% des prescriptions

Simplicité, rapidité, coût peu élevé, B40

Nouvelle génération des automates

Étaleurs/colorations

Qualité frottis et des colorations





DM96



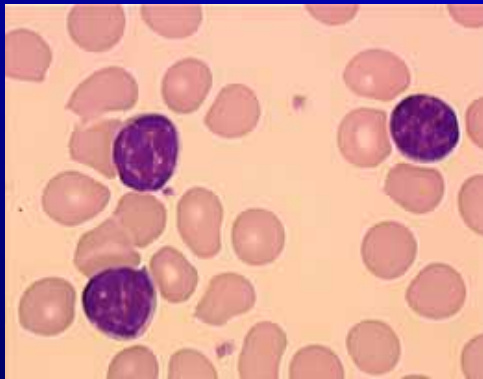
Station TRIBVN



Aspects morphologiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques

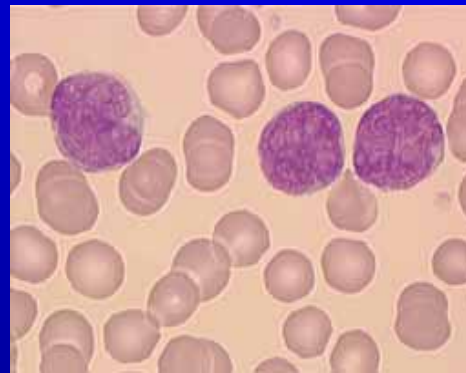
Leucémie lymphoïde
chronique

LLC



Lymphome à cellules
du manteau

MCL



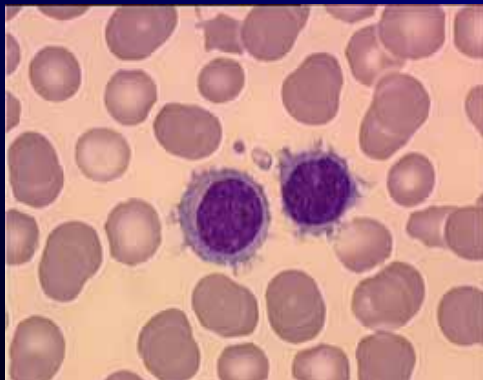
Leucémie à tricholeucocytes

HCL



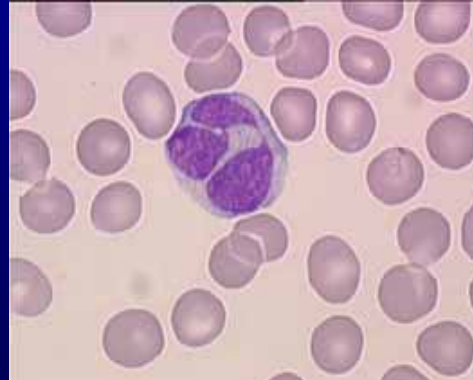
Lymphome splénique
à lymphocytes villeux

SLVL



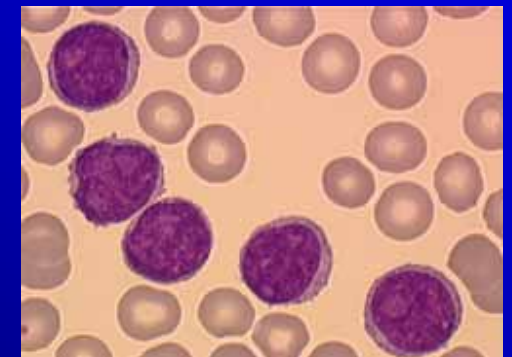
Lymphocytose polyclonale
avec lymphocytes binucléés

LPLB



Leucémie à prolymphocytes

LPL



CMF dans les SLPC

Définition de la CMF

Technique permettant la mesure simultanée des caractéristiques physiques de particules distinctes défilant l'une derrière l'autre dans un flux de liquide

Paramètres mesurés

6, 8 paramètres (voire plus) mesurés simultanément sur chaque cellule

- Taille (lumière diffractée à petit angle)
- Structure (lumière diffractée à grand angle)
- Les fluorescences (4, 6 et davantage)
 - ⇒ Ac couplés à des fluorochromes
 - ⇒ Dérivé fluorescent se fixant spécifiquement sur une structure cellulaire donnée (Ip sur l'ADN)

CMF dans les SLPC

Classes de différenciation (CD)

Un CD regroupe les Ac réagissant avec les mêmes populations cellulaires et reconnaissant un épitope déterminé sur les cellules

7 Workshop ont permis la clustérisation de 350 Ac

Panel d'Ac

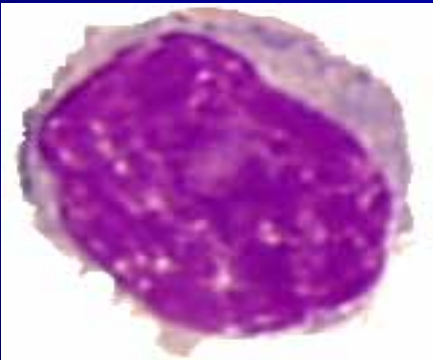
Aucun marqueur n'est spécifique à la fois d'une lignée cellulaire et d'un stade de maturation donné

→ nécessité d'établir des panels d'Ac pour définir

- l'engagement des cellules dans une lignée
- leur stade de maturation

→ l'interprétation des résultats repose aussi bien sur les résultats positifs que négatifs

SCORE DE MATUTES

Marqueurs membranaires	Points attribués	
	1	0
 IgS	Faible/négatif	Moyen/fort
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
CD22 ou CD79b	Faible/négatif	Moyen/fort

USA: CD5+ / CD23+

SCORE DE MATUTES

Score	LLC N=400 (%)	MCL N=20 (%)	LF N=26 (%)	SLVL n=101 (%)	HCL N=40 (%)	PLL-B N=22 (%)	DLBL N=18 (%)	IC N=25 (%)
4,5	87	0	0	0	0	0	0	4
3	10	5	4	3	0	5	0	8
2	3	45	31	12	5	27	50	20
1	0,1	40	46	41	30	32	28	36
0	0,1	10	19	44	65	36	22	32

LLC-B

CLUS : Clonal Lymphocytosis of Uncertain Significance

Rawstrom AC et al , Blood 2002

3,5% (39/910) de sujets normaux âgés de plus de 40 ans

Sans lymphocytose absolue

CD20,CD79b,CD19,CD5+

Avec restriction isotypique

CD38 -

Profil non muté

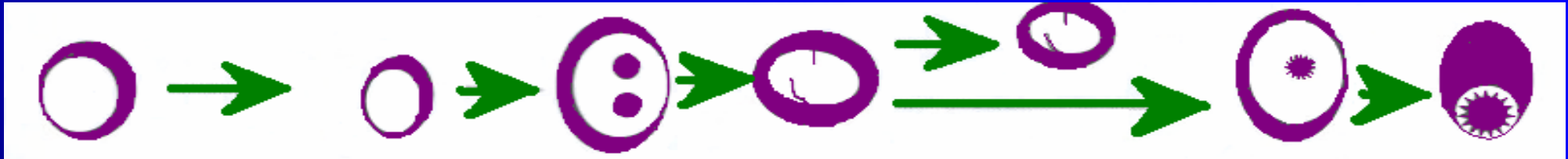
Augmentation avec l'âge

Formes indolentes de LLC ?

CLUS détectés dans 13,5% des formes familiales

8/59 en provenance de 21 familles

Relations entre les différents LMNH-B



Lymphoblaste

B- naïve

B-Folliculaire

B-mémoire

Plasmocytaire

ALL

MCL

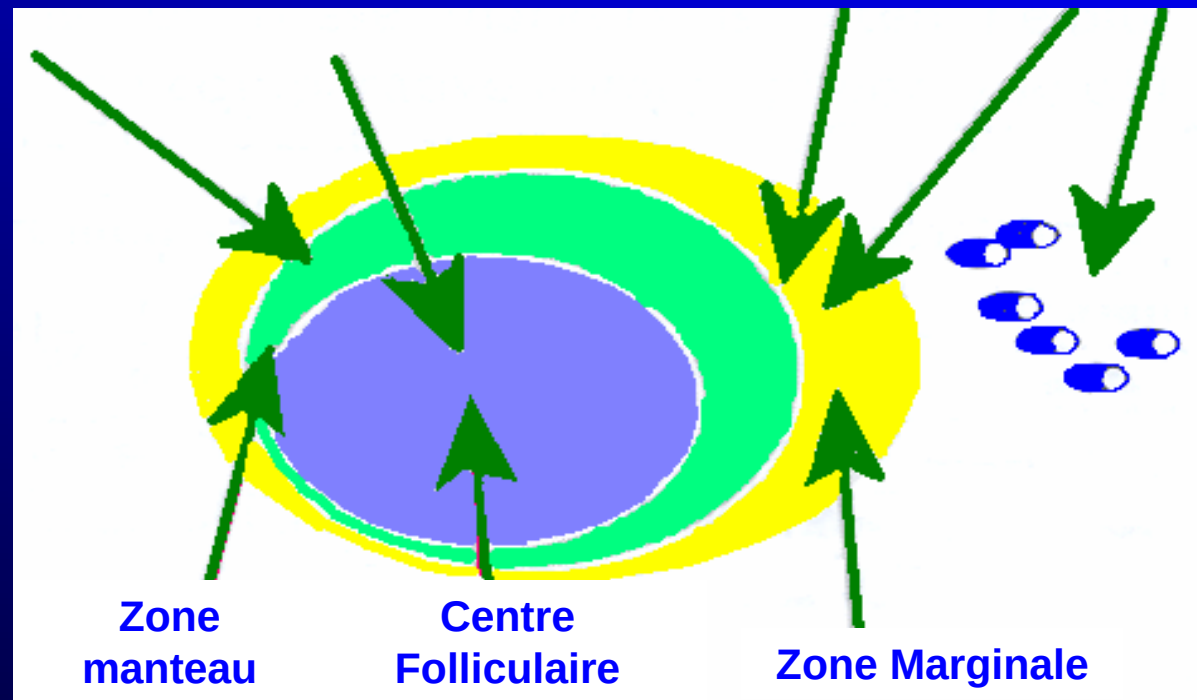
FL

MZL

LLP ; MM



Moelle



SLPC-B de type CD5+

CD19+ / CD5+

CD23+ fort

CD20
CD22
IgS } faible

FMC7 - / +
CD10 -

Score 4 et 5

LLC

CD20
CD22
Igs } moyen
fort

FMC7 + / -
CD10-

Score 3 et 4

LLC mixte

IC

CD23- ou faible

CD20
CD22
IgS } fort

FMC7 +++
CD10 - / +

MCL

IC

SLPC-B de type CD5-

CD19+ / CD 5 -

CD10 +

CD23 - / +
CD20 fort
CD22 faible
IgS ++

Score 0 / 1

LF

CD10 -

CD20 fort
CD22 fort
IgS +++
FMC7 +++
CD103 - / +

Score 0

SLVL

CD20 +++
CD22 +++
IgS +++
FMC7 +++
CD103 ++
CD10 - / +

Score 0

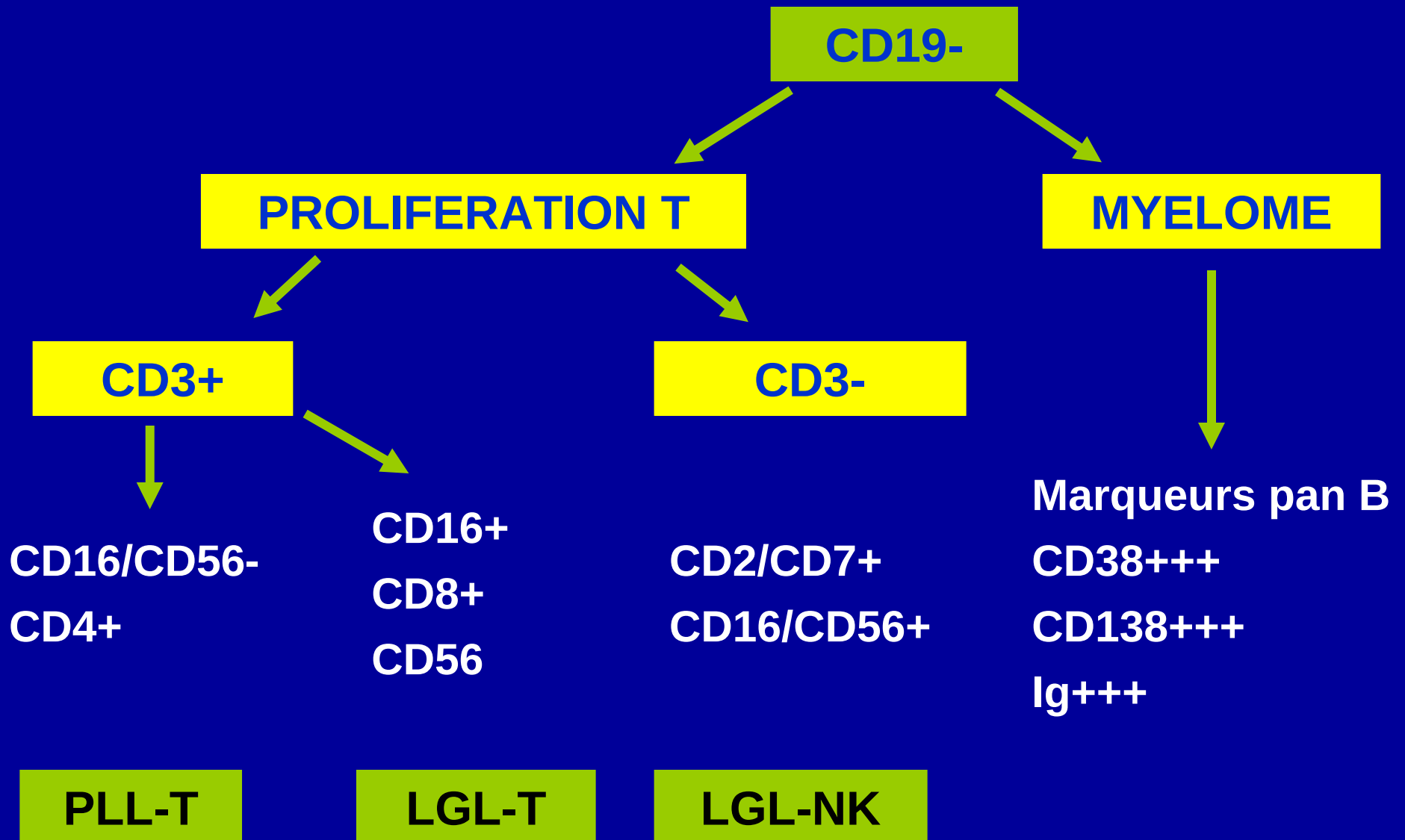
HCL

CD20 ++
CD22 ++
IgS +++
FMC7 ++
CD23 -

Score 0

PLL

SLPC - T



Des différences de phénotype entre les différents SLPC-B

	FL	MCL	MALT	SMZL	SLL/CLL
CD20	+	+	+	+	+
CD5	-	+	-	-	+
CD43	-	+	+/-	-	+
CD10	+	-	-	-	-
CD23	-/+	-	-	-	+
Bcl-6	+	-	-	-	-
Bcl-2	+	+	+	+	+
IgH expression	G,M,M+D,A	M+D	M	M+D,M	M+D
Cyclin D1	-	+	-	-	-
Ki67	Low	Low-medium	Low	Low	Low

Cas Clinique 1

Homme de 50 ans

CLINIQUE

Adénopathies cervicales persistantes

Examen clinique normal par ailleurs

Hb : 8 g/dl - VGM : 89

HEMOGRAMME

GB : $35 \times 10^9/l$ (20% PN, 70% Ly)

Pla : $205 \times 10^9/l$

HYPOTHESES

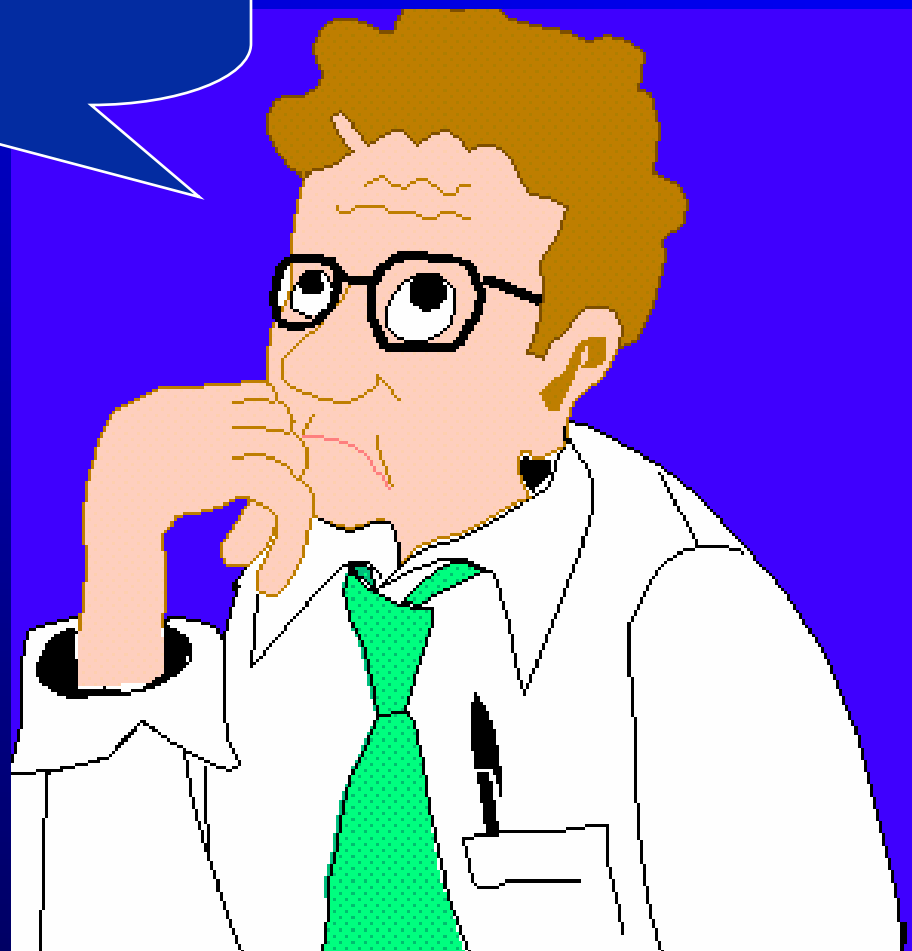


Cas Clinique 1

**Anémie normochrome normocytaire et
Lymphocytose absolue ($> 4 \times 10^9/l$)**

- ① Syndrome lymphoprolifératif chronique (SLPC)
si lymphocytose durable**
- ② Syndrome viral si lymphocytose absolue
régressive**
- ③ Autres / LPLB**

QUE FAIRE ?



Cas Clinique 1

Anémie

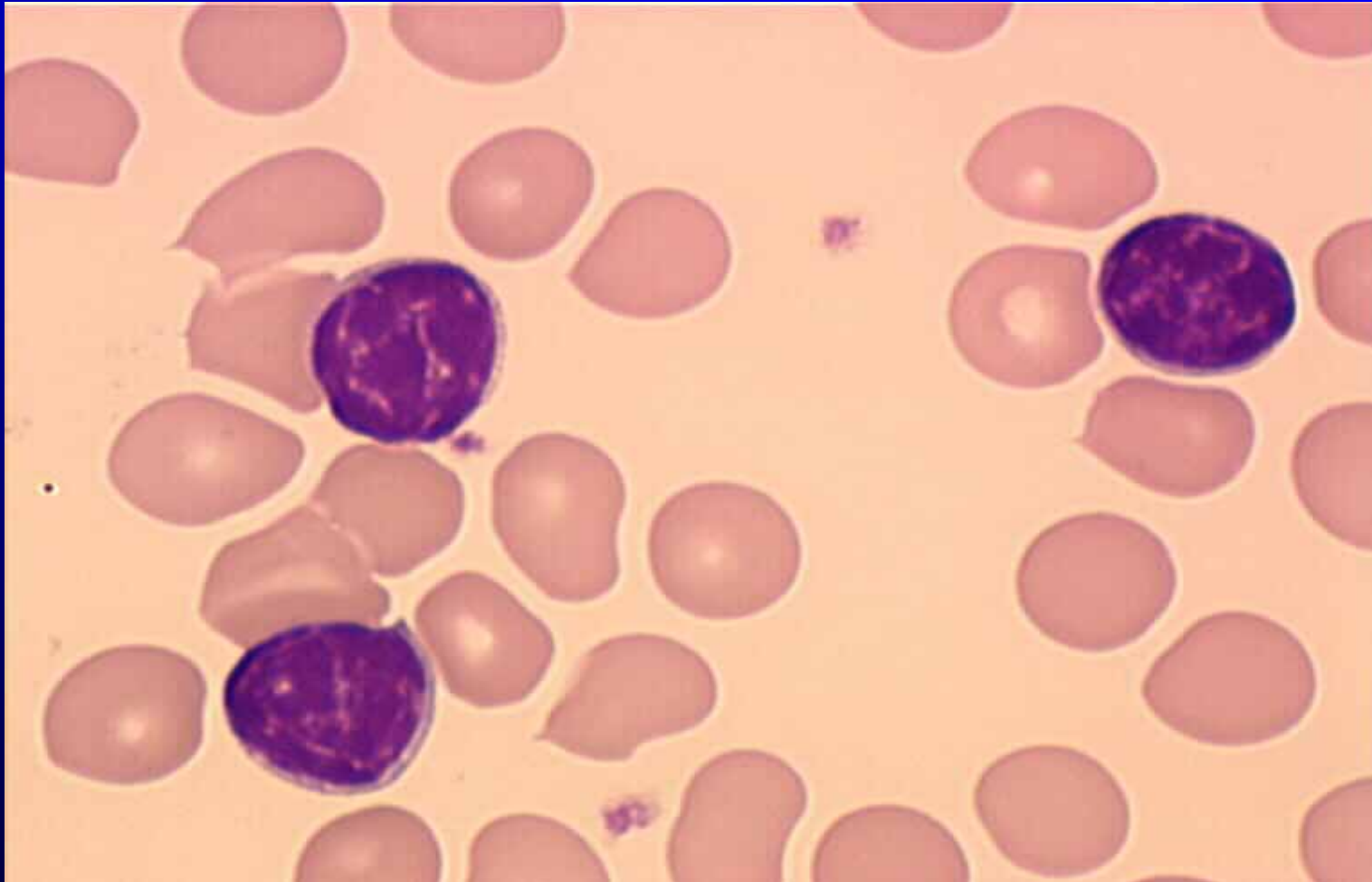
Réticulocytes
Bilirubine libre
Test de Combs direct

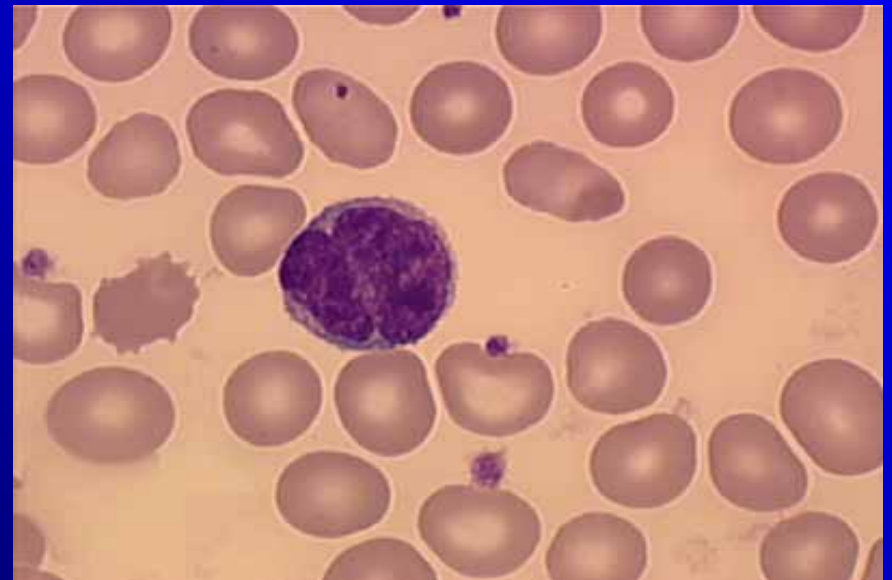
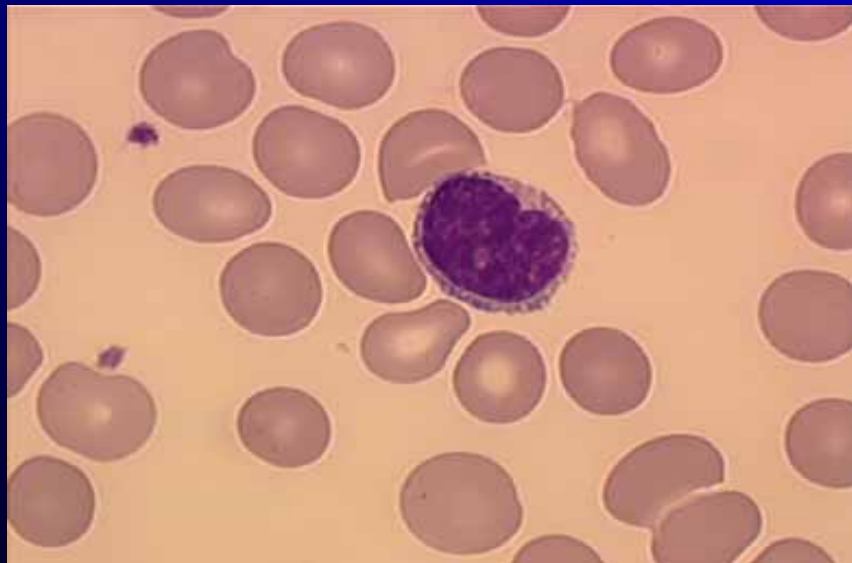
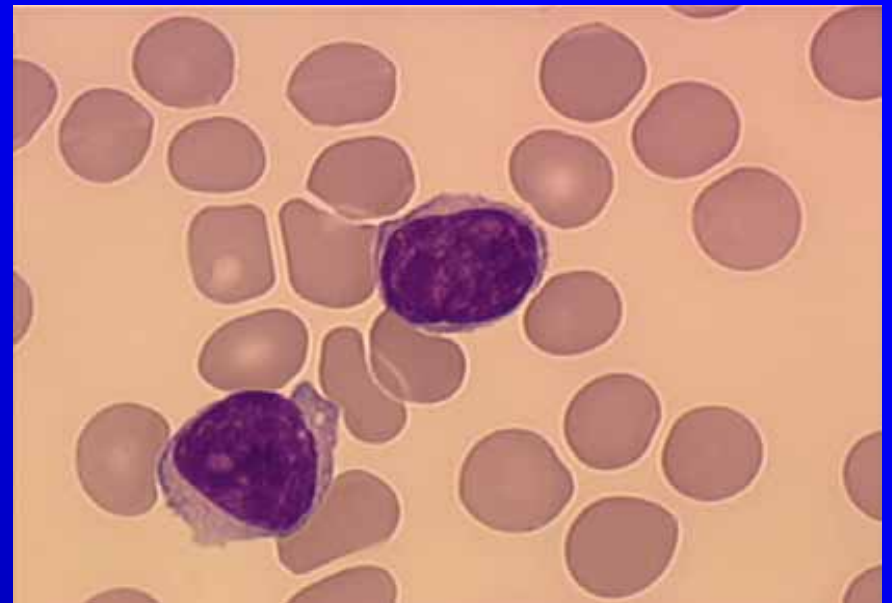
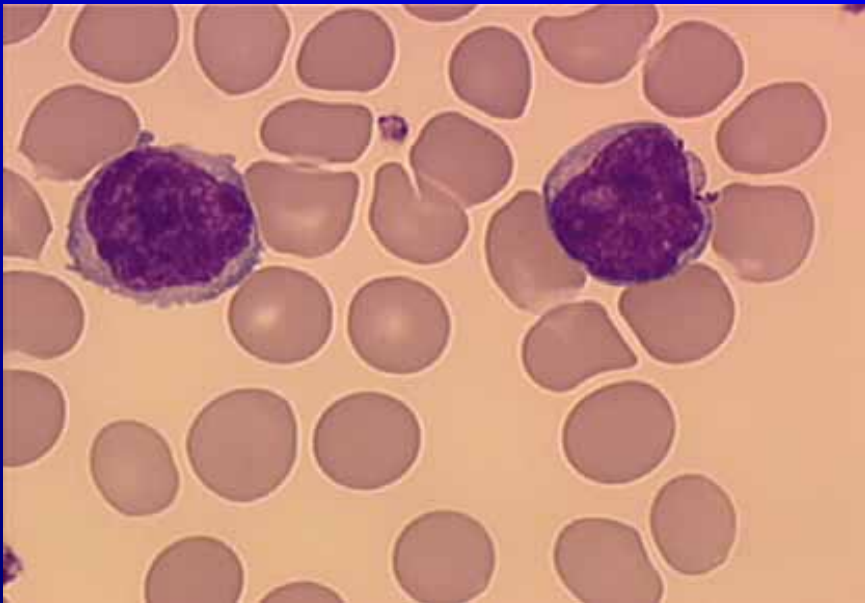
Syndrome
lymphoprolifératif

Appeler le biologiste :
examen du frottis sanguin
examen par CMF

Discussion du traitement en milieu spécialisé

Leucémie Lymphoïde Chronique





LLC mixte : prolymphocytes $> 10\%$ mais $< 50\%$

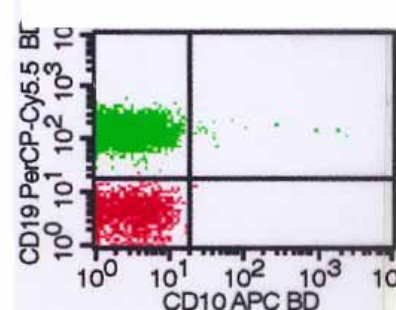
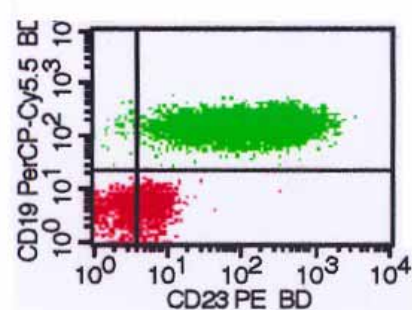
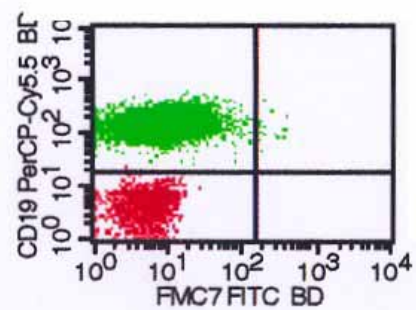
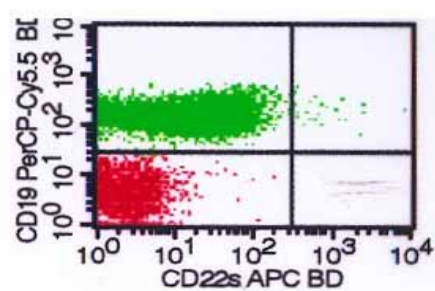
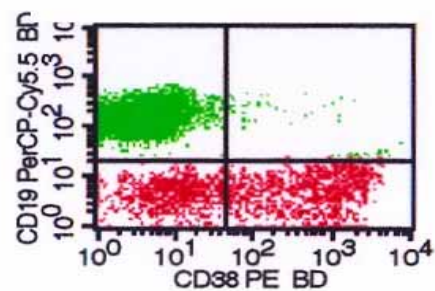
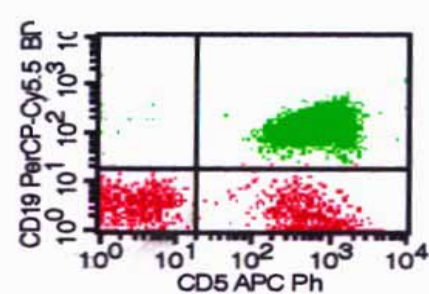
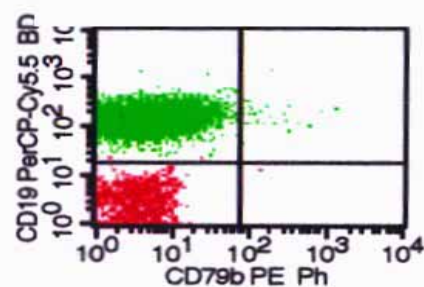
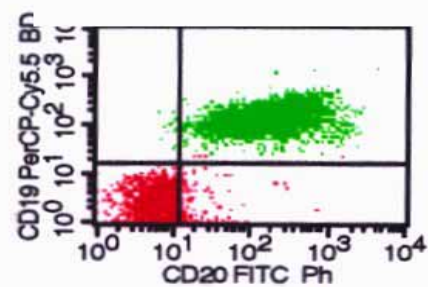
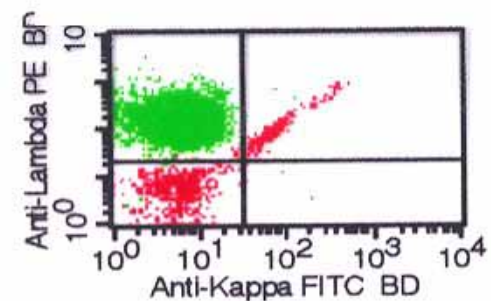
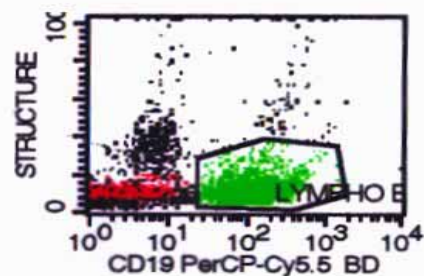
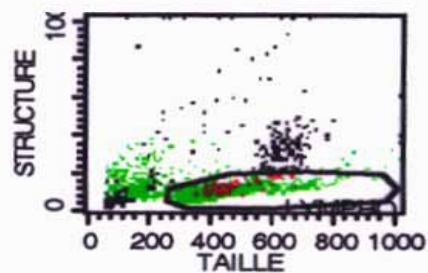
Leucémie Lymphoïde Chronique

Classification de Binet

Stade A (63%)	< 3 aires absence d'anémie et de thrombopénie	> 10 ans
Stade B (28%)	> 3 aires absence d'anémie et de thrombopénie	81 mois
Stade C (9%)	Hb<10g/dl Plaquettes <100x10⁹/l	60 mois

Stade A'	Ly < 30 x10⁹/l et Hb > 12g/dl
Stade A''	Ly > 30 x10⁹/l et/ou Hb < 12g/dl

LLC



CD38

Structure

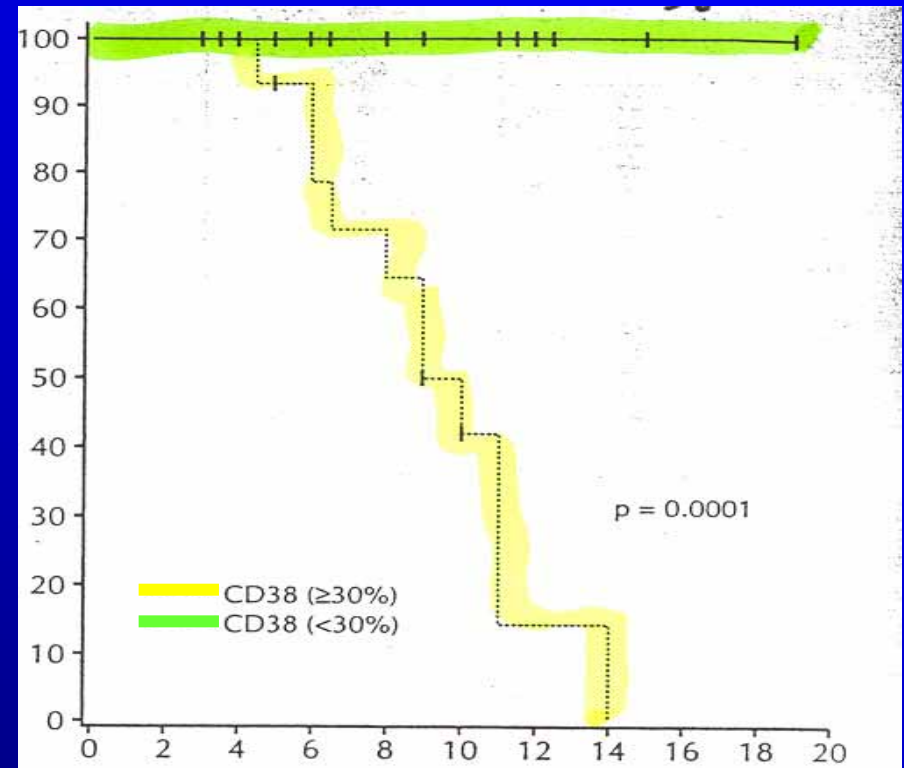
Glycoprotéine transmembranaire présente
lymphocytes T et B immatures,
plasmocytes
lymphocytes activés

Fonction

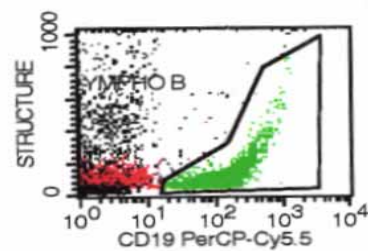
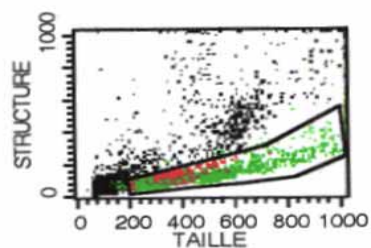
Impliquée dans les voies
d'activation lymphocytes B

LLC

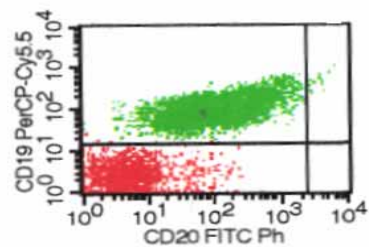
Corré à survie plus courte
Corré à profil non muté)



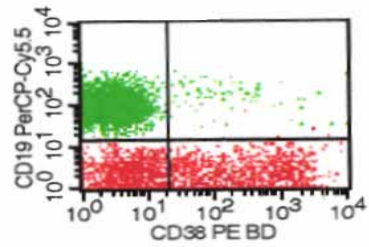
Damle RN, Blood, 1999, 94, 1840-1847



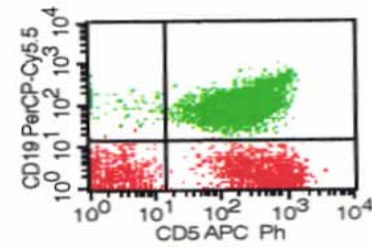
CD38-



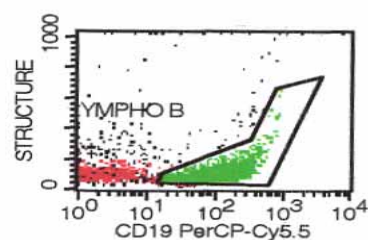
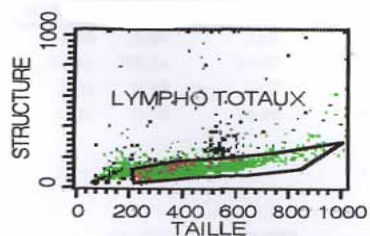
% Gated	% Total	X Geo Mean	Y Geo Mean
79.87	62.75	108.38	89.20
0.23	0.18	3206.43	438.79
19.90	15.64	4.78	2.12
0.00	0.00	***	***



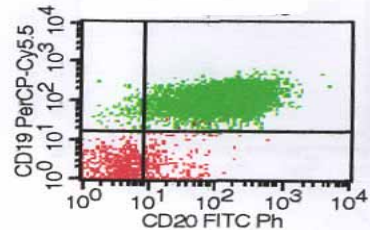
% Gated	% Total	X Geo Mean	Y Geo Mean
79.31	62.31	2.01	89.16
0.79	0.62	164.63	149.07
9.14	7.18	4.89	2.24
10.76	8.46	304.84	2.03



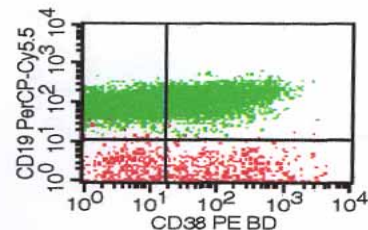
% Gated	% Total	X Geo Mean	Y Geo Mean
0.98	0.77	2.91	103.16
79.12	62.16	184.60	89.45
6.54	5.14	2.39	2.14
13.36	10.49	455.56	2.11



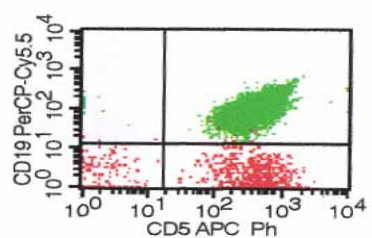
CD38+



% Gated	% Total	X Geo Mean	Y Geo Mean
1.05	0.99	4.92	59.18
91.12	85.64	135.12	105.01
5.61	5.27	3.45	2.01
2.22	2.08	17.76	2.67



% Gated	% Total	X Geo Mean	Y Geo Mean
39.02	36.68	3.62	86.82
53.37	50.16	73.39	118.32
3.08	2.89	4.82	2.23
4.53	4.26	160.30	1.96



% Gated	% Total	X Geo Mean	Y Geo Mean
0.15	0.14	1.49	83.49
92.15	86.62	388.28	104.08
1.21	1.14	2.17	2.56
6.49	6.10	429.51	2.04

CD38 Seuil de positivité

	Damle 1999	Ibrahim 2001	Delpoeta 2001	Dürig 2002	Hamblin 2002	Krober 2002	Ghia 2003
N patients stade A	47 22 (47%)	218 163 (75%)	168 46 (27%)	133 90 (67%) Si CD5/CD19 >90%	205	157 Non précisé	148 107 (72%)
Ac utilisés	CD19/CD5/C D38	CD19/CD5 /CD38	CD19/CD5 /CD38	CD10/CD19/CD 38	CD5/CD19/C D38	CD5/CD19/ CD38	CD5/CD19/ CD38
Seuil +	30%	20% 3% 20-30%	30%	20%	30%	7%	7% bimodal
% CD38+	36%	44%	30%	42%	42%	52%	38%
Stabilité	16 stables	7 stables	Non évaluée	27 stables	41 instables mais ttt	12 stables	63 stables

Cas Clinique 1

PRONOSTIC

Stade Binet A, B, C

CD38

Profil muté ou non muté

Thymidine kinase, CD23 soluble, CD44

Congélation cellules + sérum

Cas clinique 2

CLINIQUE

Femme de 30 ans, fumeuse

Examen clinique : splénomégalie un travers de doigt

HEMOGRAMME

Hb : 11 g/dl

GB : $11,2 \times 10^9/l$ dont 65% Ly soit $7,28 \times 10^9/l$

Pla : $270 \times 10^9/l$



QUE FAIRE ?

Cas clinique 2

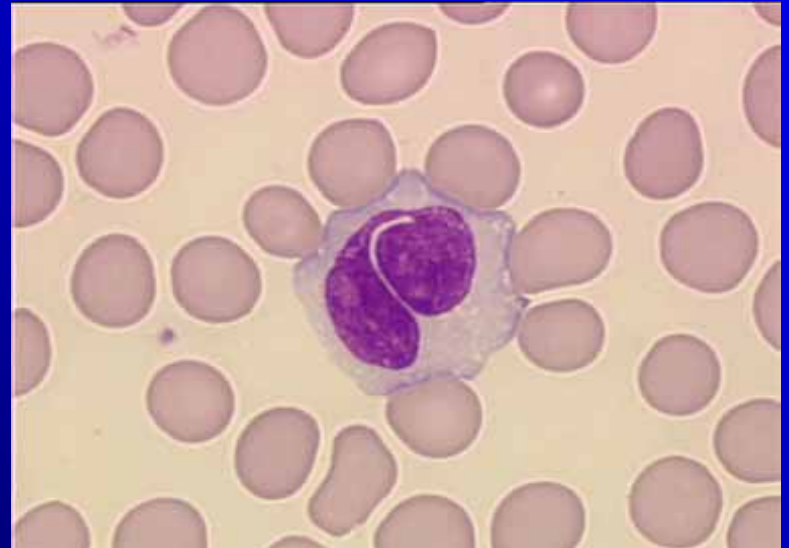
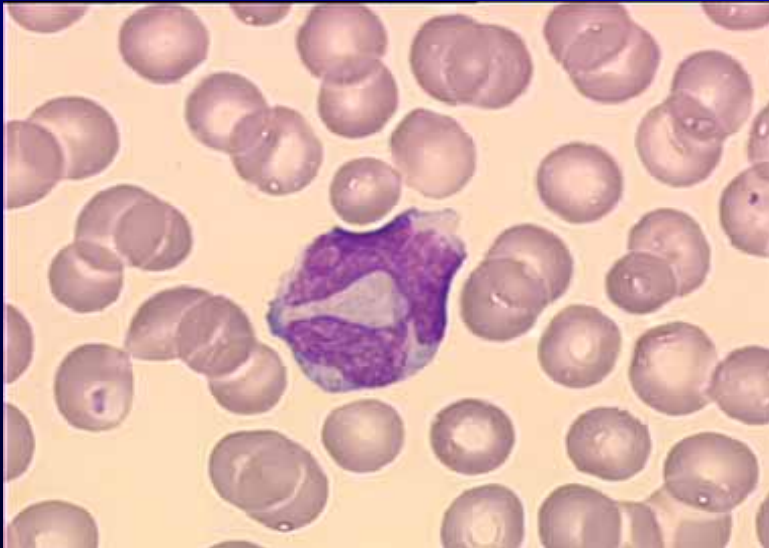
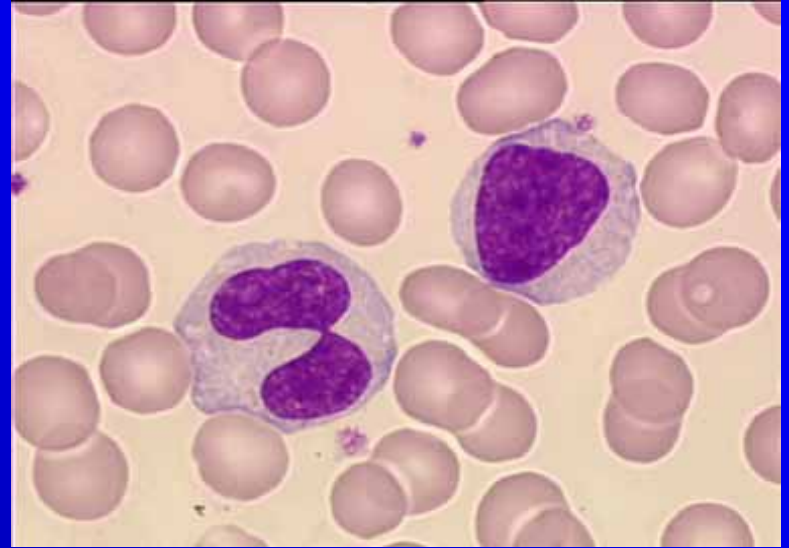
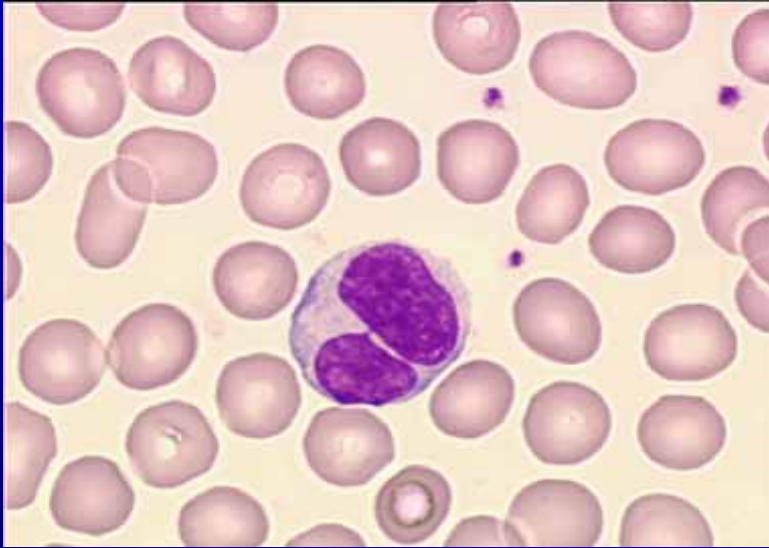
Lymphocytose absolue ($> 4 \times 10^9/l$)

Examen du frottis sanguin

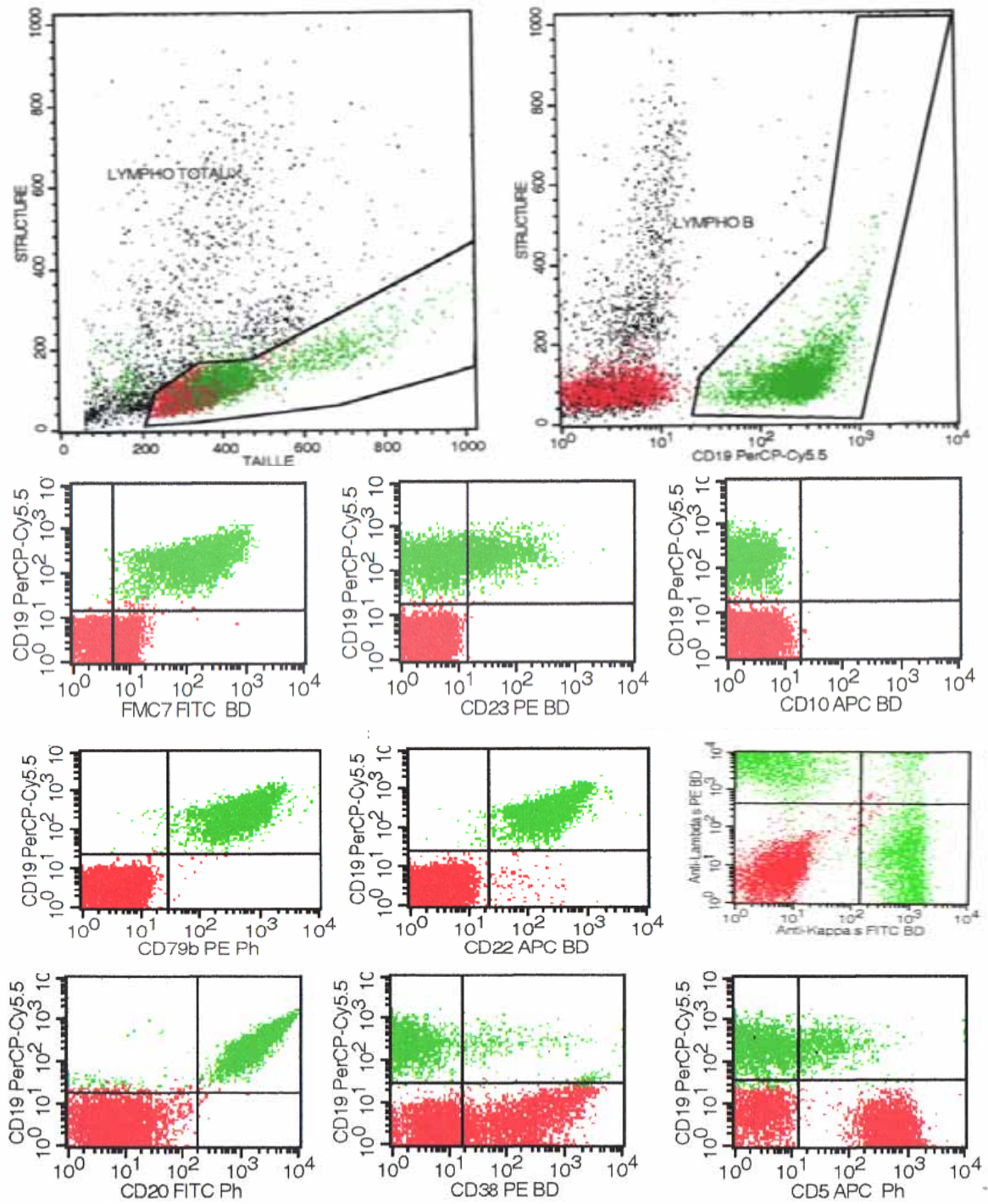
Examen par cytofluorométrie

Discuter examen cytogénétique

Cas clinique 2



Cas clinique 2



Cas Clinique 2

PRONOSTIC

Femme jeune fumeuse

Lymphocytose absolue mais inconstante

Lymphocytes binucléés

Augmentation polyclonale des IgM

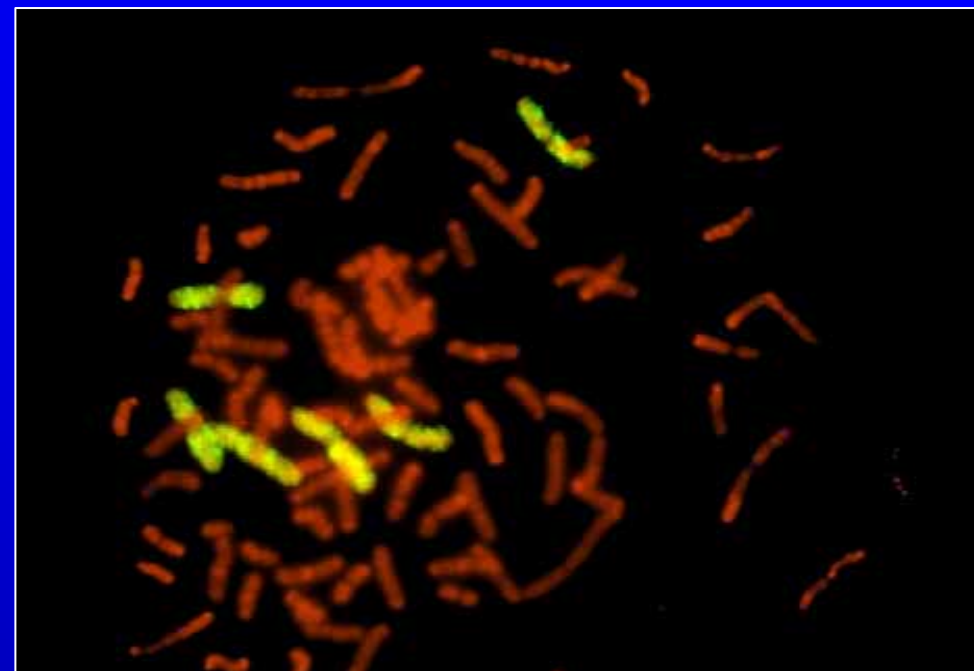
HLA DR7

Lymphocytose polyclonale (CMF, PCR)

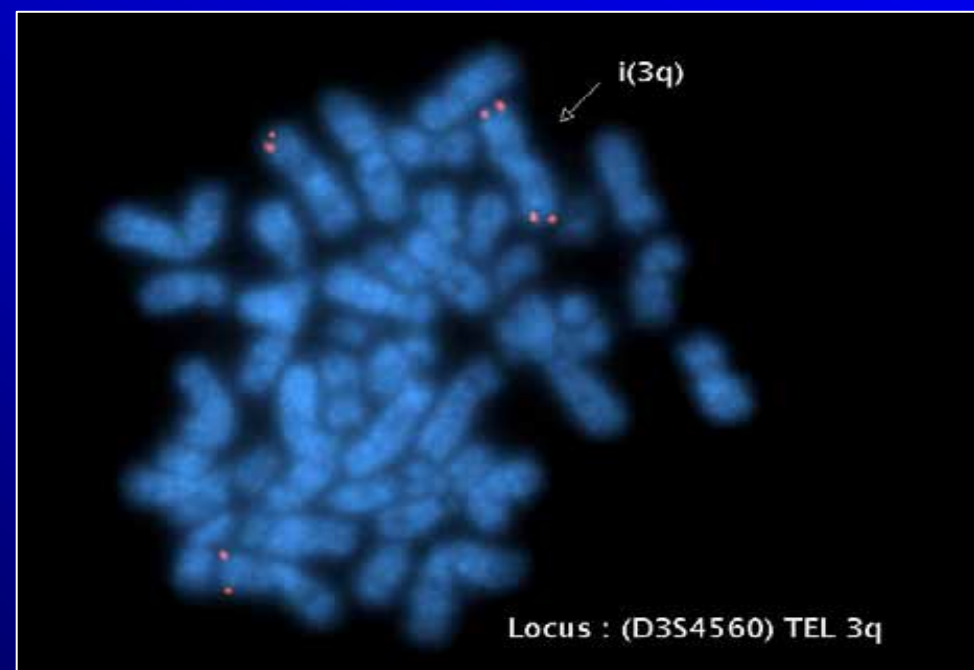
+i(3q) : 79% (34/43)

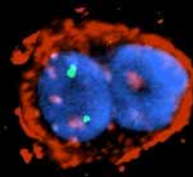
Condensation prématurée des chromosomes : 37% (16/43)

Alpha-sat. du 3



Alpha Sate Chro 3

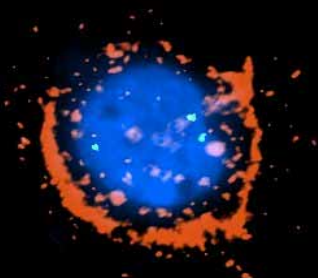
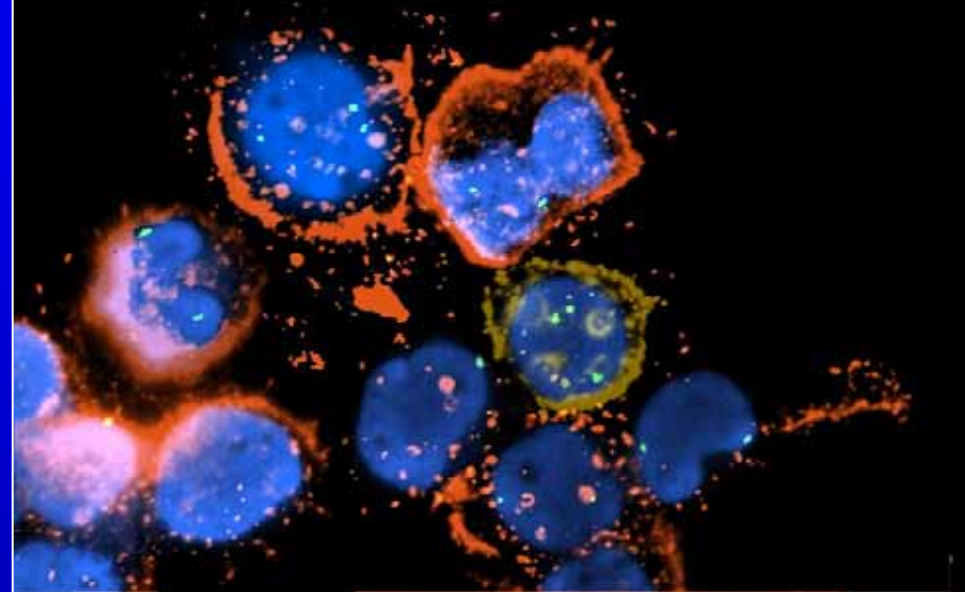




Laboratoire CERBA

APAAP. (CD19) + FISH .Alpha Satel. Chro.3

Chr.3 Alpha-Satellite DNA Probe (Green)
 Peroxi : Lambda (Brown)
 APAAP : Kapa (Red)



Laboratoire CERBA

APAAP. (CD19) + FISH .Alpha Satel. Chro.3

Cas Clinique 3

CLINIQUE

Homme de 77 ans présentant une splénomégalie et une pancytopénie.

Lors du diagnostic : LDH à 289 U/l

Hb : 9.3 g/dl

Pla : $48 \cdot 10^9/l$

Leucocytes : $1.2 \cdot 10^9/l$

PN: 35% soit $0,42 \cdot 10^9/l$

Ly : 57%

M : 8% avec alarme

HEMOGRAMME

QUE FAIRE ?



Cas Clinique 3

Examen du frottis sanguin

Tricholeucocytes : 8% - Monocytes : 0%

CMF

Marqueurs T : CD3 (8%), CD5- (6%)

Marqueurs B : CD10- (0%), CD19+ (48%), CD20+ (48%), CD23- (0%),
CD103 (50%), FMC7+ (60%), CD22+ (52%), kappa+ (58%), lambda- (0%)

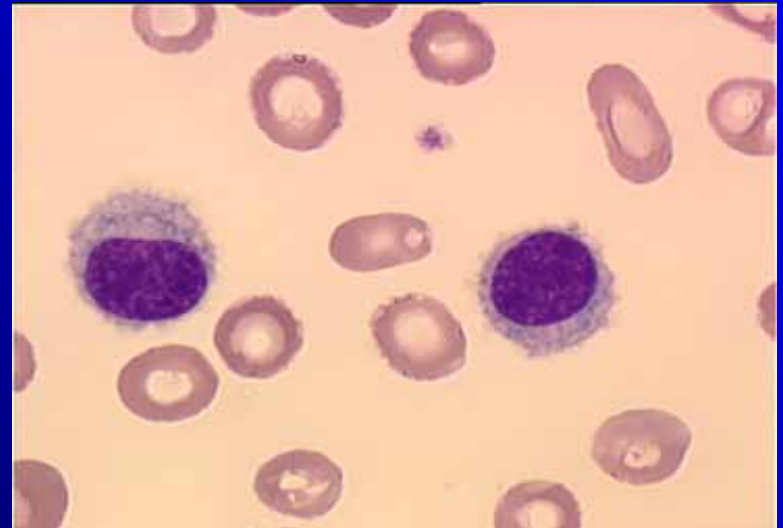
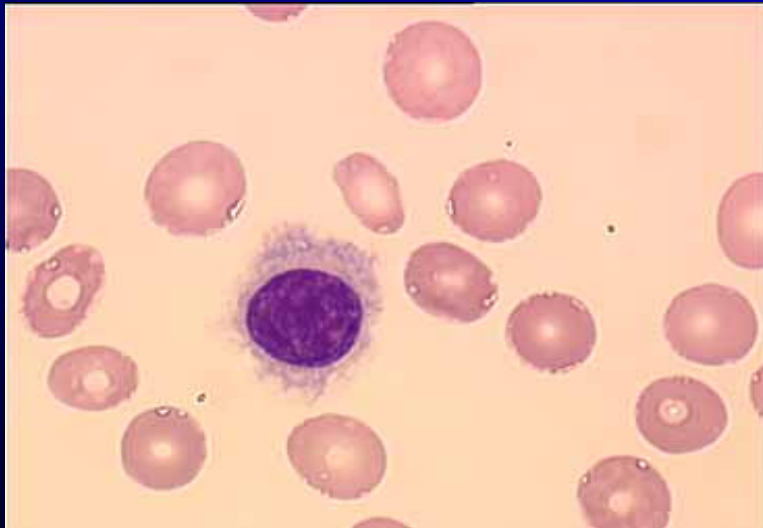
Score de Matutes : 0

Aucun pic monoclonal n'a été retrouvé



Expression de la Cycline D1 (RT-PCR) Négative

HCL - morphologie



HCL- 3 entités

HCL-C CD11c+(fort), CD25+, CD103+

HCL-V CD11c+(faible), CD25-, CD103+/-

HCL-J CD11c+, CD25-, CD103+/-

HCL - forme japonaise

MACHII T. et al, 1993

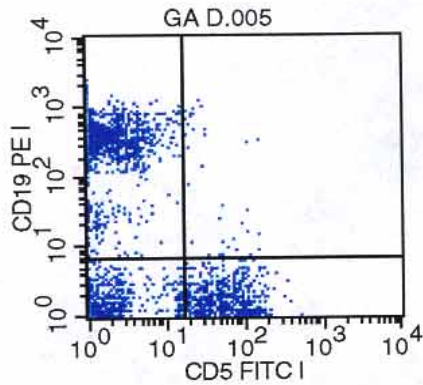
- **Exclusivement japonaise**
- **Pas de prédominance masculine**
- **Hyperleucocytose**
- **CD11c (bright), CD25-, CD103+/- (30% des cas)**
- **Réponse médiocre au traitement par IFN**

HCL

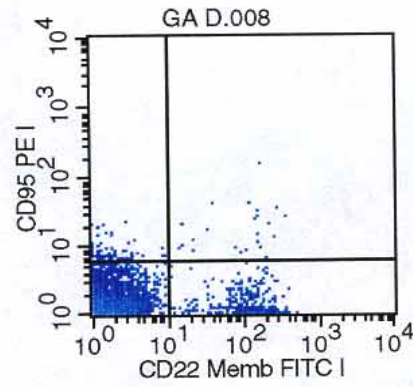
Score Matutes = 0

CD5/CD19 = 0 %

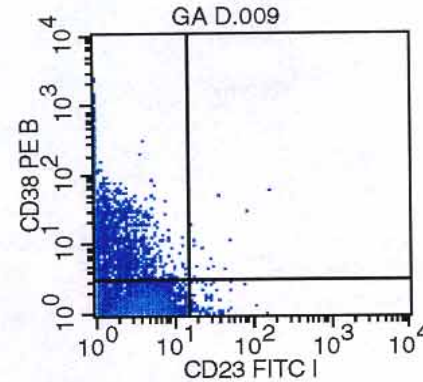
Intensité : CD20 FORTE -CD 22 FORTE -LAMBDA FORTE



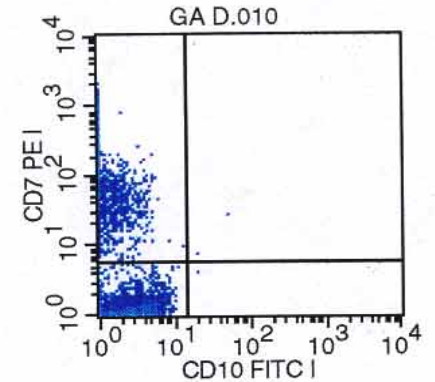
CD5 = 8 %
CD19 = 83 %



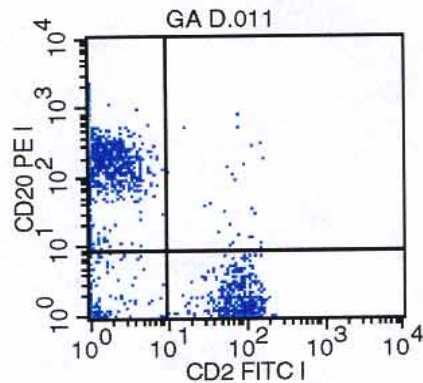
CD95 = 0 %
CD22s = 82 %



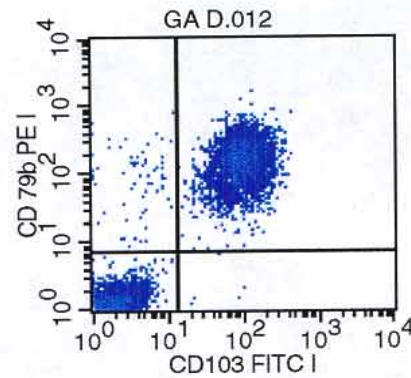
CD23 = 9 %
CD38 = 7 %



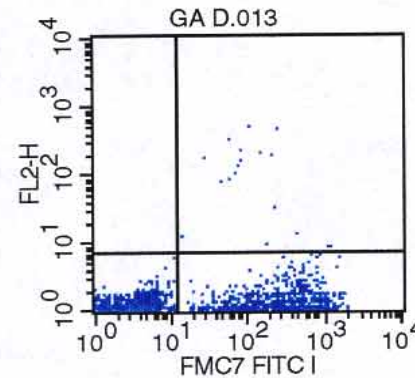
CD7 = 8 %
CD10 = 0 %



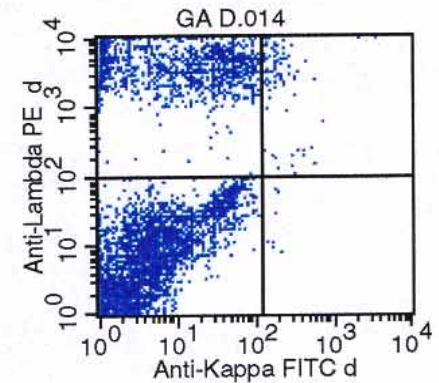
CD2 = 7 %
CD20 = 88 %



CD103 = 84 %
CD79b = 84 %



FMC7 = 96 %



Anti-Kappa = 0 %
Anti-Lambda = 64 %

HCL

HAGLUND et al, Blood, 1994

Cytogénétique

- 12/30 : 5q13 trisomie 5, del(5) et inv(5)
- 36 patients : 30 avec métaphases évaluables
- 20/30 (67%) : anomalies clonales non systématisées
- Délétions et inversions fréquentes, translocations rares
- Chromosomes atteints : 1, 2, 5, 6, 11, 19 et 20

Mutations

- Profil muté dans les premières études sur un nombre peu élevé de patients
- Etude chez 32 patients (Thorselius et al, 2005)
 - Profil muté 27 cas 84%
 - Profil non muté 5 cas 16%

HCL "Variante" (HCL-V)

CAWLEY et al, 1980, Leukemia Res

Différences / H.C.L.

- **Hyperleucocytose**
- **absence de monocytopénie**
- **absence de résistance aux phosphatases acides**
- **aspiration médullaire facile**
- **CD25 Négatif mais CD11c positif**
- **résistance aux traitements par IFN**

Diagnostic différentiel

- **L.P.L.**
- **S.L.V.L.**

Cas Clinique 3

Leucémie à tricholeucocytes

SURVEILLANCE

Un traitement par interféron-alpha est débuté.

12 mois après le début du traitement, le patient est en rémission complète

Cas Clinique 4

CLINIQUE

Homme de 58 ans se présentant avec une polyarthrite rhumatoïde traitée par méthotrexate de 1995 à 1996. En 1996 une splénomégalie apparaît (4 cm sous le gril costal).

Hb : 11.2 g/dl,

Pla : $35 \times 10^9/l$

Leucocytes : $3.8 \times 10^9/l$ avec 85% de cellules lymphoïdes.

HEMOGRAMME

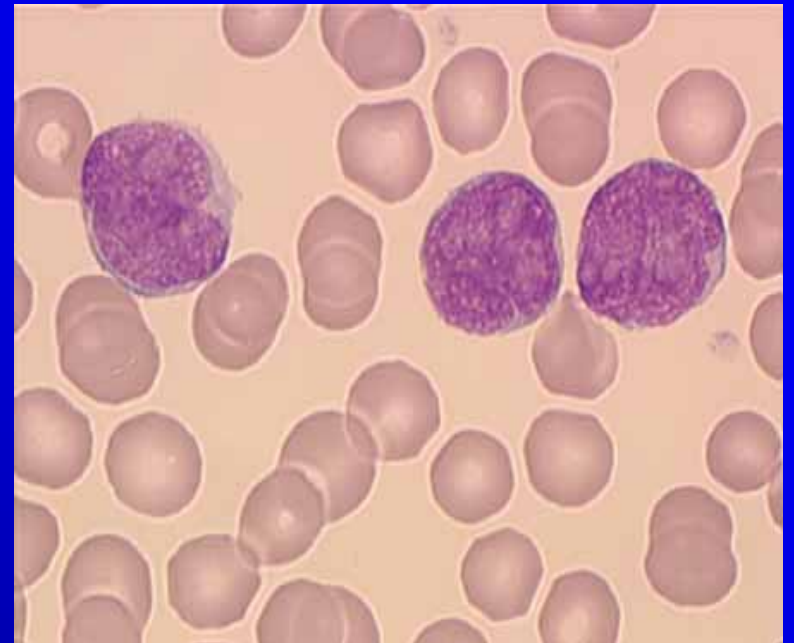
Cas clinique 4



Cas Clinique 4

Examen du frottis sanguin

Frottis sanguin montrant des cellules de taille moyenne avec noyau irrégulier et chromatine nacrée. Malgré l'absence de lymphocytose absolue, des cellules lymphoïdes anormales sont détectées.

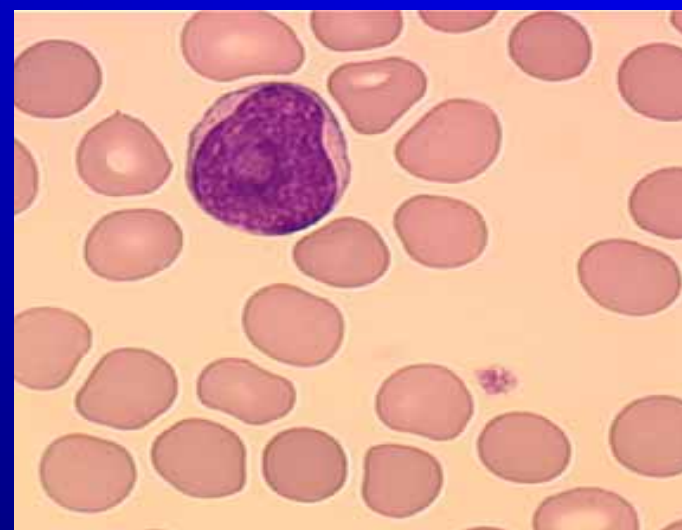
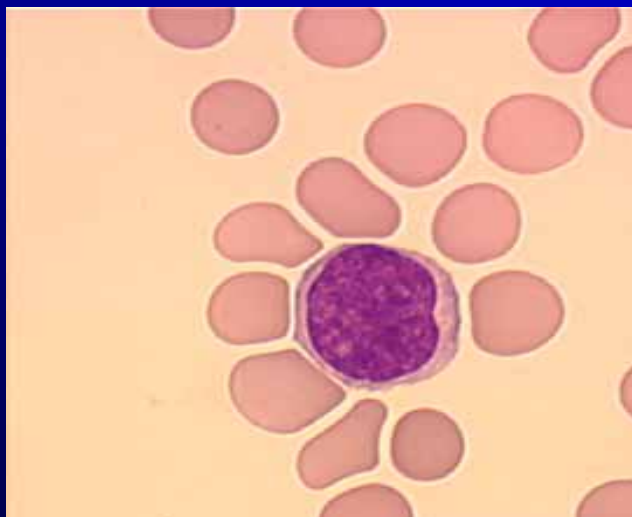
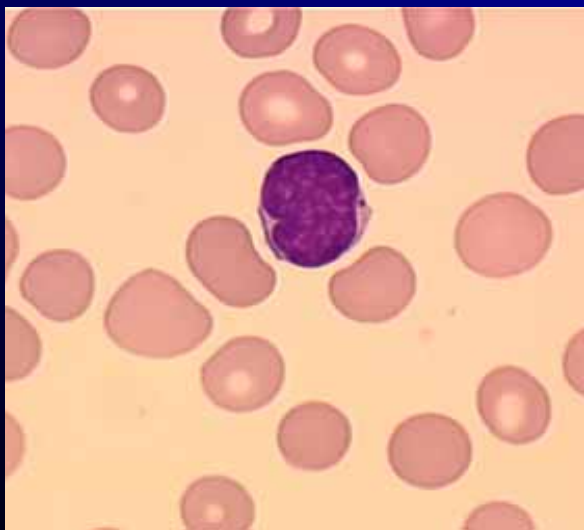
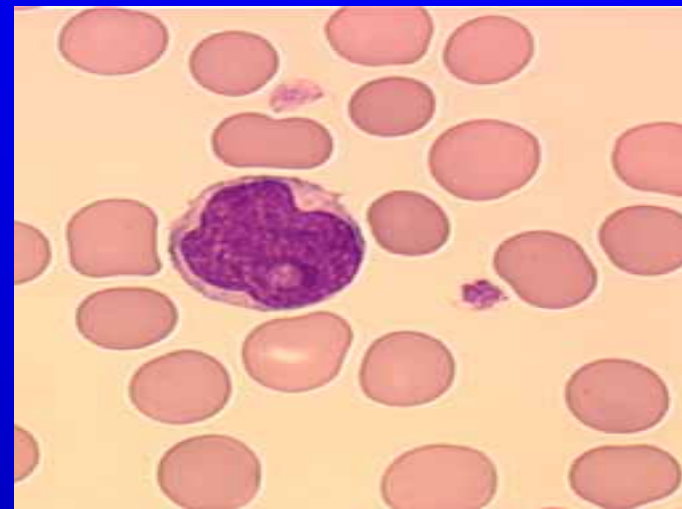
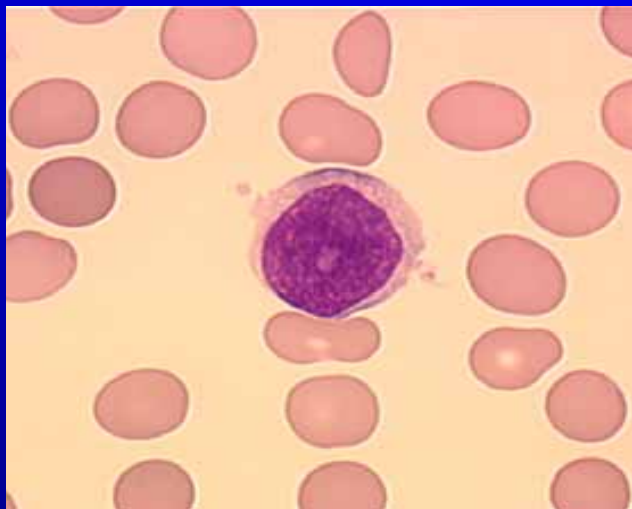
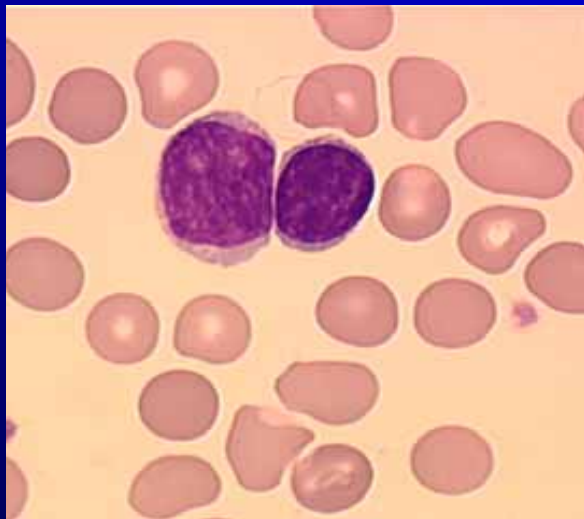


Réalisation d'une splénectomie

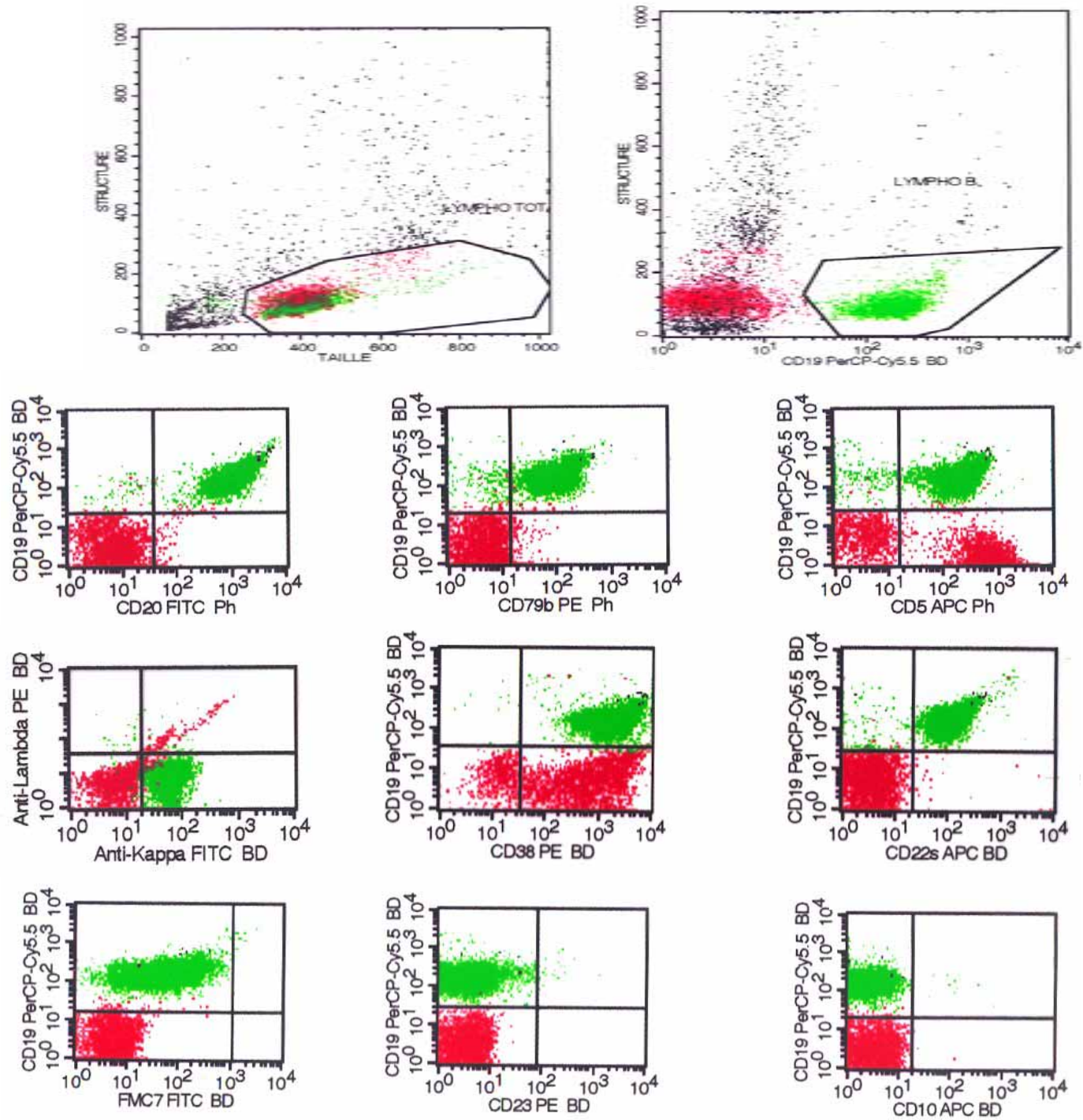
Rate de 2.940g infiltrée de cellules lymphoïdes de petite taille dans la pulpe rouge et blanche

Lymphome à Cellules du Manteau

Morphologie



MCL



Lymphome à Cellules du Manteau

LMNH avec atteinte ganglionnaire et digestive (polypose)

Diagnostic difficile si absence d'examen histologique

- examen morphologique difficile
- phénotype CD5+ CD23-
- t(11;14)(q13;q32) inconstante
- surexpression cycline D1

Évolution agressive (anomalies en 8p21-23 associées aux phases leucémiques) mais phase indolente de l'hémopathie

Cas Clinique 4

Examen cytogénétique

46,XY [5]

46,XY, t(6;8)(q15;p23), t(11;14)(q13;q32) [15]

Expression de la Cycline D1 (RT-PCR) :

Positive

**Lymphome à cellules du manteau avec phase
leucémique apparue secondairement**

Cas Clinique 5

CLINIQUE

Homme de 89 ans

Cancer de la prostate connu depuis 15 ans avec
métastases osseuses

HEMOGRAMME

Hb : 14,5g/dl - Hte : 42,5%

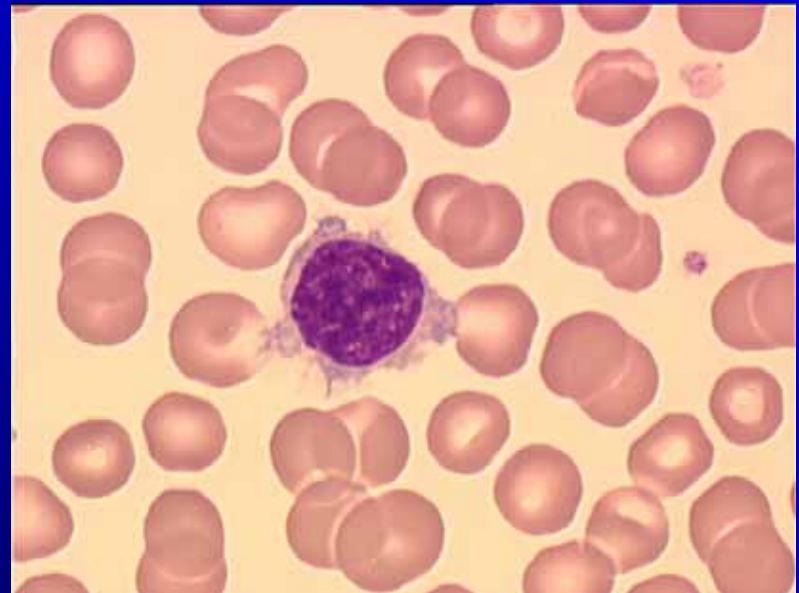
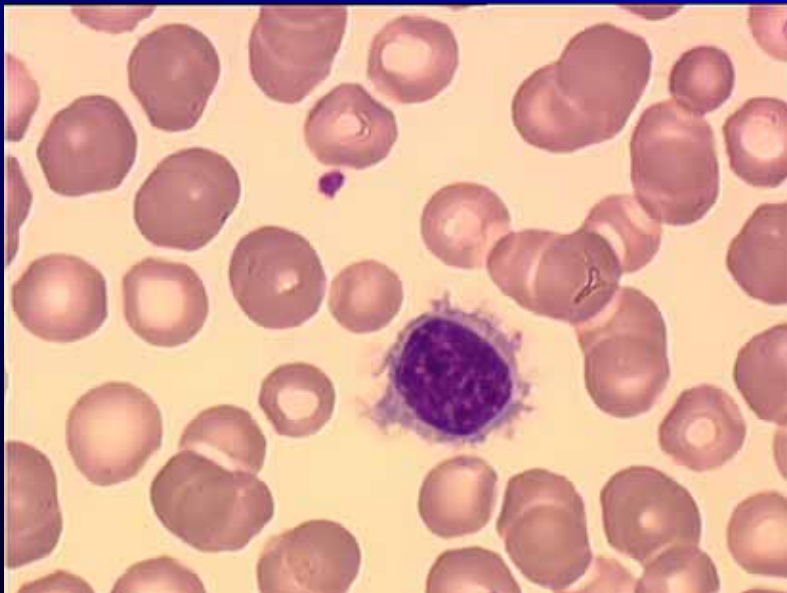
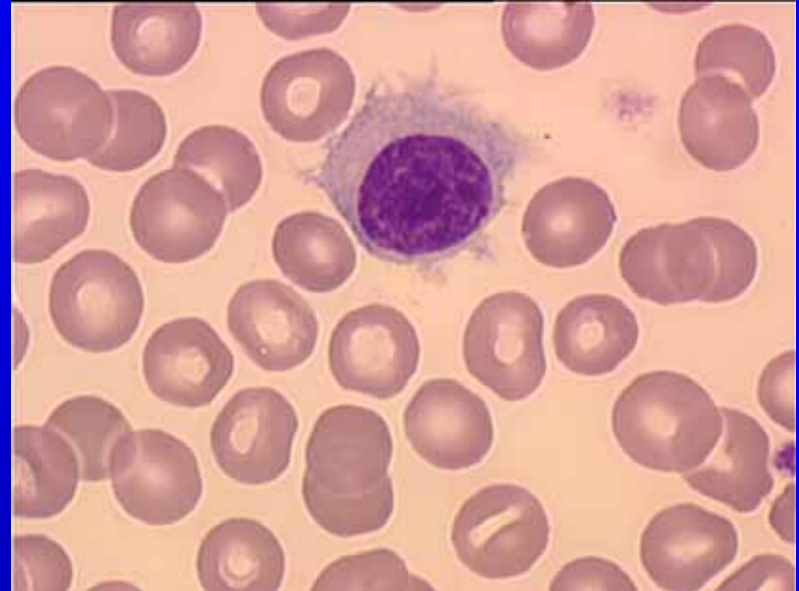
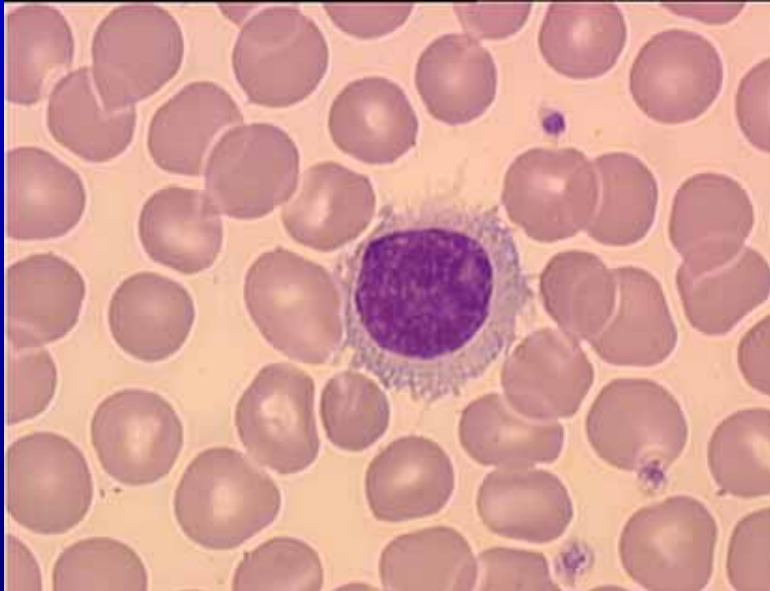
Pla : $397 \times 10^9/l$

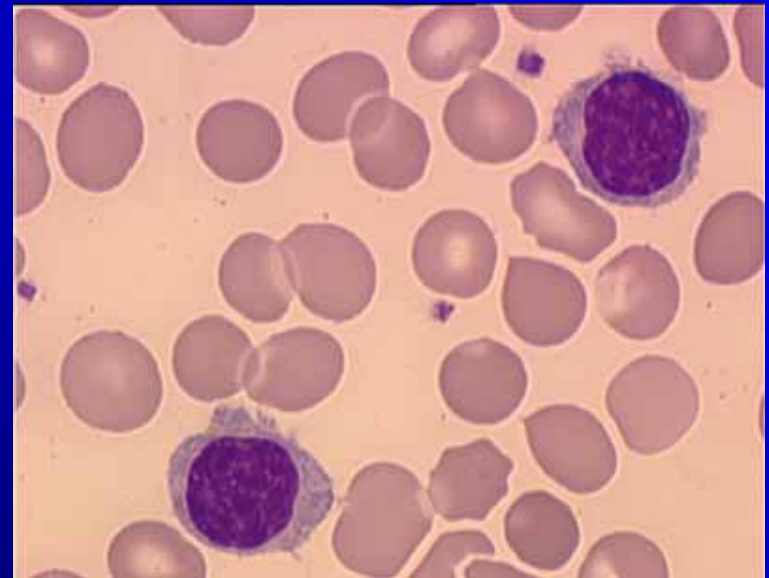
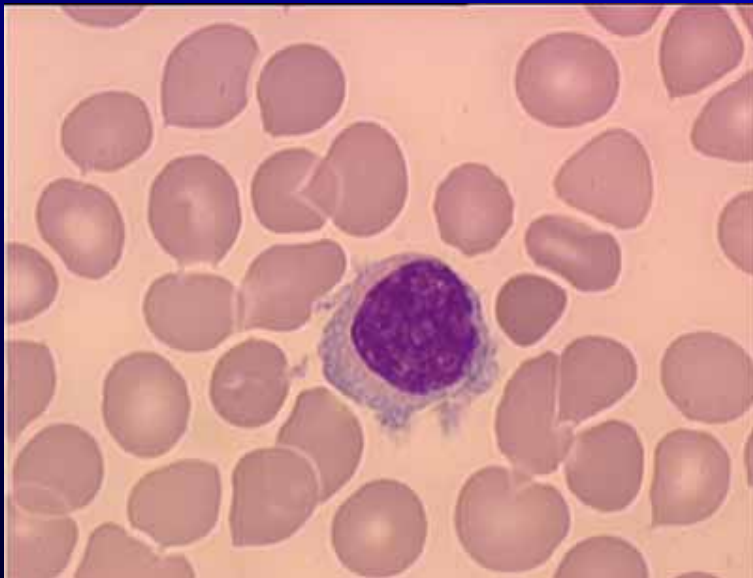
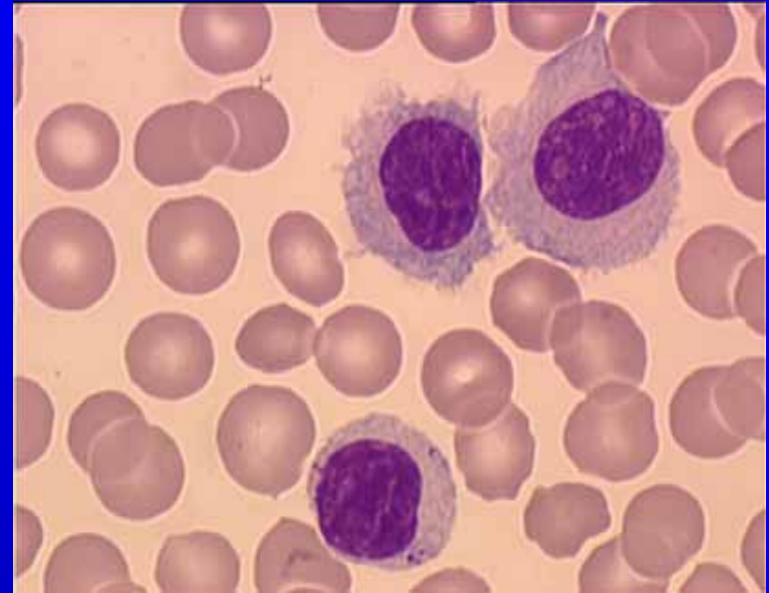
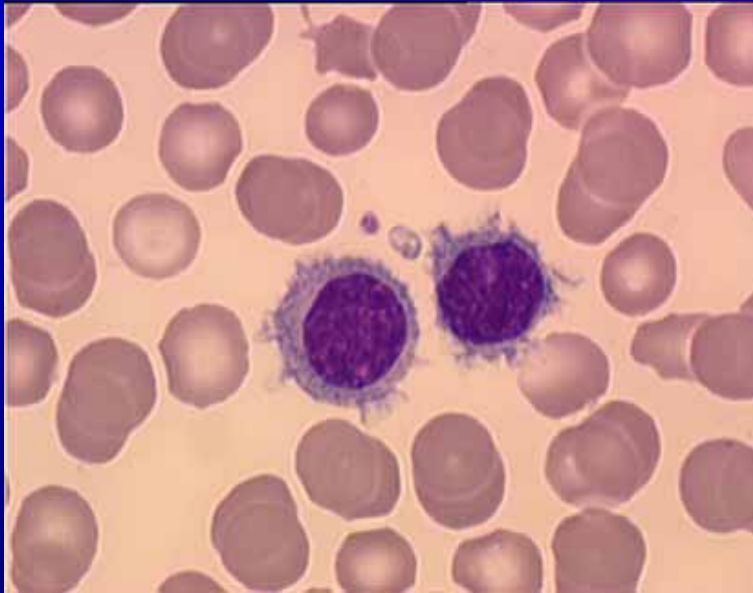
GB : $29,78 \times 10^9/l$

76% PN, 23% Ly soit $6.85 \times 10^9/l$, 1% M

Cas clinique 5







Cas Clinique 5

Présence de lymphocytes villeux : 47% des lymphocytes

IMMUNOPHENOTYPE

70% de lymphocytes B clonaux : C19+, CD20+, CD22+,
FMC7+, CD79b+, Kappa + forte intensité
CD5, CD10, CD23, CD103, CD11c, CD25 négatifs

Score de Matutes = 0

Lymphome splénique à Lymphocytes villeux

SLVL

Description récente (Mélo : 1987)

Entité rare : études épidémiologiques absentes

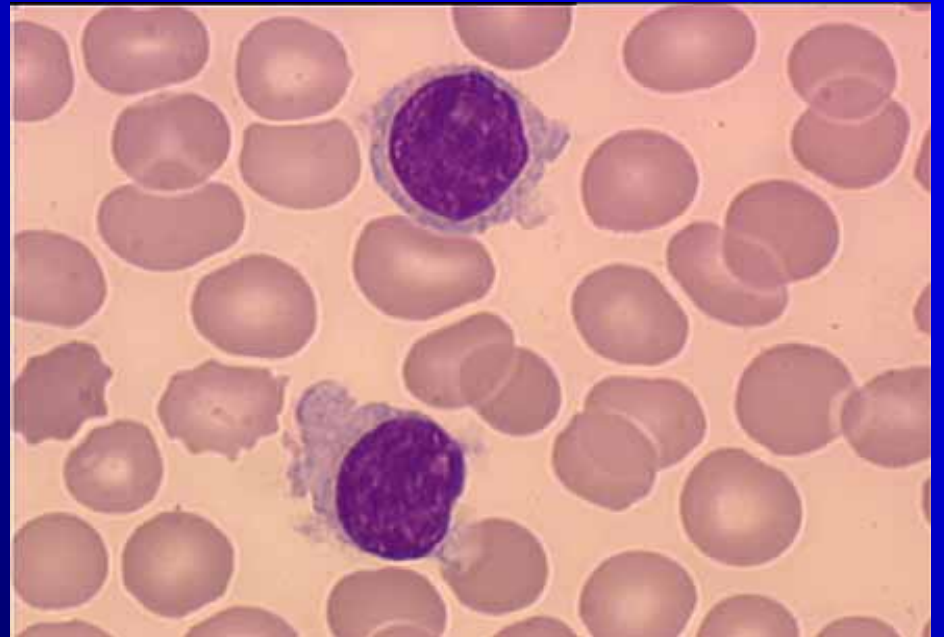
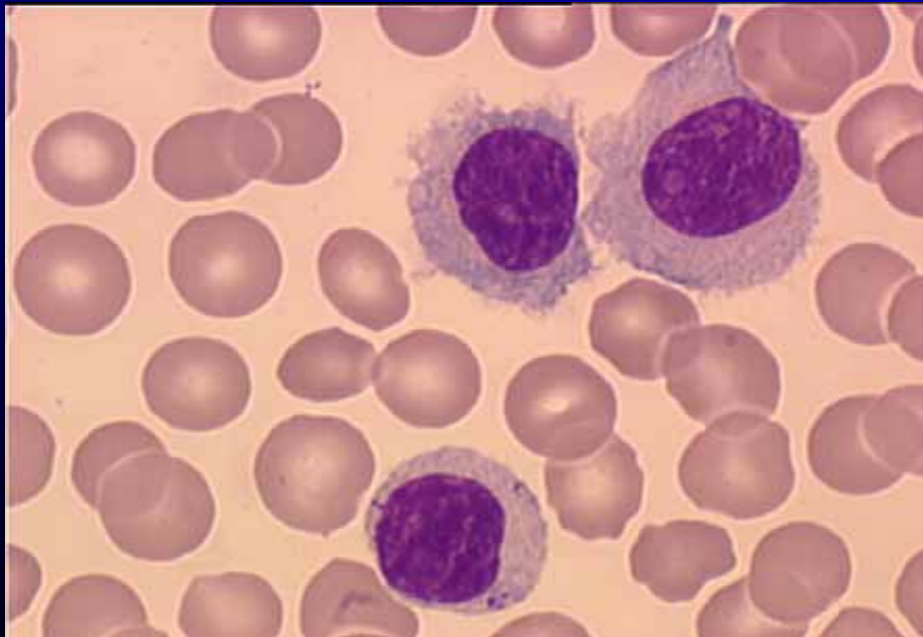
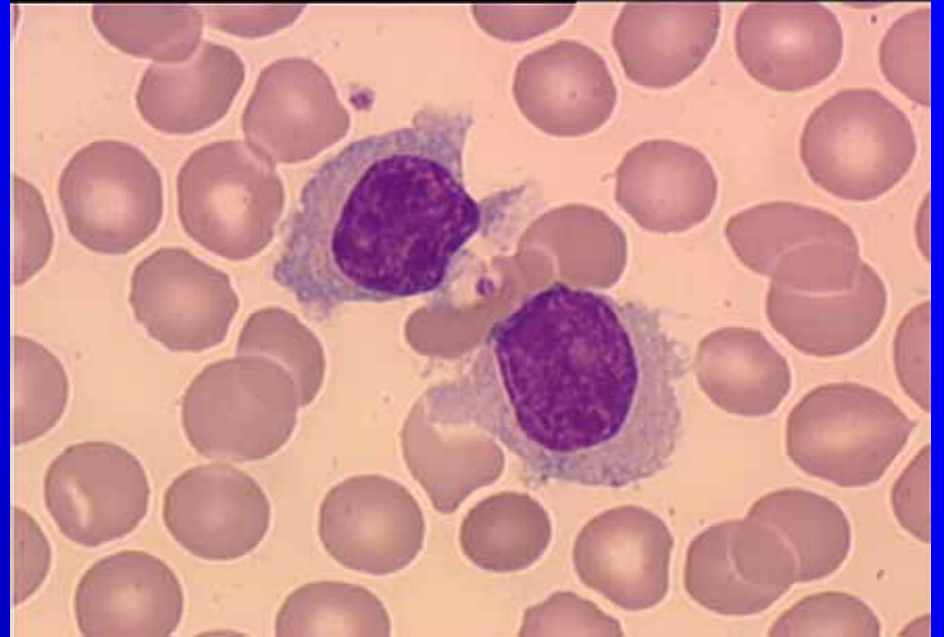
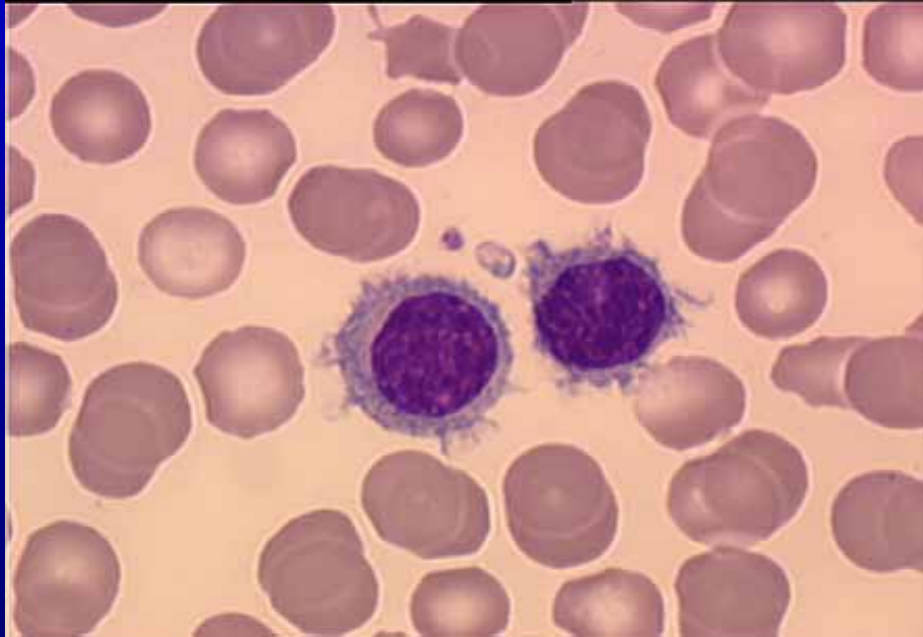
Clinique : splénomégalie inconstante

Définition : critères habituels

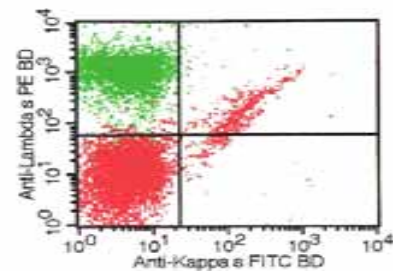
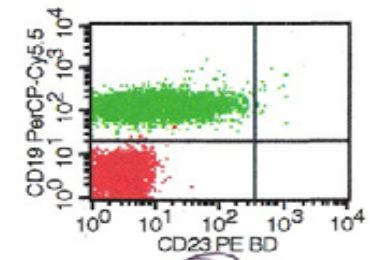
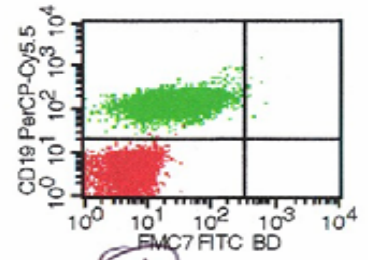
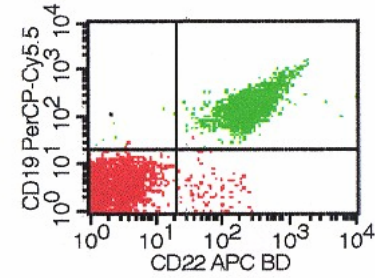
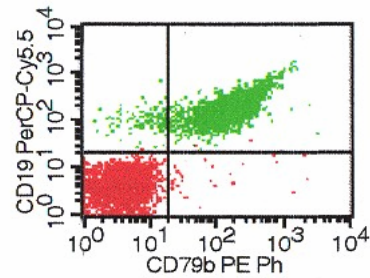
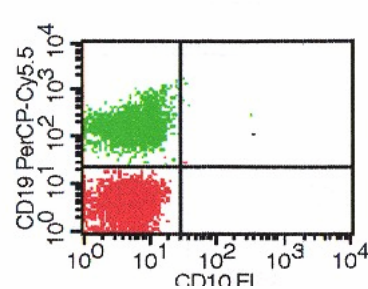
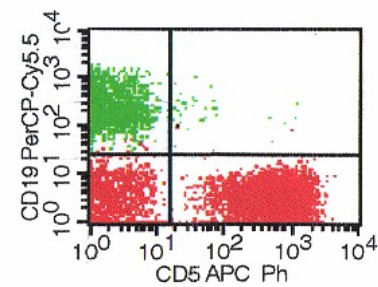
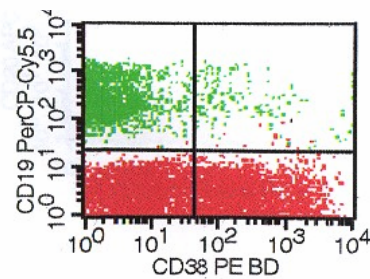
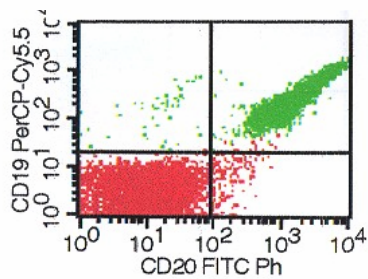
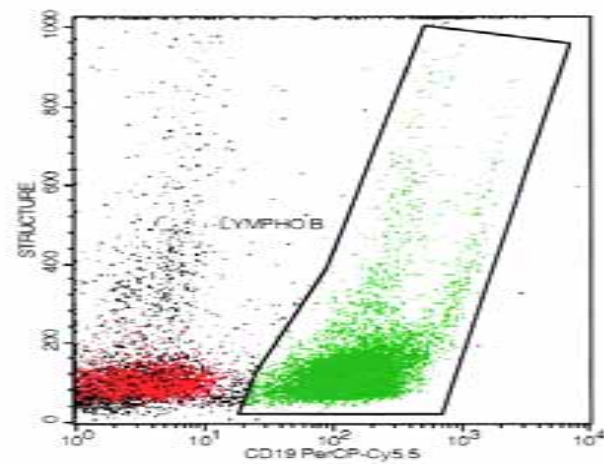
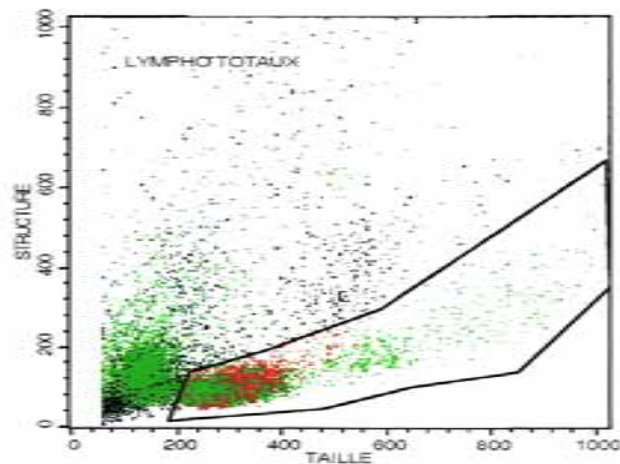
- lymphocytes atypiques > 30%
- villosités bipolaires
- difficultés du diagnostic dans les formes sans lymphocytose.

Expression des molécules membranaires

- prolifération B CD19+
- habituellement CD5- (75%) mais parfois CD5+ (25%)
- CD20+, CD22+, CD79b+, FMC7+,
- DBA.44+ (80%)
- CD38+ (30%)
- CD10-, CD43-, CD123-



SLVL



SLVL

Cytogénétique

- **Délétions en 7q sont les plus fréquentes (20 à 40%)** avec délétions en 7q31 ou 7q32 mais parfois autres régions
- Anomalies du chromosome 3 : environ 17% des cas avec 8 points de cassure entre 3q11 et 3q23
- Rareté de la +12
- t(11)(14)
 - t(11;14)(q31;q32) dans les SLVL CD5+
 - t(11;14)(p11;q32) dans 3 cas de SLVL CD5-
- t(2;11)(p11;q13) avec expression de D1
- t(9;14)(p13;q32) observée dans de rares cas de SLVL
- **Anomalies de p53 dans 19% des cas** de SLVL et de mauvais pronostic

SLVL- mutations

Profil muté dans 5 cas (Zhu,1995)

En réalité deux profils (Algara, 2002)

profil non muté	17 cas	49%
profil muté	18 cas	51%

**non muté : mauvais pronostic, del(7q) souvent présente,
survie à 60 mois = 38%**

muté : meilleur pronostic, survie 60 mois = 86%

SLVL- pronostic

Troussard, BJH,1996,93,731-736

Survie à 5 ans : 78%

Non traité

32

Splénectomie

28

Chimiothérapie

19

Pas de différence entre les trois groupes

Trois facteurs de mauvais pronostic

leucocytes $> 30 \times 10^9/l$

lymphocytes $< 4 \times 10^9/l$

traitement par chimiothérapie

SLVL

SLVL et hépatite C

- arguments cliniques et épidémiologiques
- efficacité IFNS exclusivement si hépatite C
- efficacité d'autres médicaments anti-viraux ?

SLVL sans hépatite C

- abstention thérapeutique
- fludarabine
- splénectomie/irradiation splénique si symptomatique

Cas Clinique 6

Patiente de 30 ans
Consulte pour adénopathies multiples

CLINIQUE

HEMOGRAMME

Hb : 12,9 g/dl - Hte : 40%

GB : $9,6 \times 10^9/l$ dont 62% PN, 2% PE, 1% PB,
33% Ly soit $3,16 \times 10^9/l$, M : 2%

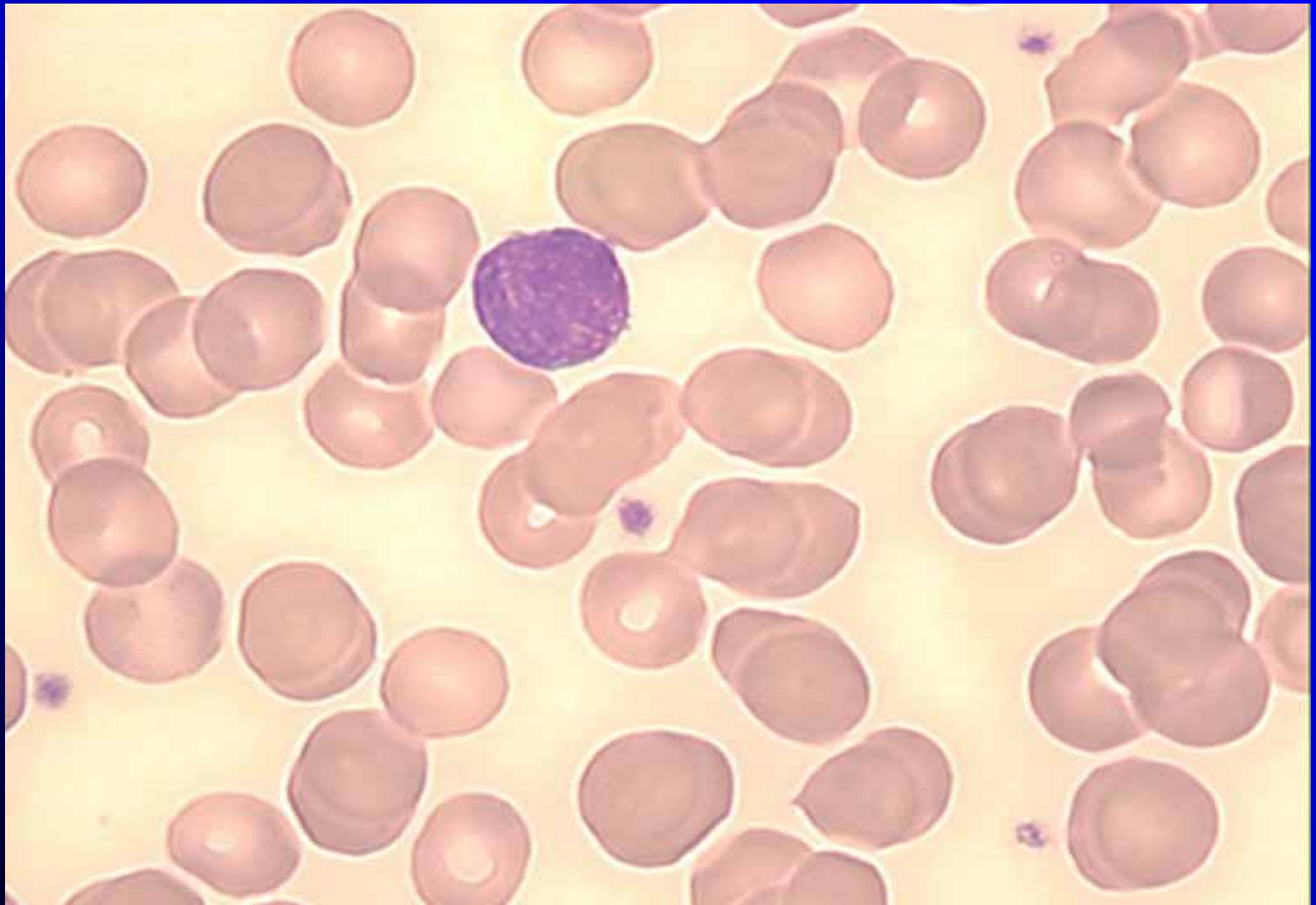
Pla : $270 \times 10^9/l$

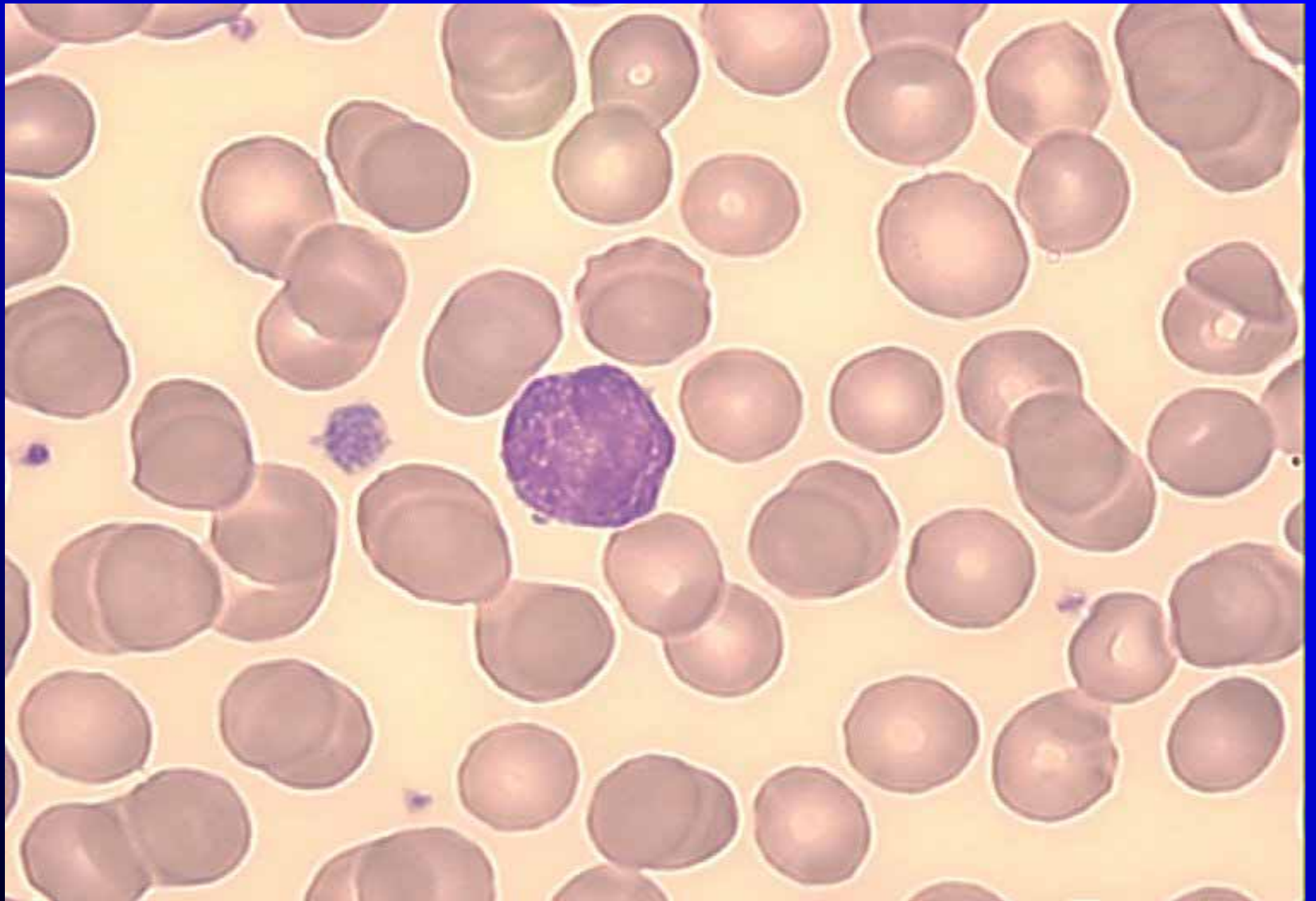
Cas Clinique 6

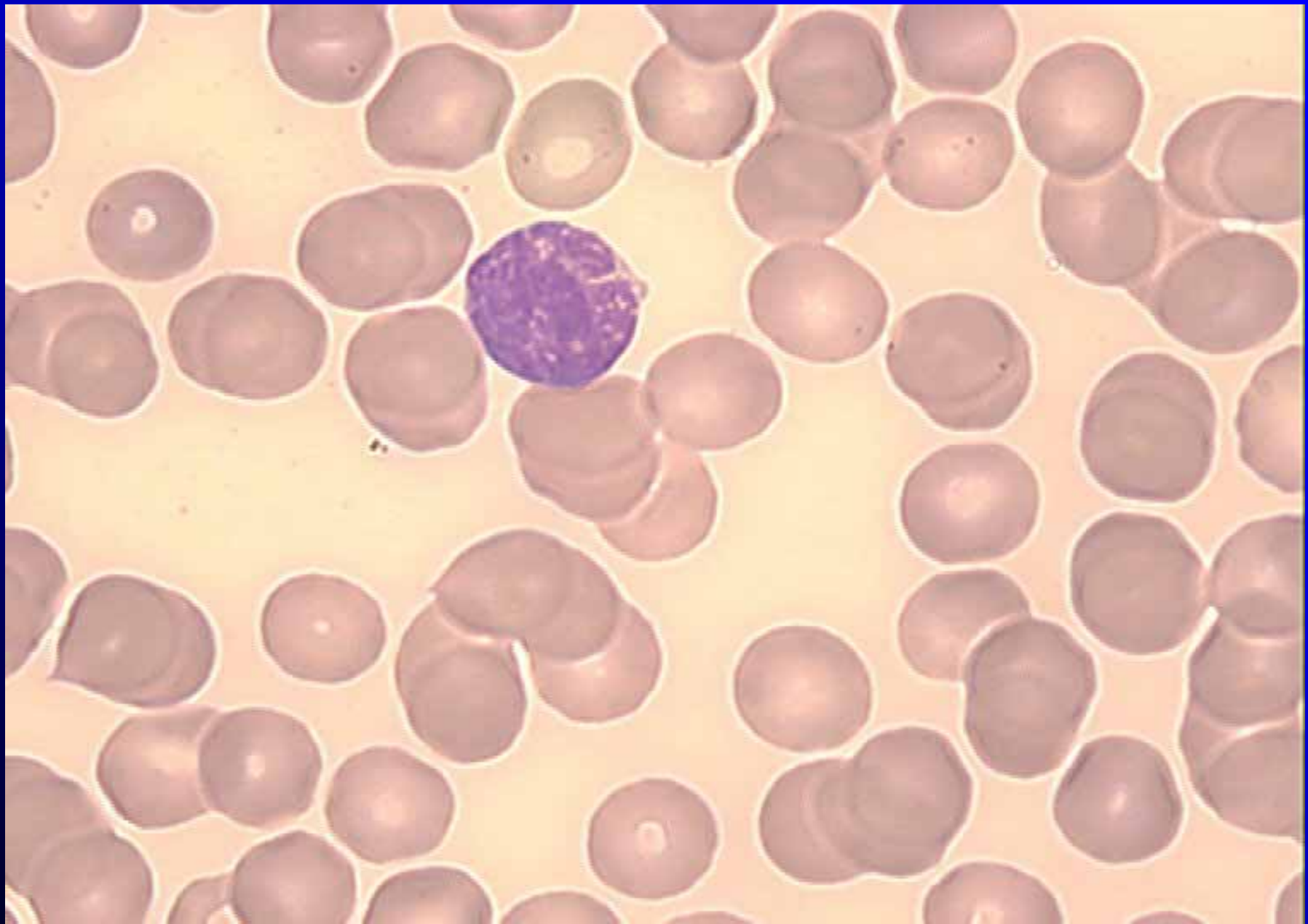
EXAMEN DU FROTTIS SANGUIN

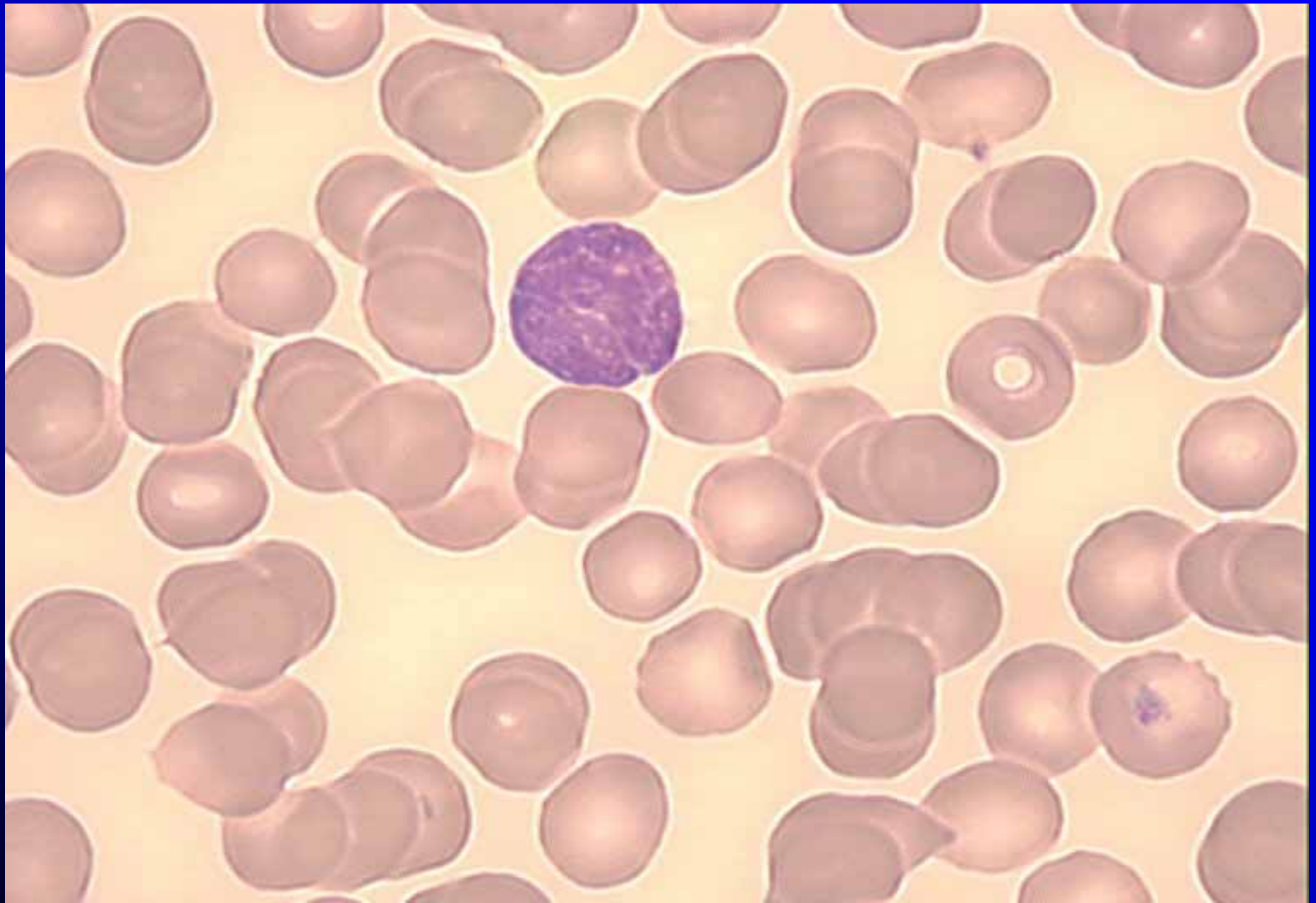
10 % des lymphocytes ont un aspect très anormal :

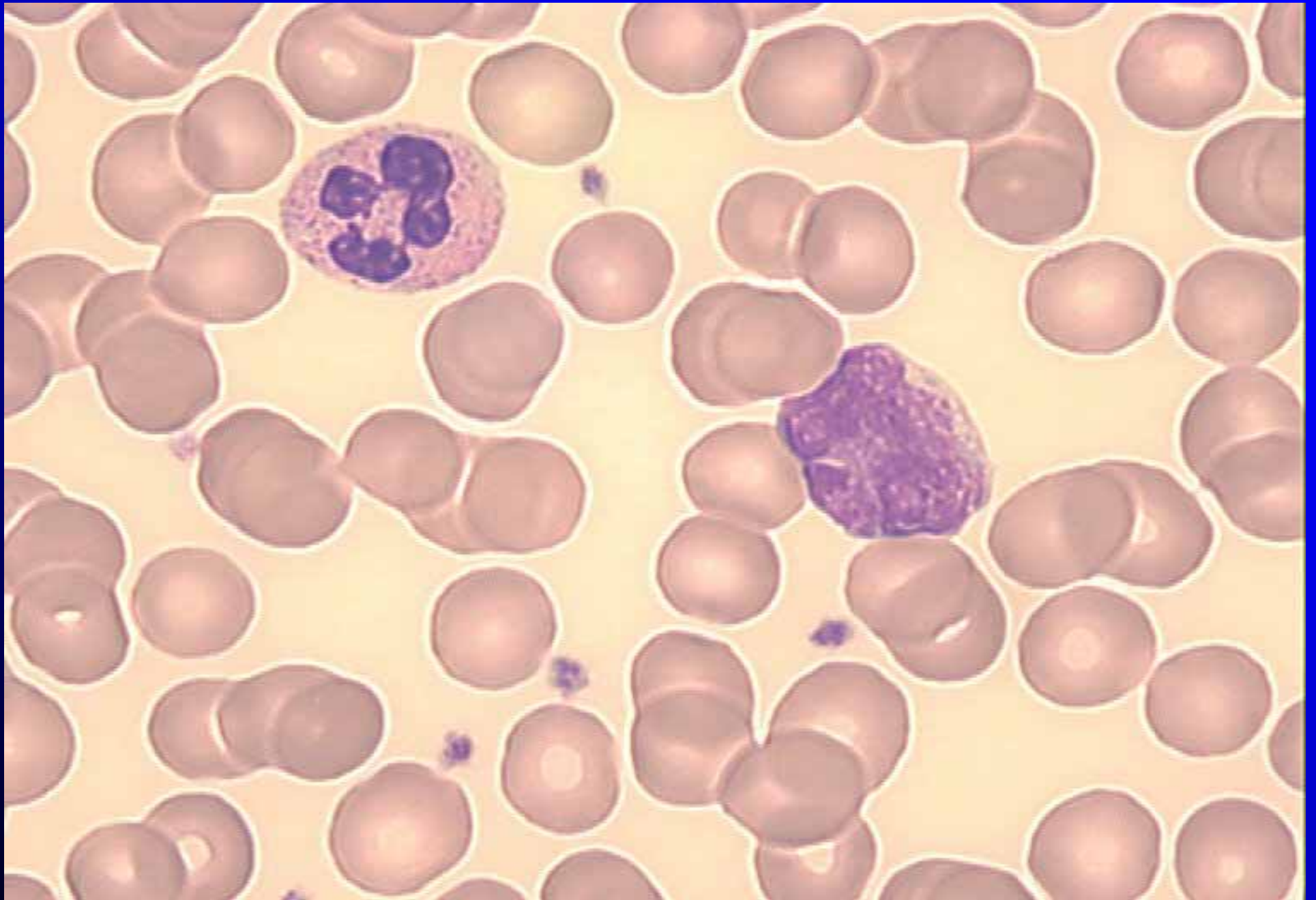
- noyau clivé, encoché, en trèfle
- cytoplasme peu abondant











Lymphome Folliculaire

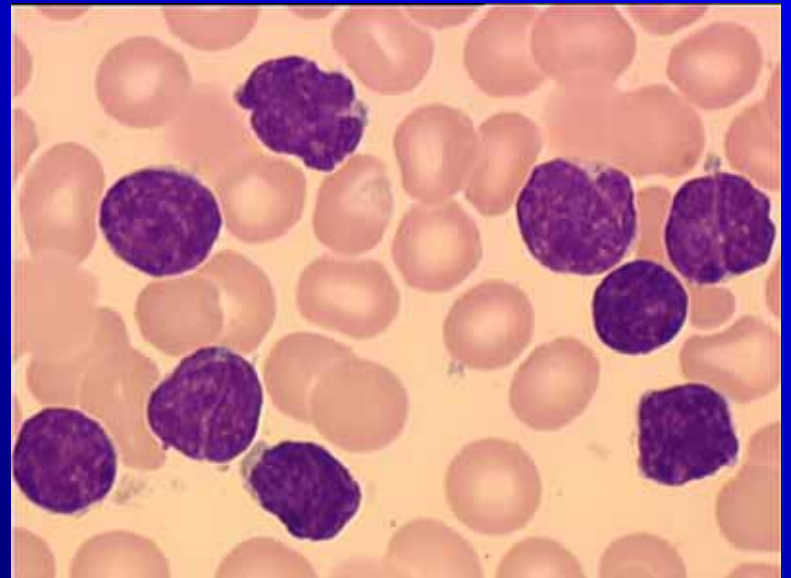
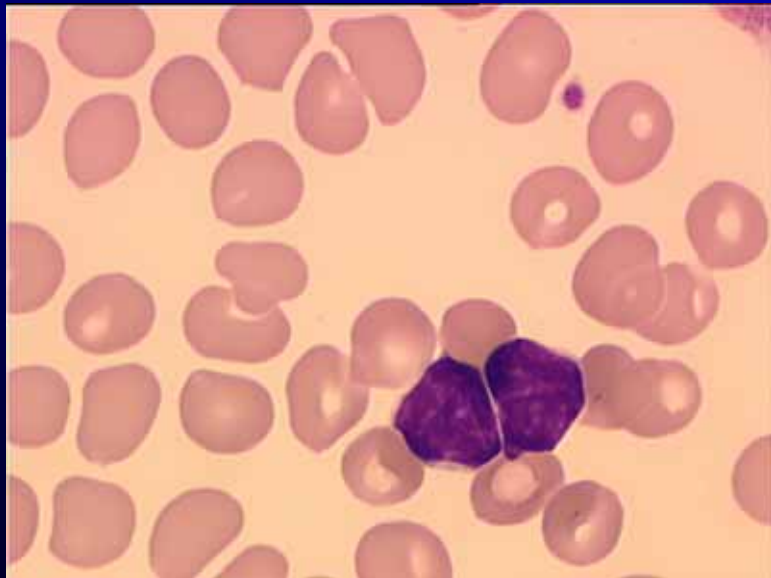
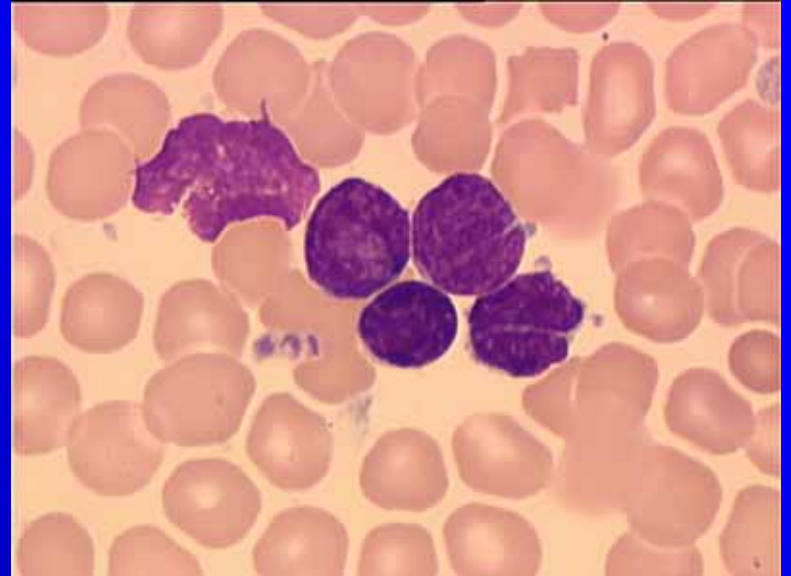
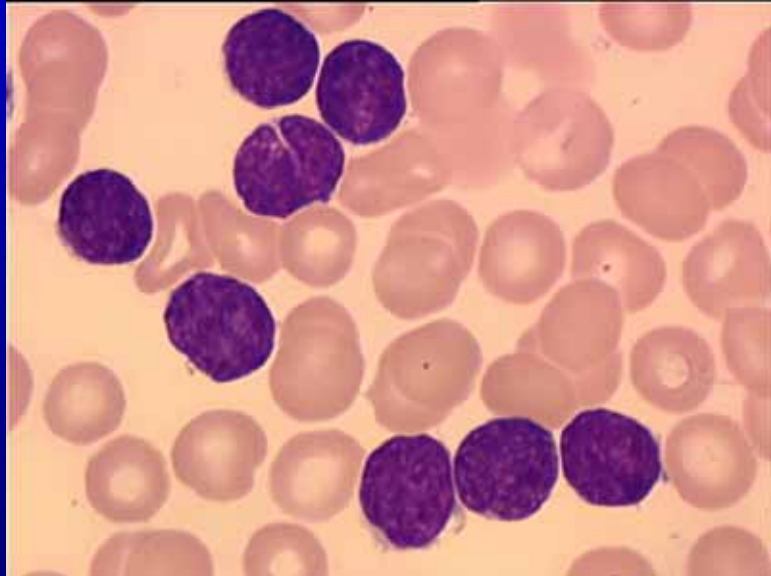
Grade 1 : L folliculaire à petites cellules

Grade 2 : L folliculaire mixte à petites et grandes cellules

Grade 3 : L folliculaire à grandes cellules

1 et 2 : faible malignité

3 : malignité intermédiaire



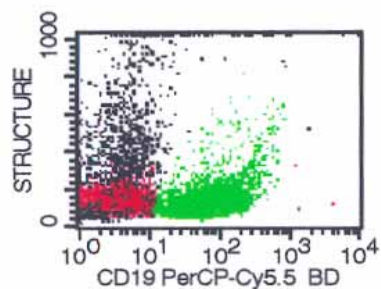
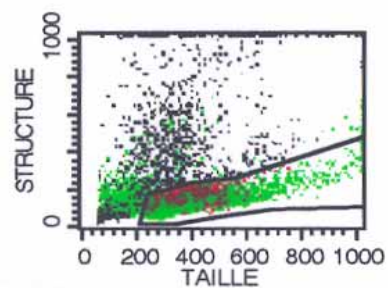
LF - Immunologie

Phase leucémique dans 30 à 40% des cas

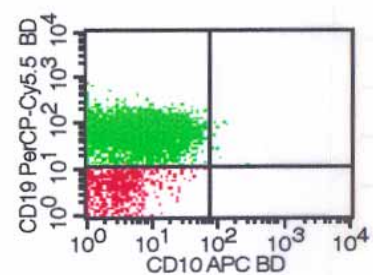
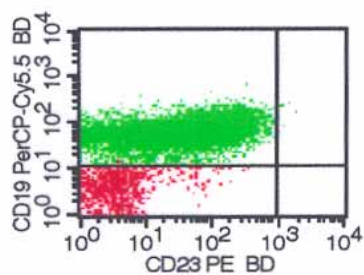
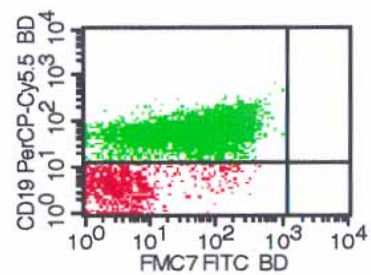
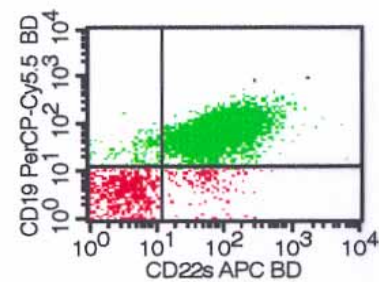
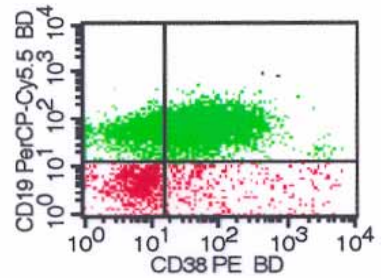
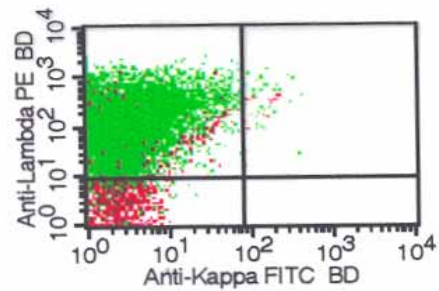
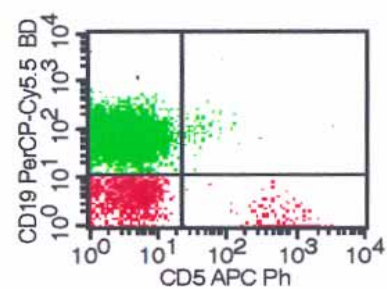
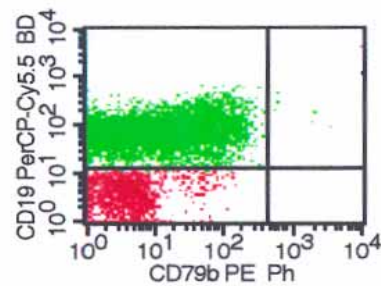
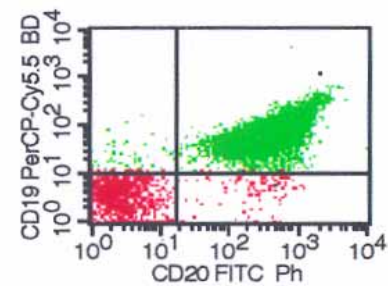
Cellules clivées sans nucléole

Phénotype : CD19+, CD20+, CD24+, CD10+, CD5-, CD23-, slg+

**t(14;18)(q32;q21) : 85% lymphomes folliculaires
20% lymphomes diffus à
grandes cellules
ou équivalents t(2;18)(q11;q21) ou t(18;22)(q21;q11)**



LF



LF / MCL

ZONE DU MANTEAU :

• PHENOTYPE

Igs INTENSE, CD19+, CD20+
CD5+
CD10-, CD23-

CYTOGENETIQUE :

t(11;14)(q13;q32)
BCL1-CCND1-PRAD1

CENTRE GERMINATIF :

• PHENOTYPE

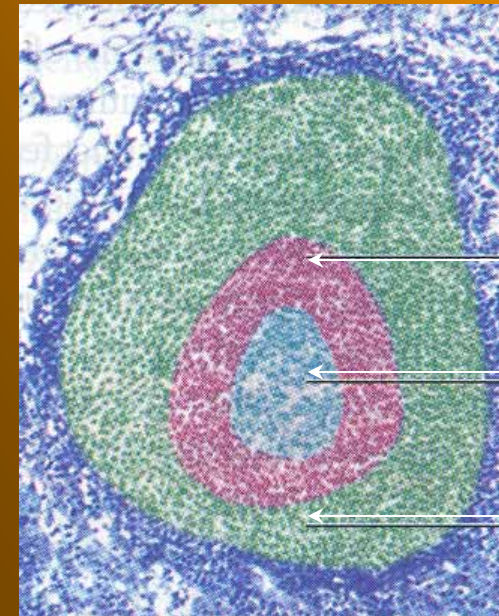
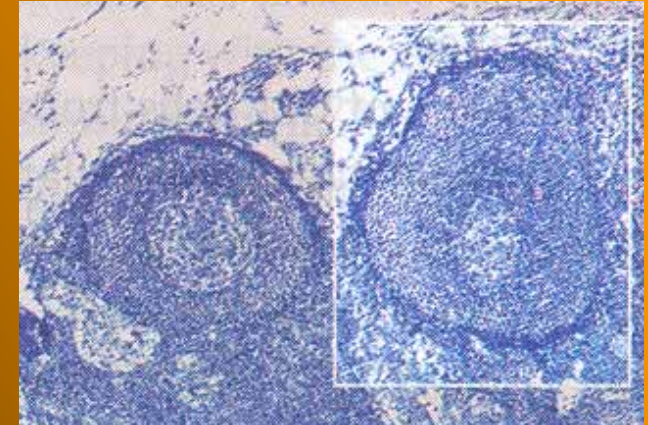
Igs INTENSE, CD19+, CD20+, CD24+
CD10+
CD5-, CD23-

CYTOGENETIQUE :

t(14;18)(q32;q21)
MBCR-Ig H

A

Ganglion



Manteau

Centre
Germinatif

Zone
Marginale

Cas Clinique 6

IMMUNOPHENOTYPE

60% de lymphocytes B clonaux : CD10+, CD19+, CD23+, FMC7+, Lambda + faible

Score de Matutes = 2

**Phase leucémique d'un
Lymphome folliculaire**

Cas Clinique 7

CLINIQUE

Patiente de 62 ans
Volumineuse splénomégalie

HEMOGRAMME

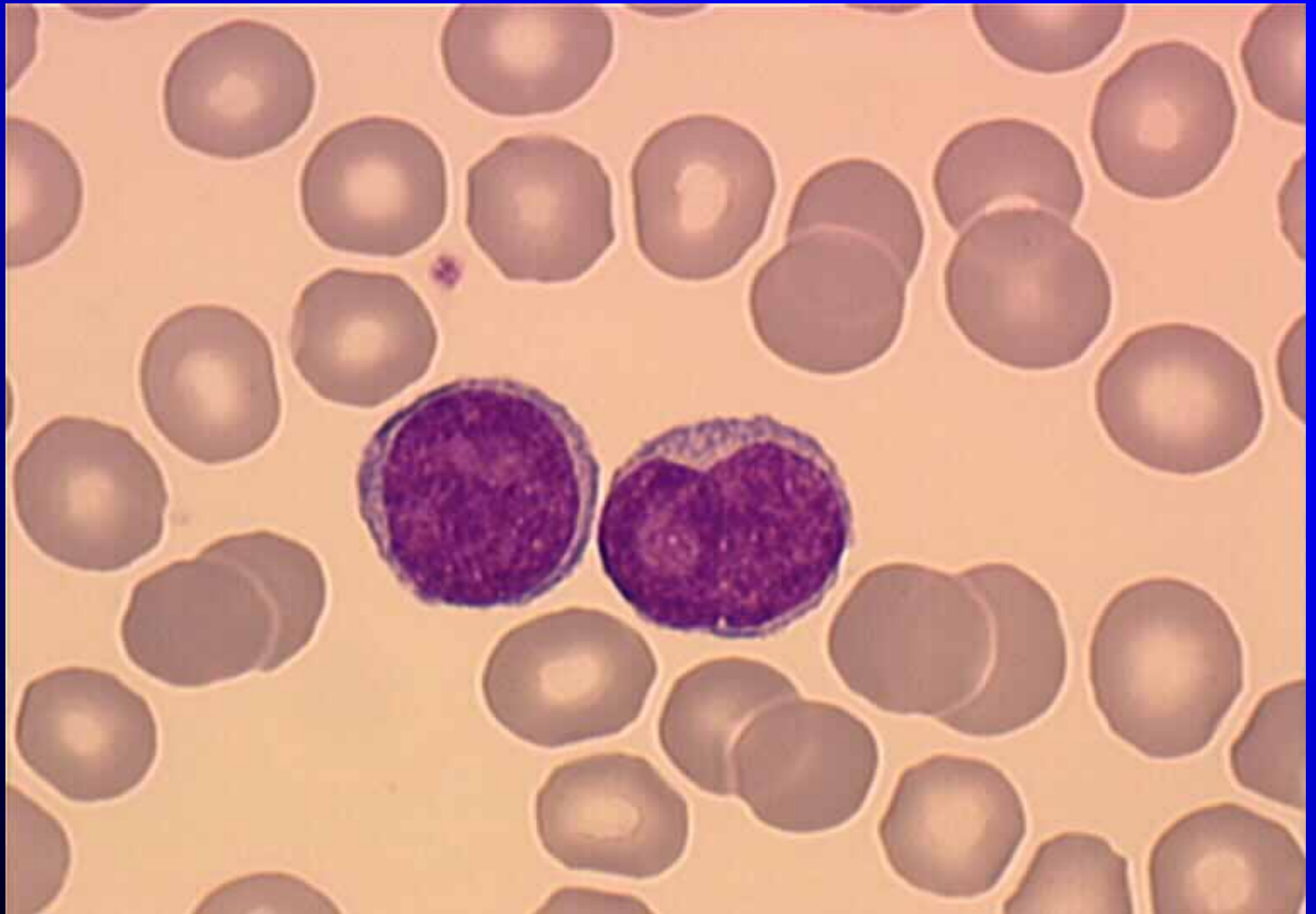
Hb : 12 g/dl

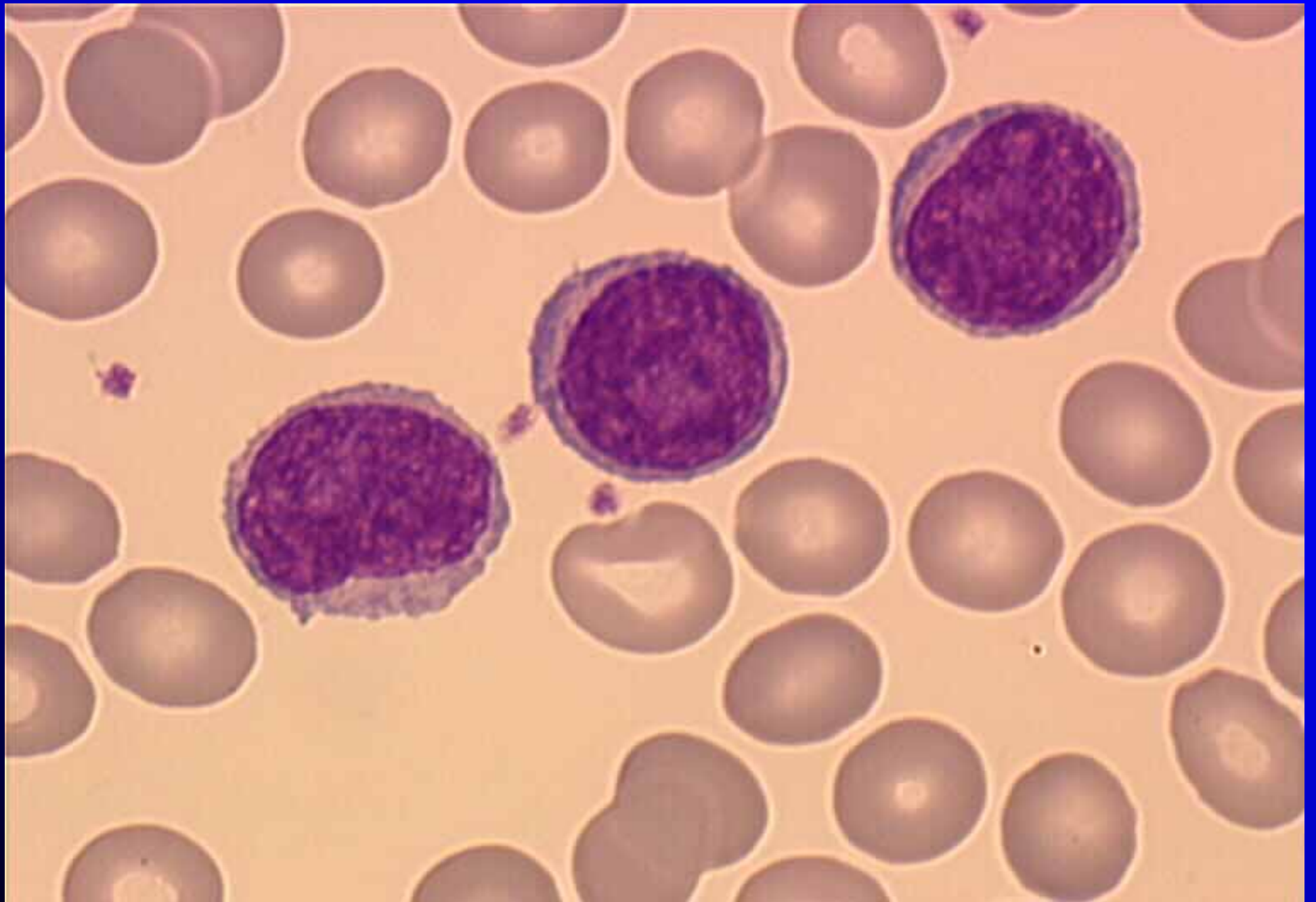
GB : $21,9 \times 10^9/l$ dont PN 19%, Ly 79% soit $17,38 \times 10^9/l$, M 2%

Pla : $131 \times 10^9/l$

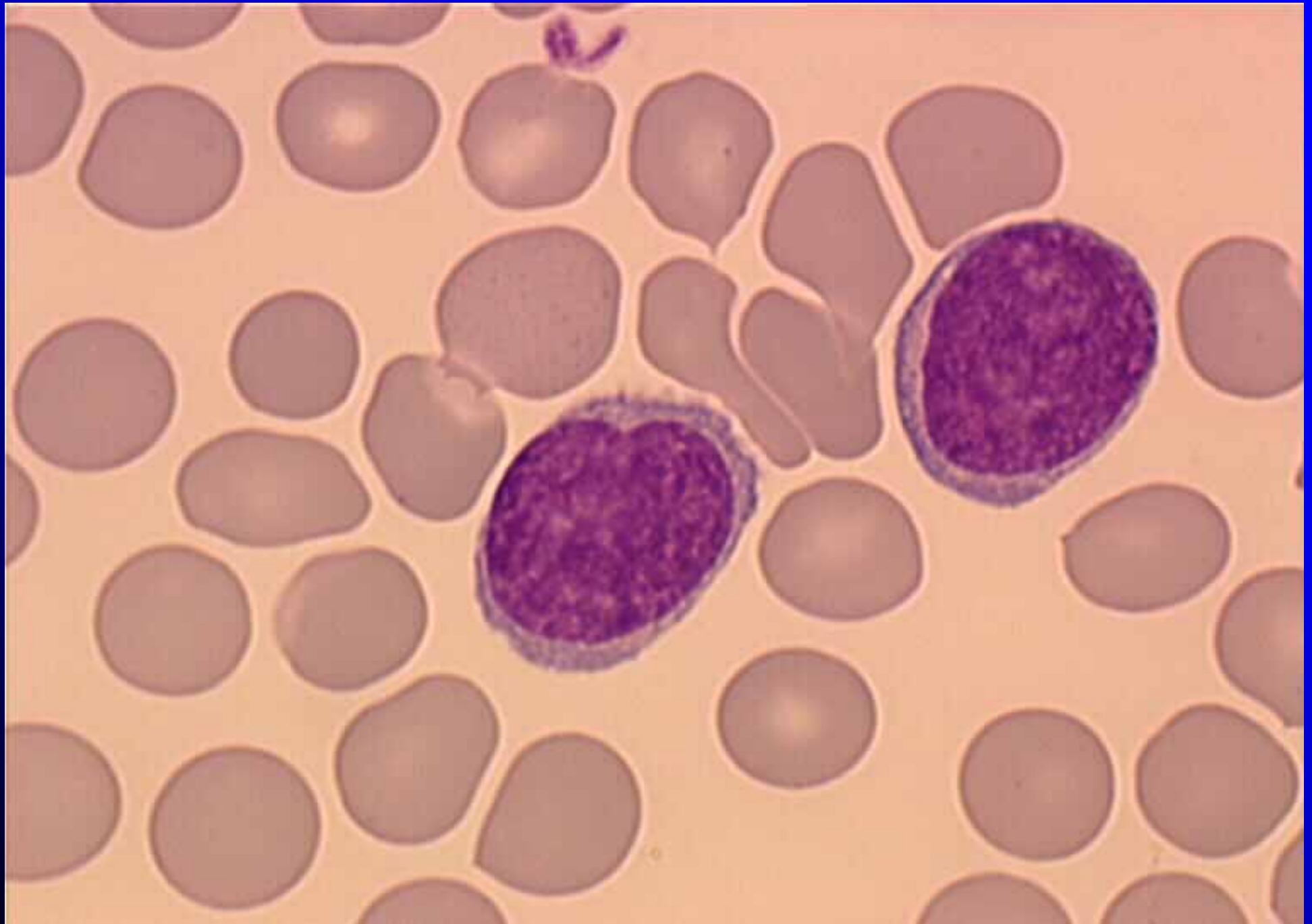


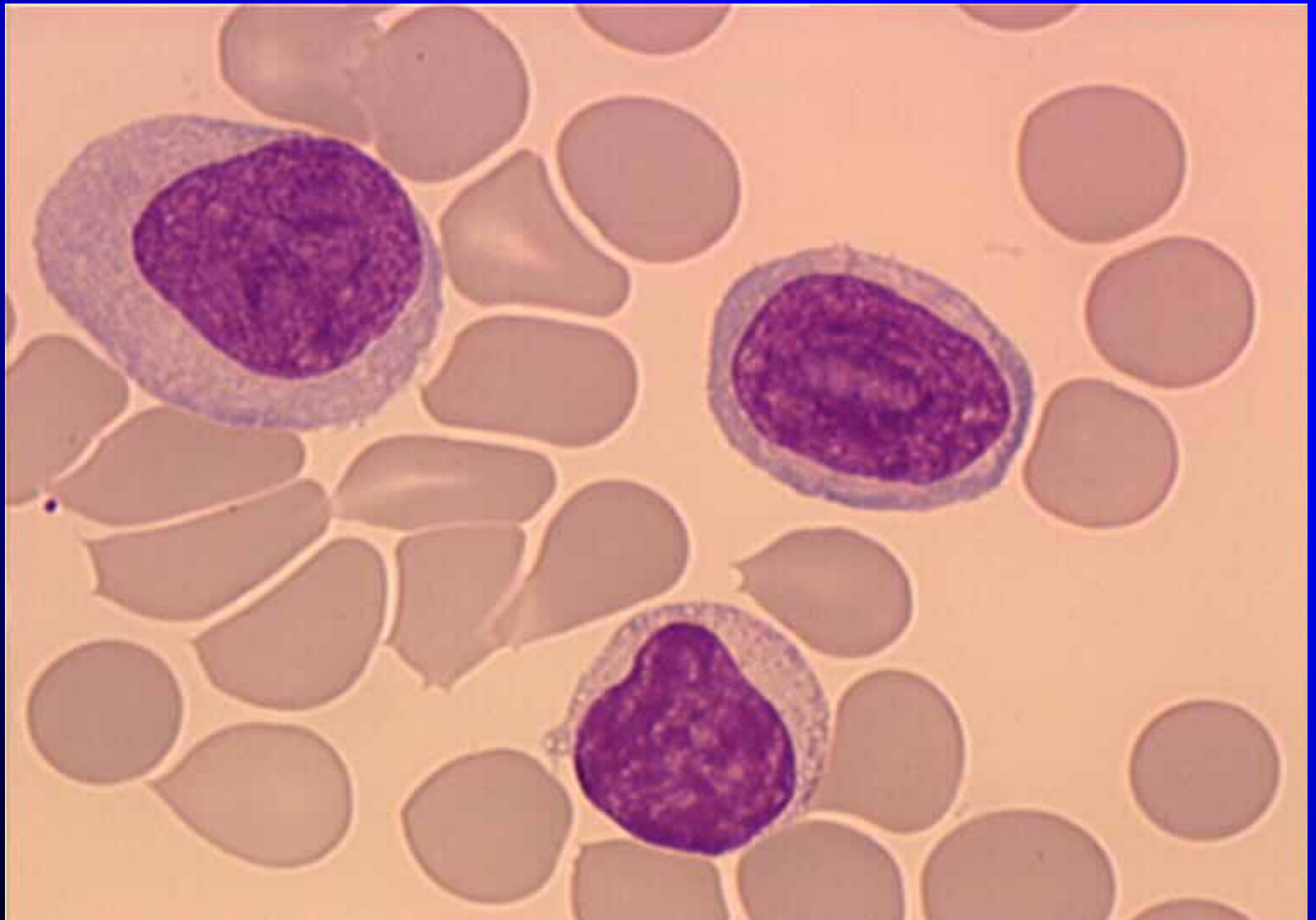
QUE FAIRE ?

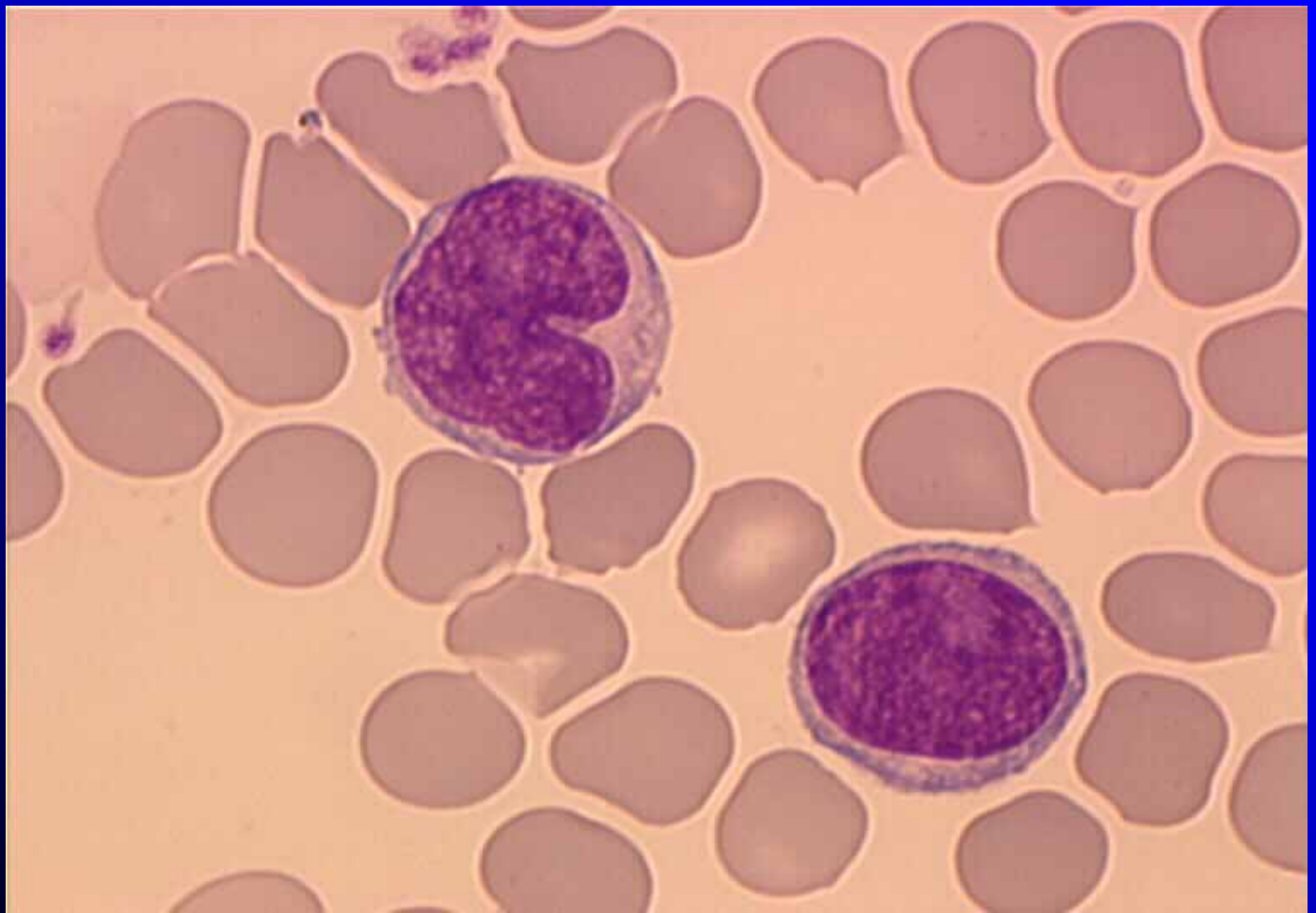


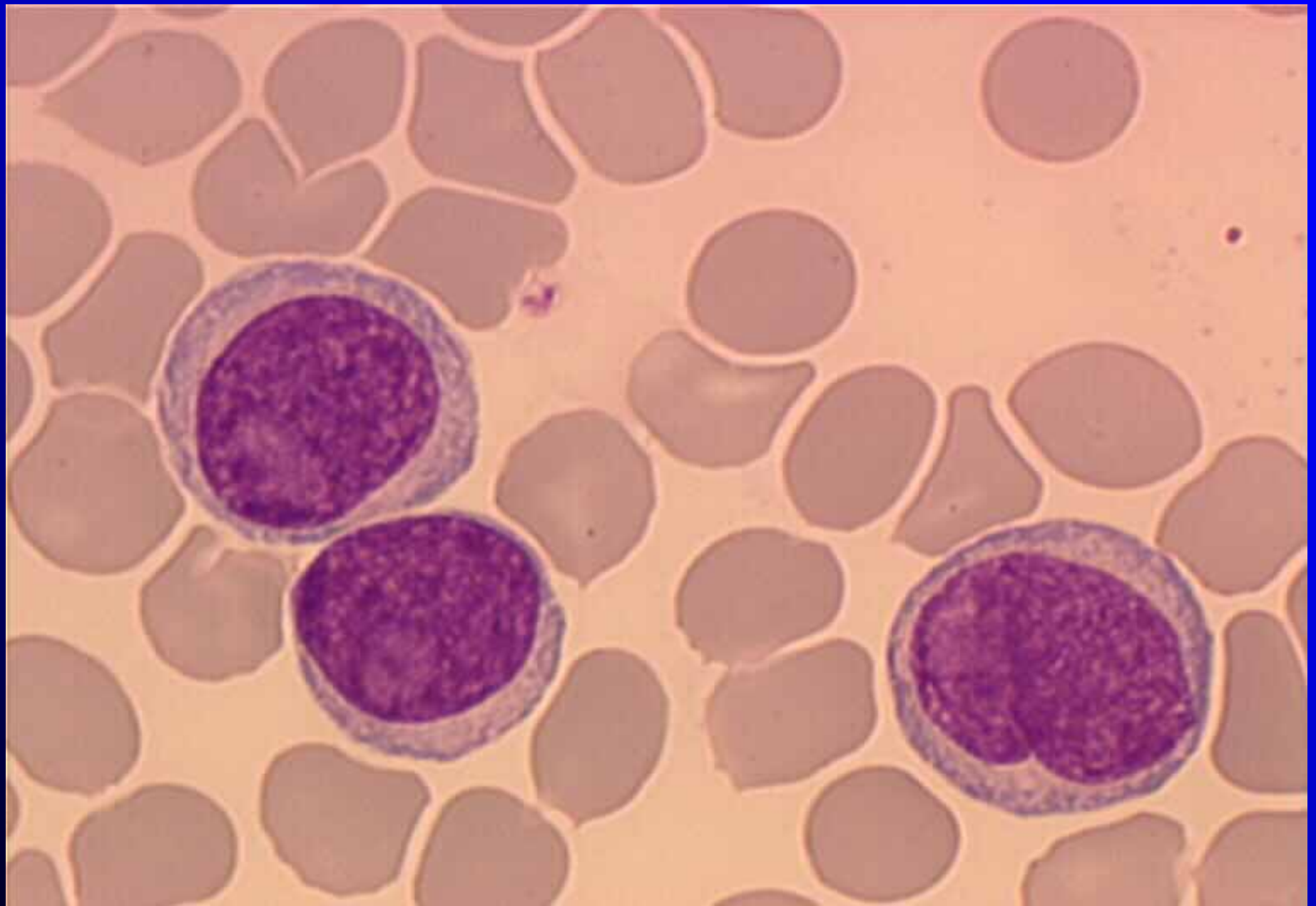


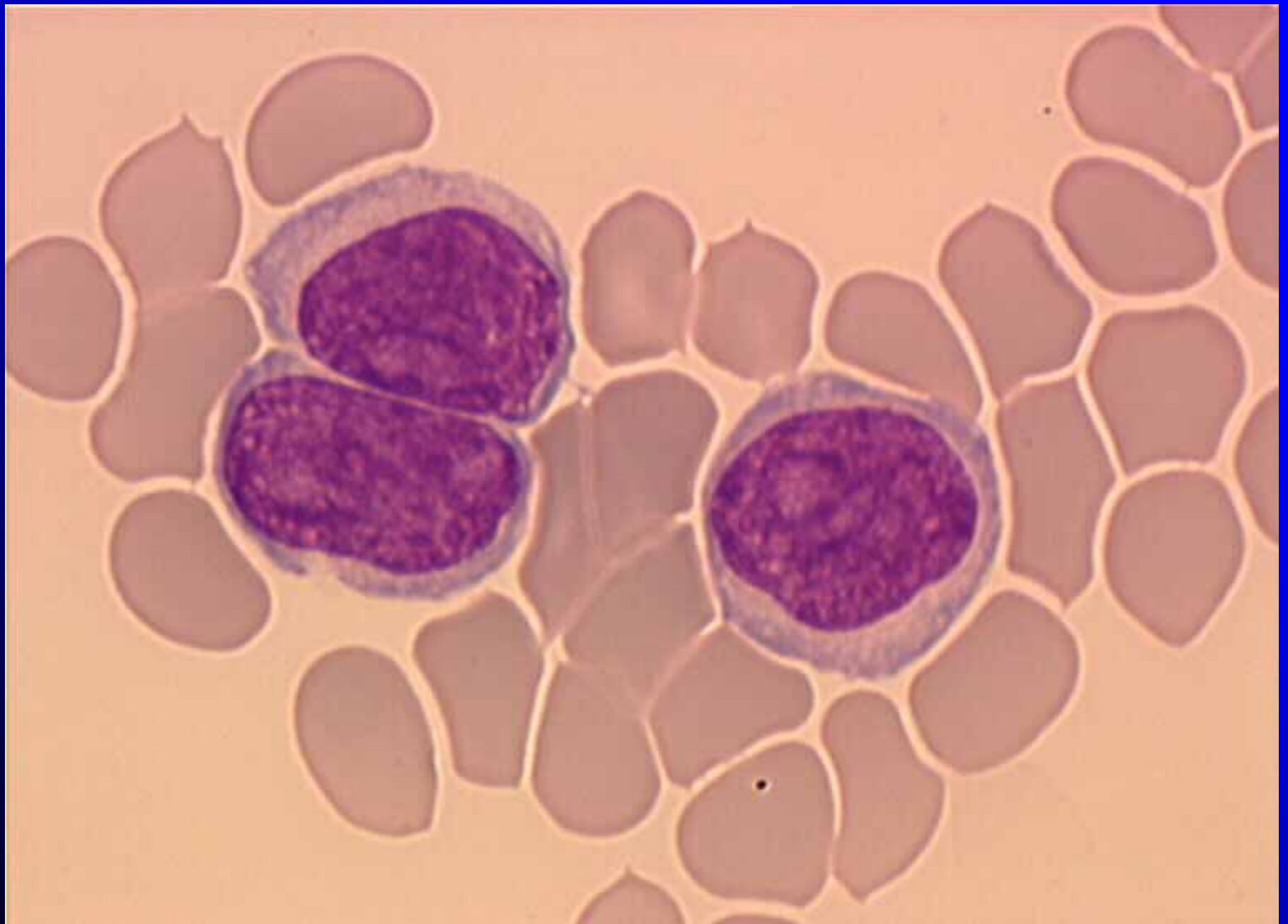












Cas Clinique 7

EXAMEN DU FROTTIS SANGUIN

Hyperlymphocytose à 20G/L constituée de lymphocytes de grande taille à chromatine dense non mottée et avec un noyau régulier et nucléolé

Cas Clinique 7

IMMUNOPHENOTYPE

90% de lymphocytes B clonaux : CD19, CD20, CD22, CD79b,
FMC7, CD38, Kappa de forte intensité
CD5, CD10, CD23 négatifs

Score de Matutes = 0

Leucémie Prolymphocytaire B