

# BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES EN HEMATOLOGIE GENERALE

UN AIDE-MEMOIRE D'HEMATOLOGIE

**Pierre-Michel Schmidt**  
**Pierre Cornu**  
**Anne Angelillo-Scherrer**

*avec la collaboration de :*

Claire Abbal  
Martine Jotterand  
Stéphane Quarroz  
Pieter Canham van Dijken

Version 17.0, 2015

Service d'Hématologie, CHUV - Lausanne  
Universitätsklinik für Hämatologie, Inselspital - Bern

# TABLE DES MATIERES

Première partie : Pathologie érythrocytaire	PAGES
Différentiation des cellules sanguines	10
Intervalles de référence (IR) en hématologie	11
Erythropoïèse	12
Evaluation d'une anémie	13
Réticulocytes	14
Mécanismes des anémies	15 - 17
Classification physiopathologique des anémies	18
Anémie normocytaire normochrome hyporégénérative	19
Anémie de l'insuffisance rénale	20
Erythroblastopénie - Pure Red Cell Aplasia	21
Aplasie médullaire / Etiologie	22
Anémie aplastique	23 - 25
Anémie microcytaire hypochrome	26 - 42
Métabolisme du fer	27
Régulation par l'Hépcidine	28
Cycle du fer	29
Cycle de la transferrine / Régulation de la ferritine, des récepteurs de la transferrine et du DMT 1	30
Anémie par carence en fer	31 - 34
Pertes physiologiques / Biodisponibilité du fer	31
Stades de développement d'une carence en fer / Fer sérique, transferrine et ferritine	32
Etiologie d'une carence en fer	33
Traitement de l'anémie ferriprive	34
Anémie inflammatoire	35
Anémie par défaut d'utilisation du fer / Anémie sidéroblastique	36
Surcharge en fer ( Hémosidérose ) / Hémochromatose	37
Structure de l'hémoglobine / Interaction O <sub>2</sub> et 2,3-DPG	38
Synthèse de l'hème / Synthèse de la globine	39 - 40
Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène	41
Dégradation de l'hémoglobine	42
Anémie macrocytaire normochrome hyporégénérative	43 - 56
Anémie macrocytaire mégaloblastique / Physiopathologie	44
Structure chimique et caractères généraux de la vitamine B <sub>12</sub> et des folates	45 - 46
Absorption de la vitamine B <sub>12</sub>	47

# TABLE DES MATIERES (2)

## PAGES

LDH et anémie	48
Conséquences d'une anomalie de synthèse de l'ADN / Test de Schilling	49
Erythropoïèse normale ou mégaloblastique	50
Causes d'une carence en vitamine B <sub>12</sub>	51
Anémie pernicieuse (anémie de Biermer)	52 - 54
Causes d'une carence en folates	55
Attitude en présence d'une anémie macrocytaire	56
Anémie normocytaire normochrome régénérative	57 - 88
Hémorragie aiguë	57 - 58
Anémie hémolytique / Généralités	59 - 60
Anémie hémolytique par anomalie corpusculaire	61 - 82
Glycolyse érythrocytaire	62 - 63
Enzymopathie érythrocytaire	64 - 66
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase	65 - 66
Structure de la membrane érythrocytaire	67
Anomalie de la membrane érythrocytaire	68 - 73
Sphérocytose héréditaire autosomique dominante	69 - 70
Hémoglobinurie paroxystique nocturne (PNH)	71 - 73
Anomalies génétiques de l'hémoglobine / Hémoglobinopathies	74 - 75
Syndromes thalassémiques	76 - 79
α-Thalassémie / β-Thalassémie	77 - 78
Conséquences cliniques des thalassémies	79
Anomalies structurales de l'hémoglobine / Drépanocytose	80 - 81
Anomalies génétiques combinées de l'hémoglobine	82
Anémie hémolytique par anomalie extracorporelle	83 - 88
Anémie hémolytique immune	83
Anémie hémolytique toxique	84 - 85
Anémie hémolytique d'origine infectieuse	86
Anémie hémolytique d'origine mécanique	87 - 88
Purpura thrombotique thrombopénique (TTP / Syndrome hémolytique urémique (HUS)	87
Microangiopathie thrombotique / Algorithme diagnostique	88

## Deuxième partie : Pathologie leucocytaire

Répartition leucocytaire	90
Cinétique de la granulopoïèse	91
Etiologie d'une leucocytose neutrophile / Signes toxiques des neutrophiles	92 - 93

# TABLE DES MATIERES (3)

	PAGES
Myélémie / Erythroblastomyélémie	94
Neutropénie	95 - 97
Anomalies morphologiques héréditaires des neutrophiles	98
Eosinophiles	99
Basophiles / Mastocytes	100
Monocytes / Macrophages	101 - 102
Lymphocytes	103 - 114
Organes lymphoïdes / Lymphocytes B et T dans la moelle et dans le sang périphérique	103
Lymphocytes B	104
Étapes de maturation du lymphocyte B dans les organes lymphoïdes secondaires	105
Lymphocytes T / Sélection thymique	106
Marqueurs de différenciation lymphocytaire B et T	107
Lymphocytes NK (Natural Killers)	108
Lymphocytes / Réponse immune	109 - 112
Lymphocytose / Lymphopénie / Plasmocytose / Syndrome mononucléosique	113 - 114
Tumeurs des tissus hématopoïétiques	115 - 203
Classification OMS 2008	115 - 117
Néoplasies myéloïdes	118 - 160
Néoplasies myéloprolifératives / Syndromes myéloprolifératifs (SMP)	119 - 135
Polycythemia Vera	120 - 121
Diagnostic différentiel d'une érythrocytose	122 - 124
Leucémie myéloïde chronique	125 - 127
Thrombocytémie essentielle	128 - 130
Diagnostic différentiel d'une thrombocytose	131
Myélofibrose primaire	132 - 133
Leucémie chronique à neutrophiles / Leucémie chronique à éosinophiles, NOS	134
Mastocytoses	135
Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes avec éosinophilie et anomalies de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> ou <i>FGFR1</i>	136
Syndromes myélodysplasiques (SMD)	137 - 146
Caractères généraux / Myélodysplasie	137 - 138
Signes morphologiques de myélodysplasie	139
Classification des SMD / Aspects du sang périphérique et de la moelle osseuse	140
Diagnostic différentiel d'un SMD et d'une leucémie aiguë myéloïde / Anomalies constatées lors des SMD	141
Scores pronostiques IPSS / IPSS révisé (IPSS-R)	142 - 143
Autres facteurs pronostiques des SMD	144
Complications / Evolution / Survie	145
Traitement des SMD	146



# TABLE DES MATIERES (4)

	PAGES
Néoplasies myélodysplasiques / myéloprolifératives / Leucémie myélomonocytaire chronique	147
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	148 - 160
Epidémiologie	148
Présentation clinique	149
Aspects de la moelle osseuse et du sang périphérique	150
Classification OMS 2008	151 - 154
Facteurs pronostiques des LAM	155
Indice de performance de Karnofsky	156
Principes thérapeutiques	157
Chimiothérapie des LAM	158
Cinétique des cellules leucémiques sous l'effet des traitements	159
Grefe de moelle allogénique	160
Néoplasies lymphoïdes	161 - 203
Généralités	161 - 166
Classification simplifiée OMS 2008	161
Démonstration de monoclonalité	162
Etat clinique / critères d'activité de l'ECOG / Facteurs pronostiques / Facteurs prédictifs	162
Bilan d'extension (classification D'Ann Arbor)	163
Bilan initial / Scores IPI et aalPI	164
Traitement des néoplasies lymphoïdes	165
Différenciation des lymphocytes B / Relation avec les principales néoplasies lymphoïdes	166
Néoplasies lymphoïdes à partir de précurseurs des cellules B ou T	167 - 172
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques	167
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques B, NOS	168
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques B avec anomalies génétiques récurrentes	169
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques T	170
Marqueurs immunologiques des LAL-B et des LAL-T	171
Traitement des leucémies / lymphomes lymphoblastiques	172
Néoplasies lymphoïdes à cellules B matures	173 - 194
Fréquence relative des leucémies / lymphomes à cellules B matures	173
Lymphome diffus à grandes cellules B, NOS	174
Leucémie lymphoïde chronique	175 - 179
Définition / Symptômes et signes cliniques / Hémogramme	175
Classifications de Rai et de Binet	176
Complications et évolution / Diagnostic différentiel	177
Facteurs pronostiques	178
Traitement de la leucémie lymphoïde chronique	179

# TABLE DES MATIERES (5)

	PAGES
Lymphome folliculaire	180
Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström	181
Lymphome splénique B de la zone marginale	182
Lymphome / leucémie splénique B, non classable	182
Lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules	182
Variante de la leucémie à tricholeucocytes ("variante prolymphocytaire")	182
Lymphome du manteau	183
Leucémie à tricholeucocytes / Hairy Cell Leukemia	184
Leucémie prolymphocytaire B	184
Lymphome de Burkitt	185
Leucémie aiguë lymphoblastique type Burkitt	185
Néoplasies plasmocytaires	186 - 193
Définition / Classification OMS 2008 / Maladies des chaînes lourdes	186
Bilan diagnostique / Types et fréquence des paraprotéines	187
Dosages des chaînes légères libres sériques (CLLS)	188
Diagnostic différentiel / Evolution	189
Facteurs pronostiques / Stades selon Durie et Salmon	190
Facteurs pronostiques / ISS et impact du rapport $\kappa / \lambda$ sur la survie / Complications	191
Traitement	192
Algorithme thérapeutique en fonction du risque pronostique	193
Apport des marqueurs immunologiques, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire	194
Néoplasies lymphoïdes à cellules T et NK matures	195 - 199
Fréquence relative des leucémies / lymphomes T et NK matures	195
Lymphome périphérique T, NOS	196
Lymphome T angio-immunoblastique	196
Leucémie / lymphome T de l'adulte	197
Lymphome T anaplasique à grandes cellules	197
Leucémie prolymphocytaire T	198
Leucémie à grands lymphocytes granulaires T	198
Mycosis fungoides / Syndrome de Sézary	199
Lymphome de Hodgkin	200 - 203
Symptômes et signes cliniques / Histologie	200
Staging / Révision de Cotswolds de la classification d'Ann Arbor	201
Diagnostic et bilan pronostique	202
Traitement / Pronostic et facteurs prédictifs	203

# TABLE DES MATIERES (6)

Troisième partie : Hémostasie		PAGES
Méthodes d'exploration		205
Thrombus et embolie		206
Acteurs principaux de l'hémostasie		207
Rôle du foie dans l'hémostasie		208
Etapes de l'hémostasie / Etapes de l'hémostasie primaire		209 - 210
Le facteur de von Willebrand		211
Production des plaquettes à partir du mégacaryocyte		212
Hémostasie secondaire / Coagulation		213
Le facteur tissulaire : initiateur principal de la coagulation		214
Les facteurs de la coagulation		215 - 216
Facteurs de la coagulation vitamine K dépendants		216
Cascade de la coagulation		217 - 219
Schéma classique		217
Modifications conceptuelles		218 - 219
Facteur XIII et stabilisation de la fibrine		220
Anticoagulants naturels		221
Hémostasie tertiaire / Fibrinolyse		222
Diathèse hémorragique / Hémostasie primaire		223 - 232
Purpura vasculaire		223
Allongement du temps d'occlusion (PFA-100™ / PFA-200™)		224
Thrombopathie acquise		225
Thrombopathie héréditaire		226
Thrombopénie		227 - 232
Définition / Risque hémorragique / Quelques règles ou conseils		227
Thrombopénie dans le cadre d'une bi- ou pancytopénie		228
Thrombopénie isolée d'origine centrale		228
Thrombopénie périphérique isolée		229 - 231
Non immunologique		229
Immunologique		230
Thrombopénie induite par l'héparine (HIT)		230
Thrombopénie immune primaire (Primary ITP)		231
Investigation d'une thrombopénie		232
Diathèse hémorragique / Coagulation		233 - 237
Anomalies constitutionnelles et acquises de la coagulation		233
Hémophilie		234 - 235
Maladie de von Willebrand		236 - 237

# TABLE DES MATIERES (7)

	PAGES
Maladie thromboembolique	238 - 248
Triade de Virchow / Principaux facteurs de risque	238
Tests diagnostiques de thrombophilie	239
Cible des anticoagulants	240
Traitement et prophylaxie	241 - 243
Antiagrégants plaquettaires	241
Héparines, inhibiteurs de la thrombine et du facteur Xa	242
Antagonistes de la vitamine K	243
INR	243
Fibrinolytiques	243
Maladie thromboembolique veineuse / Principes d'anticoagulation	244 - 245
Indications des nouveaux anticoagulants anti - Xa et anti - IIa	245
Effets des anticoagulants sur les tests de coagulation	246
Syndrome des antiphospholipides	247 - 248
Critères cliniques et biologiques	247
Algorithme diagnostique	248

## Quatrième partie : Algorithmes diagnostiques

Anémie	250
Anémie normocytaire normochrome hyporégénérative	251
Anémie microcytaire hypochrome	252
Anémie macrocytaire	253
Anémie régénérative	254
Erythrocytose	255
Neutropénie absolue	256
Neutrophilie absolue	257
Lymphocytose absolue	258
Eosinophilie absolue	259
Monocytose absolue	260
Immunoglobuline monoclonale	261
Thrombopénie	262
Thrombocytose	263
Allongement du temps de prothrombine (TP, Temps de Quick)	264
Allongement du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)	265
<b>En guise de conclusion</b>	<b>266</b>

*Première partie*

# **PATHOLOGIE ERYTHROCYTAIRE**

# DIFFERENCIATION DES CELLULES SANGUINES

Facteurs hématopoïétiques de croissance de la phase précoce

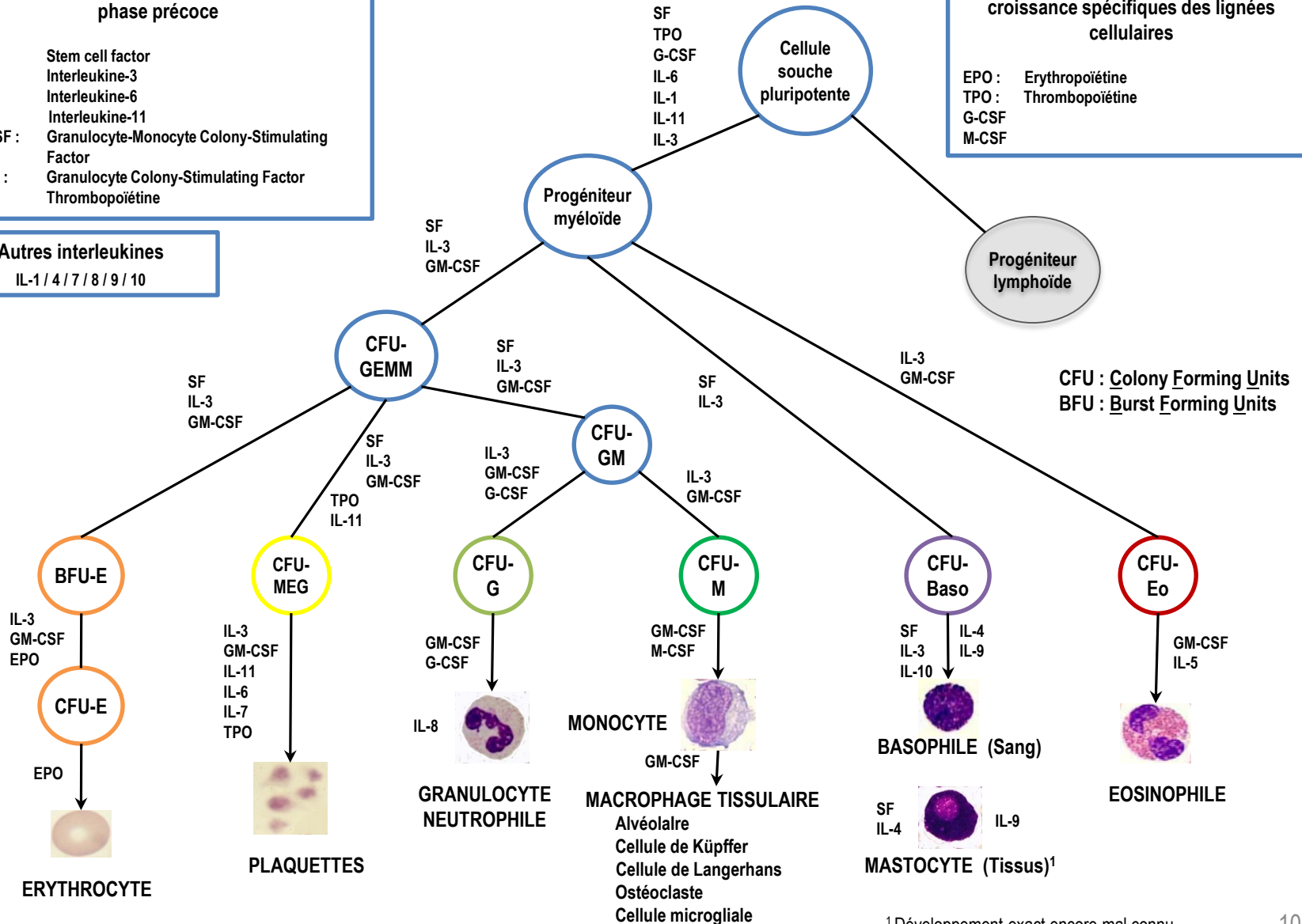
SF : Stem cell factor  
 IL-3 : Interleukine-3  
 IL-6 : Interleukine-6  
 IL-11 : Interleukine-11  
 GM-CSF : Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor  
 G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor  
 TPO : Thrombopoïétine

Facteurs hématopoïétiques de croissance spécifiques des lignées cellulaires

EPO : Erythropoïétine  
 TPO : Thrombopoïétine  
 G-CSF  
 M-CSF

Autres interleukines

IL-1 / 4 / 7 / 8 / 9 / 10



CFU : Colony Forming Units  
 BFU : Burst Forming Units

<sup>1</sup>Développement exact encore mal connu

# INTERVALLES DE REFERENCE (IR) EN HEMATOLOGIE

	UNITES	HOMMES	FEMMES
HEMOGLOBINE <sup>1</sup> (Hb)	g / L	133 – 177	117 – 157
HEMATOCRITE <sup>1</sup> (Hct)	%	40 – 52	35 – 47
ERYTHROCYTES <sup>1</sup> (Ery)	T / L	4,4 – 5,8	3,8 – 5,2
MCV	fL	81 – 99	
MCH	pg	27 – 34	
MCHC	g / L	310 – 360	
RDW <sup>2</sup> (indice d'anisocytose)	%	< 15	
RETICULOCYTES (valeurs relatives)	‰	5 – 15	
RETICULOCYTES (valeurs absolues)	G / L	20 – 120	
LEUCOCYTES	G / L	4,0 – 10	
PLAQUETTES	G / L	150 – 350	

<sup>1</sup> Augmentation des valeurs lors d'un séjour prolongé en altitude

<sup>2</sup> RDW : RBC Distribution Width = Intervalle de distribution des érythrocytes (anisocytose)\*\*

T / L : Tera / L = 10<sup>12</sup> / L

G / L : Giga / L = 10<sup>9</sup> / L

fL : Femtolitre = L<sup>-15</sup>

pg : Picogramme = g<sup>-12</sup>

LCH-CHUV, 2015

## INDICES COMPLEMENTAIRES\*

INDEX	UNITE	INTERVALLE DE REFERENCE**
HYPO <sup>3</sup>	%	< 5,0
MCVr / MRV <sup>4</sup>	fL	104 – 120
CHR <sup>5</sup>	pg	28 – 33,5
IRF <sup>6</sup>	%	2,3 – 15,9
MPV <sup>7</sup>	fL	7 – 11,5
PDW <sup>8</sup>	%	9,0 – 13,0

\* Indices fournis par certains automates

<sup>3</sup> HYPO : Fraction des Erythrocytes Hypochromes

<sup>4</sup> MCVr : Mean Cellular Volume of reticulocytes = Volume Cellulaire Moyen des réticulocytes\*\* ou

MRV : Mean Reticulocyte Volume = Volume Réticulocytaire moyen\*\*

<sup>5</sup> CHR : Cellular Hemoglobin Content of reticulocytes = Contenu cellulaire en Hb des réticulocytes\*\*

<sup>6</sup> IRF : Immature Reticulocyte Fraction = Fraction de Réticulocytes Immatures

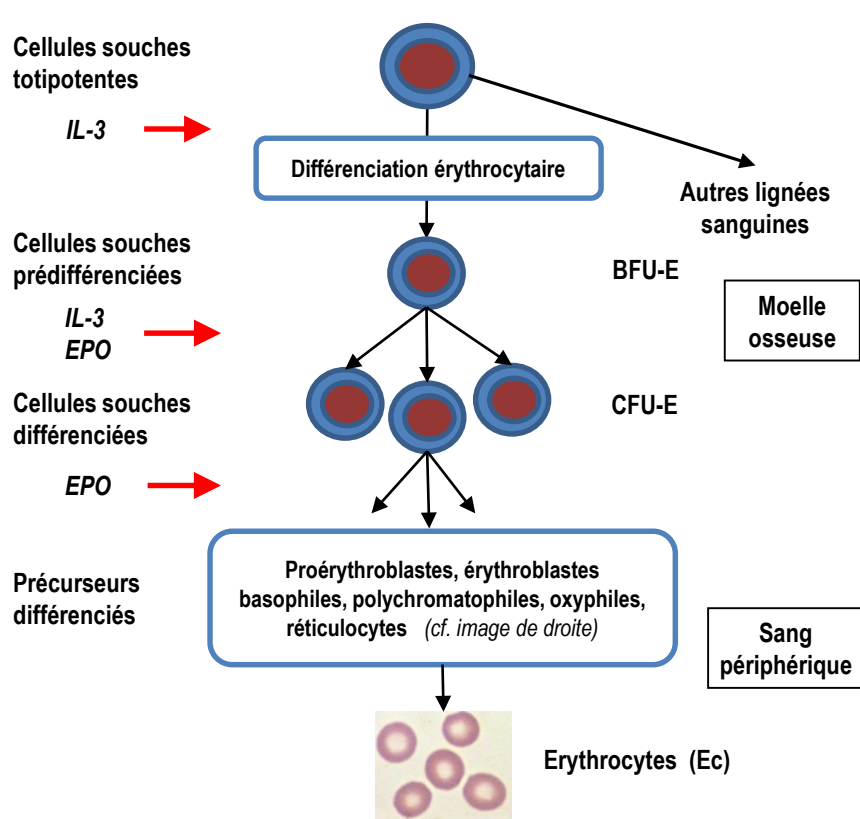
<sup>7</sup> MPV : Mean Platelet Volume = Volume Plaquettaire Moyen\*\*

<sup>8</sup> PDW : Platelet Distribution Width = Intervalle de distribution des Plaquettes\*\*

\*\* Ces indices peuvent varier en fonction des appareils utilisés et de la préanalytique



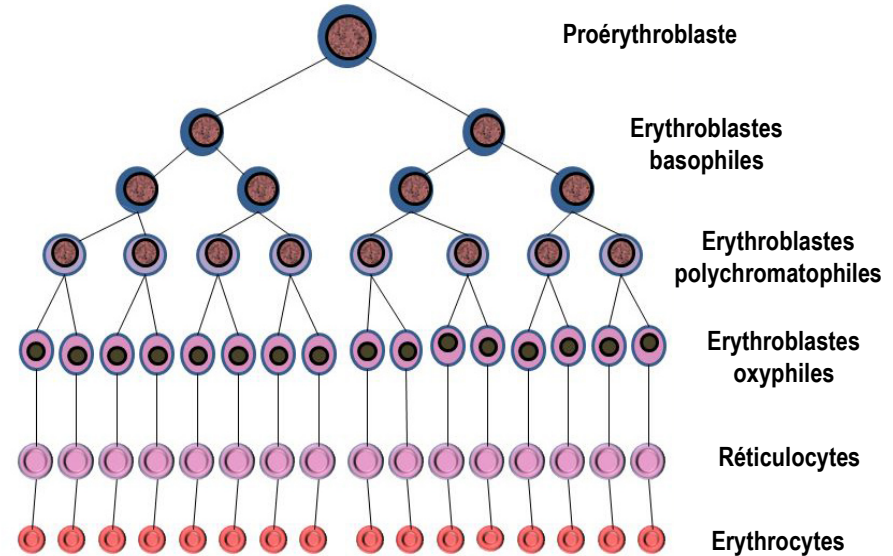
# ERYTHROPOIESE



BFU : Burst Forming Unit

CFU : Colony Forming Unit

Schéma classique de l'érythropoïèse. Des cytokines comme l'interleukine 3 (IL-3) agissent sur les cellules souches et les BFU-E primitives; l'érythropoïétine (Epo) agit sur les BFU-E plus matures mais surtout sur les CFU-E et sur le compartiment érythroblastique



Amplification et maturation de la lignée érythroïde du proérythroblaste à l'érythrocyte

L'érythrocyte n'a plus de noyau  
 A part sa **membrane cellulaire**, son composant principal est l'**hémoglobine**, une protéine complexe dans le fonctionnement de laquelle l'incorporation de **fer** ( $Fe^{++}$ ) joue un rôle essentiel  
 L'hémoglobine assure le **transport d'oxygène** à partir des capillaires pulmonaires et sa libération au niveau des tissus



# EVALUATION D'UNE ANEMIE

## 3 PARAMETRES

Hémoglobine (g / L)

Numération des érythrocytes (T / L =  $10^{12}$  / L)

Hématocrite (%)

## 3 INDICES

MCV : Mean Corpuscular Volume (*volume globulaire moyen*)  $(Hct / Ery) \times 10$  (fL)

MCH : Mean Corpuscular Hemoglobin (*teneur corpusculaire moyenne en Hb*)  $Hb / Ery$  (pg)

MCHC : Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (*concentration corpusculaire moyenne en Hb*)  
 $(Hb / Hct) \times 100$  ou  $(MCH / MCV) \times 1'000$  (g / L)

DEFINITION D'UNE ANEMIE (OMS 1997)	
AGE ET SEXE	HEMOGLOBINE (g / L)
Enfant (< 5 ans)	< 100
Enfant (5 - 11 ans)	< 115
Enfant (12 - 14 ans)	< 120
Homme adulte	< 130
Femme adulte	< 120
Femme enceinte	< 110

CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES ANEMIES			
	MCV	MCH	MCHC
Normocytaire normochrome	no	no	no
Microcytaire hypochrome	↘	↘	↘
Macrocytaire normochrome	↗	↗	no

## NUMERATION DES RETICULOCYTES

*v. p. suivante*

# RETICULOCYTES

Les réticulocytes sont des érythrocytes en fin de maturation. Ils sont de plus grande taille et leur cytoplasme contient des résidus d'ARN. Ils ont quitté la moelle osseuse et circulent dans le sang périphérique en nombre proportionnel à l'activité érythropoïétique médullaire :

Nombre absolu de réticulocytes :

< 120 G / L : Anémie hyporégénérative

> 120 G / L : Anémie régénérative

Indice de production des réticulocytes (IPR) :

$$IPR = [ \% \text{ réticulocytes} / 10 \times \text{temps de maturation (jours)}^1 \text{ des réticulocytes (sang)} ] \times [ \text{Hématocrite} / 45 ]$$

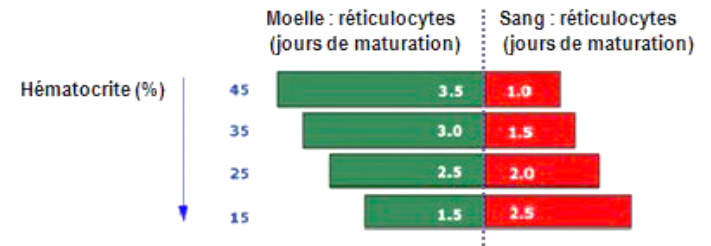
Normal : 1,0-2,0

Anémie hyporégénérative : < 2,0

Anémie régénérative > 2,0

<sup>1</sup> Les réticulocytes ont un temps de maturation total de 4,5 jours, dont normalement 3,5 jours dans la moelle et 1,0 jour dans le sang. Avec la chute de l'hématocrite, les réticulocytes passent dans le sang à un stade plus immature → maturation > 1,0 jour dans le sang (où est faite la numération)

Maturation des réticulocytes en fonction de la sévérité de l'anémie<sup>1</sup>



Répartition des réticulocytes en fonction de leur contenu en ARN<sup>2</sup> :

HFR (High-Fluorescence Reticulocytes) : élevé → Réticulocytes immatures (IRF<sup>3</sup>)

MFR (Medium-Fluorescence Reticulocytes) : moyen

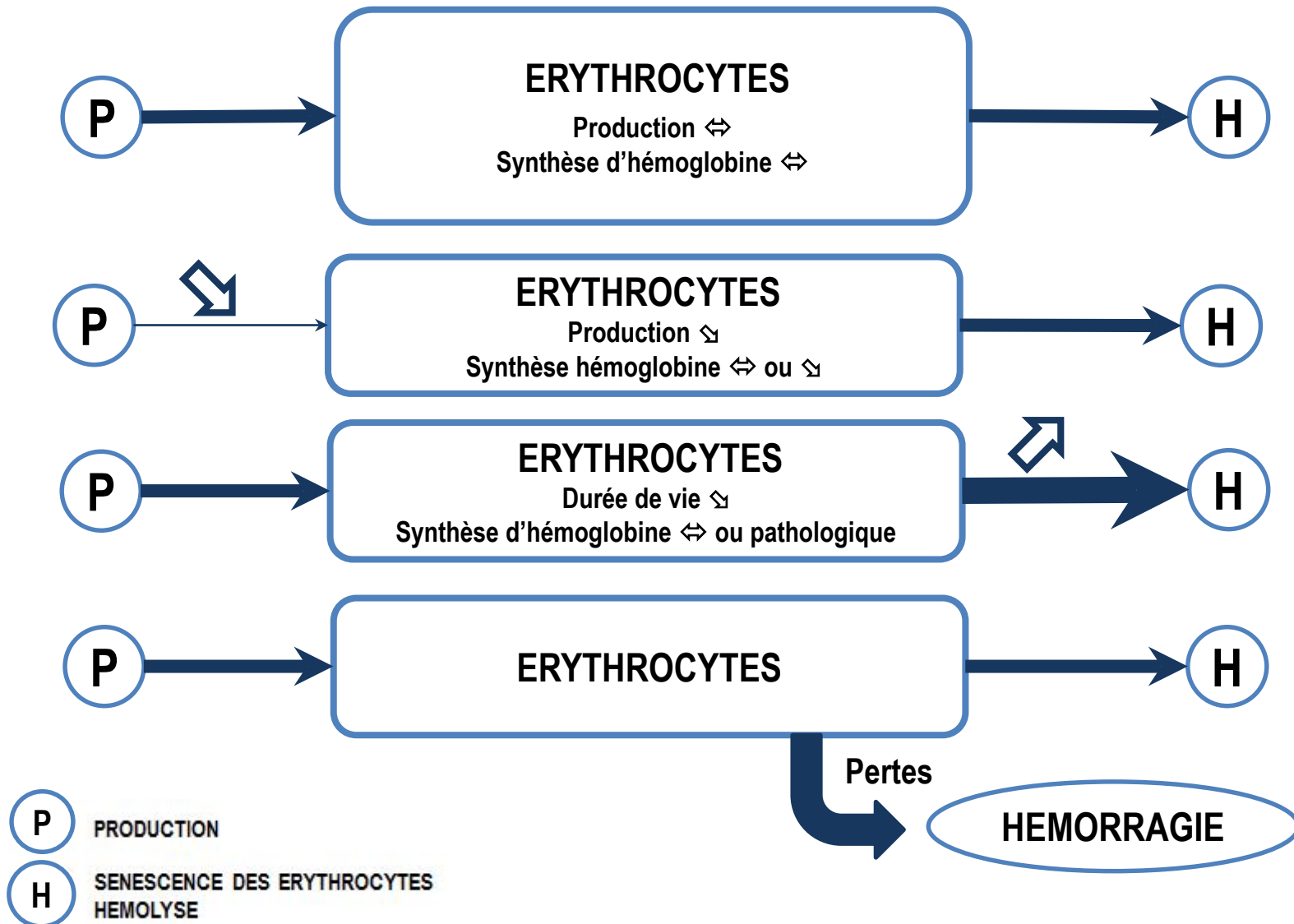
LFR (Low-Fluorescence Reticulocytes) : faible → Réticulocytes mûrs

<sup>2</sup> Par cytométrie de flux

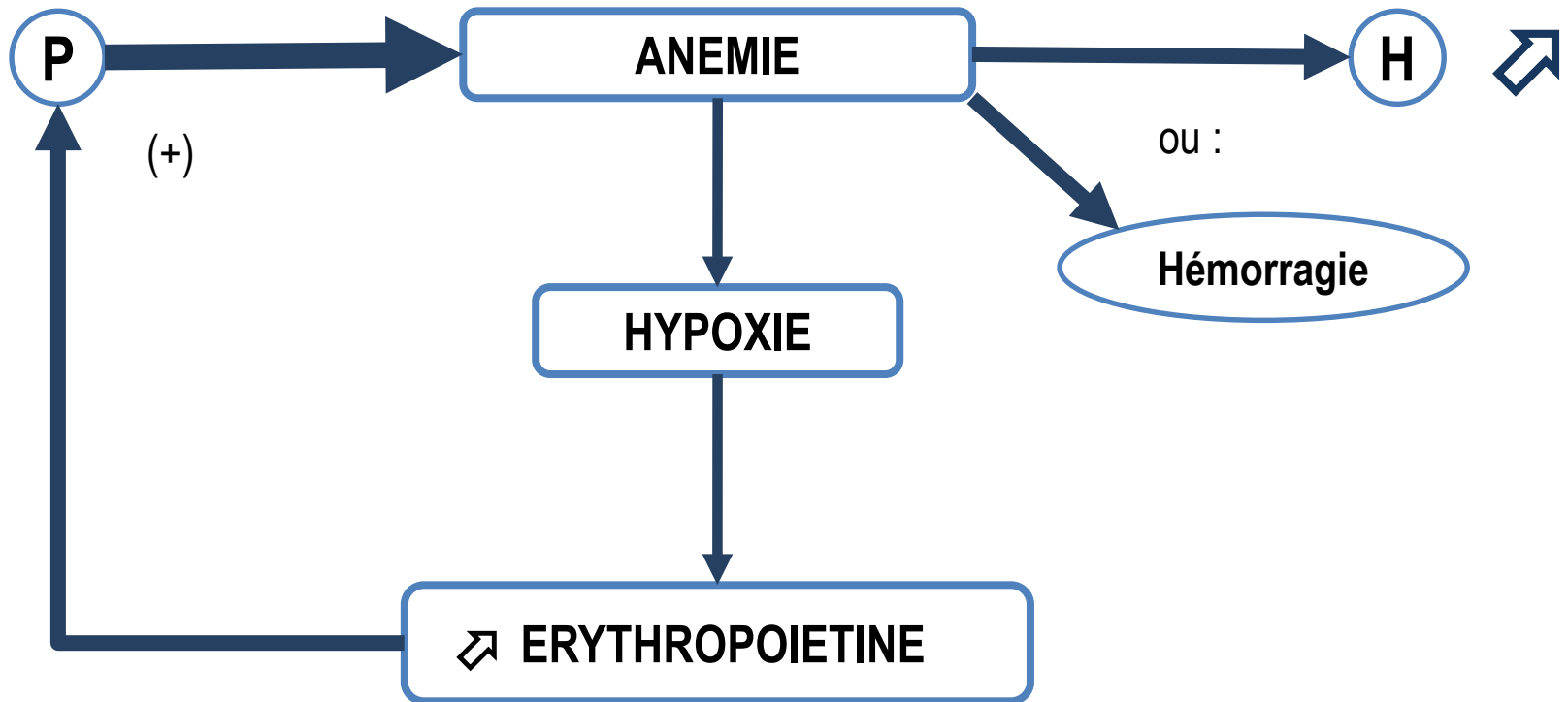
<sup>3</sup> Immature Reticulocyte Fraction. Une augmentation de cette fraction peut précéder celle des réticulocytes et être ainsi un signe précoce de reprise ou de stimulation de l'érythropoïèse

Par ex. : a) après greffe de moelle; b) évaluation de l'efficacité de l'administration d'érythropoïétine

# MECANISMES DES ANEMIES



## MECANISMES DES ANEMIES (2)

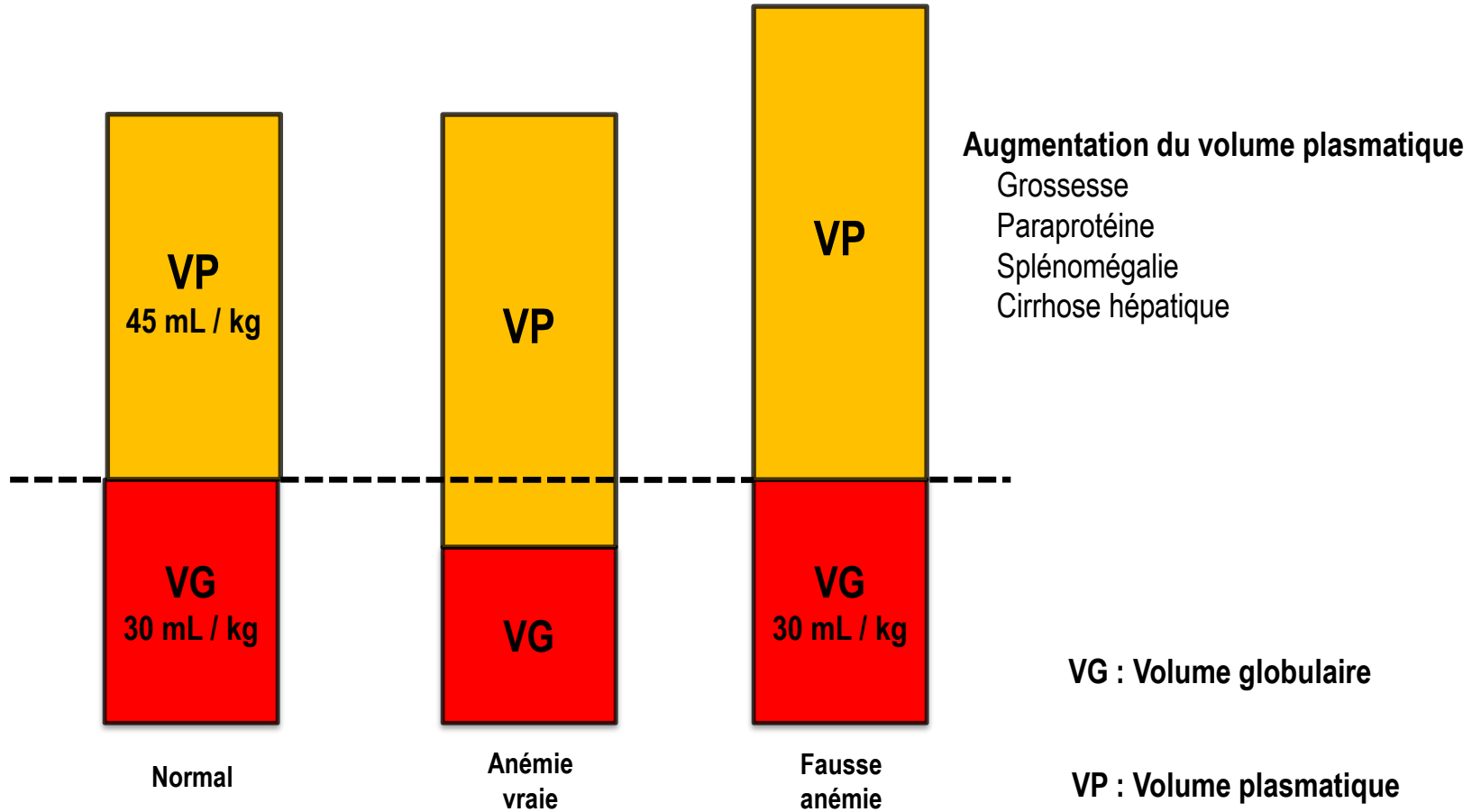


**P** PRODUCTION

**H** SENESCENCE DES ERYTHROCYTES  
HEMOLYSE

# MECANISMES DES ANEMIES (3)

## VOLUMES GLOBULAIRE, PLASMATIQUE ET SANGUIN



# ANEMIES

## CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

### ANEMIE HYPOREGENERATIVE

(Réticulocytes < 120 G / L / IPR<sup>1</sup> < 2,0)

#### NORMOCYTAIRE NORMOCHROME

- Insuffisance rénale
- Erythroblastopénie (Pure Red Cell Aplasia)
- Aplasia médullaire
- Infiltration médullaire
- Anémie inflammatoire
- Hypothyroïdie

#### MICROCYTAIRE HYPOCHROME

- Carence en fer
- Anémie inflammatoire
- Défaut d'utilisation du fer

#### MACROCYTAIRE NORMOCHROME

- Carence en vitamine B<sub>12</sub> et / ou en folates
- Médicaments cytotoxiques
- Ethylisme, hépatopathie, hypothyroïdie
- Syndrome myélodysplasique
- Aplasia médullaire

### ANEMIE REGENERATIVE

(Réticulocytes > 120 G / L / IPR<sup>1</sup> > 2,0 / IRF<sup>2</sup> ↗)

#### NORMOCYTAIRE NORMOCHROME

- Hémorragie aiguë
- Anémie hémolytique

<sup>1</sup> IPR : Indice de production des réticulocytes

<sup>2</sup> IRF : Immature Reticulocyte Fraction

# ANEMIE NORMOCYTAIRE NORMOCHROME HYPOREGENERATIVE

MCV :	normal	81 – 99 fL
MCH :	normal	27 – 34 pg
MCHC :	normal	310 – 360 g / L
Réticulocytes :		< 120 G / L

## CLASSIFICATION

### ANEMIE ISOLEE

INSUFFISANCE RENALE

ERYTHROBLASTOPENIE ("Pure Red Cell Aplasia")

HYPOTHYROIDIE<sup>1</sup>

### DANS LE CADRE D'UNE PANCYTOPENIE (*ORIGINE "CENTRALE"*)

APLASIE MEDULLAIRE<sup>1</sup>

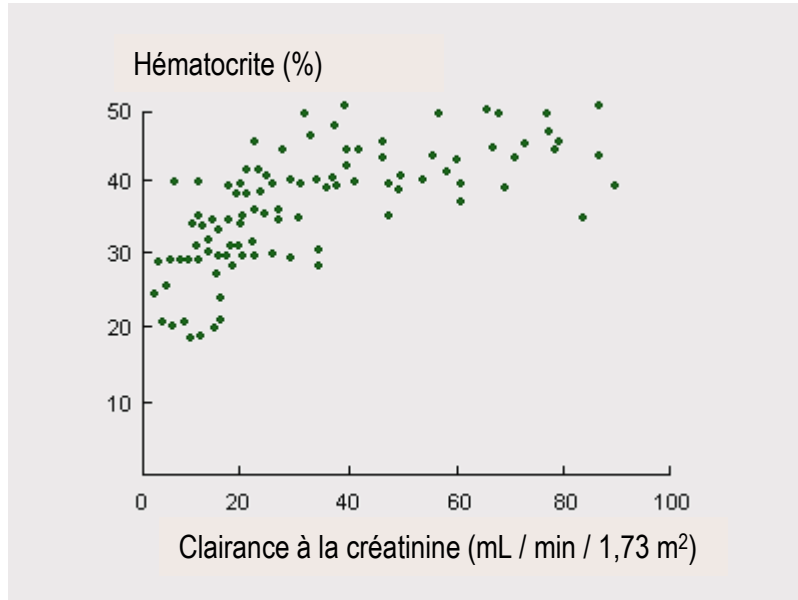
INFILTRATION MEDULLAIRE (*Leucémie aiguë, néoplasie lymphoïde, cancer métastatique*)

FIBROSE MEDULLAIRE

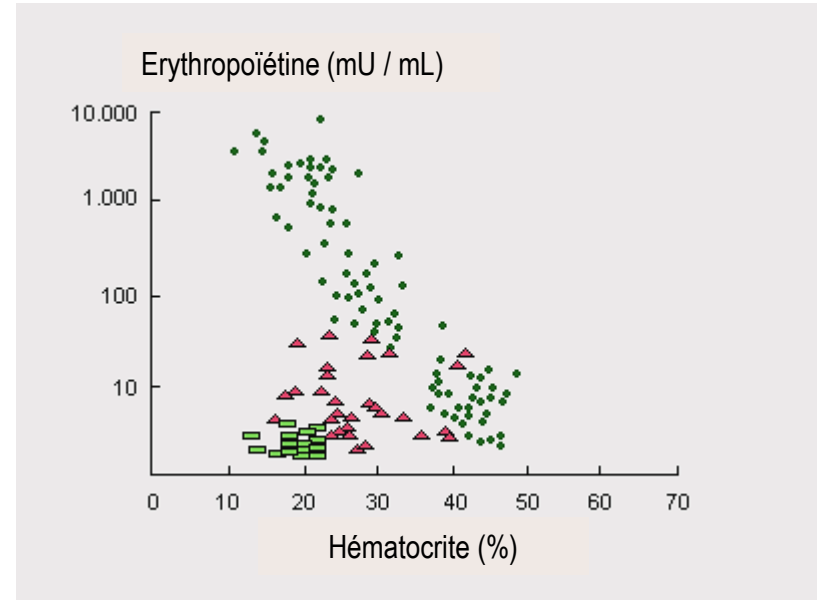
HEMOPHAGOCYTOSE

<sup>1</sup> Anémie normocytaire ou légèrement macrocytaire

# ANEMIE DE L'INSUFFISANCE RENALE



Relation entre l'hématocrite et la clairance à la créatinine  
*d'après Radtke H.W., 1979.*



Relation entre l'hématocrite et l'érythropoïétine endogène  
Anémie d'origine rénale : ■ Absence de reins  
▲ Reins présents  
Anémie non rénale : ◆  
*d'après Caro J., 1979.*

**Traitement : rHuEpo 100-300 U / kg / semaine IV ou SC**

*D'après Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kipps T.J. : Williams Hematology, 5<sup>th</sup> edition 1995; McGraw-Hill : p. 456 & 458.*



# ERYTHROBLASTOPENIE - PURE RED CELL APLASIA

## HEREDITAIRE

SYNDROME DE BLACKFAN-DIAMOND

## ACQUISE

PRIMAIRE

SECONDAIRE

**THYMOME** (*~ 5% des thymomes sont associés à une érythroblastopénie*)

**NEOPLASIE LYMPHOIDE**

**CANCER** (*bronches, sein, estomac, thyroïde, voies biliaires, peau*)

**CONNECTIVITE**

**PARVOVIRUS B19**

**GROSSESSE**

**MEDICAMENTS :**

Antiépileptiques

Azathioprine

Chloramphénicol

Sulfamidés

Isoniazide

Procaïnamide

# APLASIE MEDULLAIRE

## ETIOLOGIE

### APLASIE MEDULLAIRE HEREDITAIRE

ANEMIE DE FANCONI  
DYSKERATOSE CONGENITALE

### APLASIE MEDULLAIRE ACQUISE

IDIOPATHIQUE (> 2/3 des cas)

#### SECONDAIRE

Radiations ionisantes  
Toxiques non médicamenteux (*benzène...*)

#### Médicaments

**Aplasia médullaire obligatoire** (*cytotoxicité directe*)  
Médicaments cytotoxiques (*agents alkylants*)

**Aplasia médullaire occasionnelle ou rare** (*réaction idiosyncrasique, médiation immune probable*)

Chloramphénicol  
Phénylbutazone et dérivés  
Sels d'or

**Infection virale** (*EBV, Hépatites, Parvovirus B19, CMV, HIV*)

**Affection immune** (*thymome*)

**Hémoglobinurie paroxystique nocturne** (*PNH*)

Syndrome myélodysplasique hypoplasique  
Grossesse

### ANEMIE APLASTIQUE DUE AU CHLORAMPHENICOL

	TOXICITE LIEE A LA DOSE	TOXICITE NON LIEE A LA DOSE
INCIDENCE	Fréquente	Rare
DEBUT	Immédiat	Différé (quelques mois)
SYMPTOMES	Discrets	Sévères (infections, hémorragies)
EVOLUTION	Spontanément favorable	Souvent fatale

# ANEMIE APLASTIQUE (AA)

## GENERALITES

Atteinte de la cellule souche, conduisant à une pancytopenie sans splénomégalie  
Dans la forme idiopathique de l'AA, des mécanismes immunologiques jouent un rôle étiologique

### CARACTERISTIQUES

Hypocellularité médullaire sévère avec diminution de toutes les lignées et persistance de la graisse et du stroma médullaires  
Cellules hématopoïétiques résiduelles normales. Absence de fibrose ou d'infiltration par des cellules anormales (*malignes*)  
Hématopoïèse non mégaloblastique (*toutefois une macrocytose est fréquente en périphérie*)  
Clinique de pancytopenie : diathèse hémorragique, infections récidivantes variables en fonction de la sévérité de la maladie

### CLASSIFICATION

AA MODEREE	AA SEVERE (SAA)	AA TRES SEVERE (VSAA)
Cellularité médullaire < 30% de la norme ☒ d'au moins 2 / 3 lignées < normes ( <i>sang</i> ) NAN <sup>2</sup> > 0,5 G / L	Cellularité médullaire < 20% et au moins 2 éléments suivants : NAR <sup>1</sup> < 40 G / L / NAN <sup>2</sup> < 0,5 G / L / Plaquettes < 20 G / L	Identique à la SAA mais avec : NAN <sup>2</sup> < 0,2 G / L et / ou infection(s)

### PRONOSTIC

<sup>1</sup> NAR : Nombre Absolu de Réticulocytes    <sup>2</sup> NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles

Dépend de la sévérité de la maladie

Moins de 30% des patients avec SAA sans traitement sont en vie à un an

La réponse au traitement dépend du choix de celui-ci, de l'âge du patient qui limite l'indication à la greffe de moelle osseuse

Aucun âge limite pour le traitement immunosuppresseur

# ANEMIE APLASTIQUE (2)

## TRAITEMENT

### TRAITEMENT

**Elimination des agents pathogènes potentiels**

**Traitement de support** (Les transfusions de sang et de plaquettes sont à utiliser très sélectivement chez les patients candidats à une greffe)

**Traitement immunosuppresseur**

Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine ( $\pm$  corticoïdes à haute dose  $\pm$  G-CSF) (le plus utilisé)

**En investigation** : analogues de la thrombopoïétine

**Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HST)<sup>1</sup> : SAA et VSAA**

Syngénique, allogénique en présence d'un donneur de la fratrie HLA compatible / d'un donneur non apparenté HLA compatible, greffe avec conditionnement d'intensité réduite

AA MODEREE	AA SEVERE (SAA) / TRES SEVERE (VSAA)		
Tous âges	Age < 20 ans	Age 20 - 40 ans	Age > 40 <sup>2</sup> ans
<b>Immunosuppression :</b> Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine $\pm$ corticoïdes $\pm$ G-CSF	<b>HST<sup>1</sup> si donneur HLA compatible dans la fratrie</b>  <b>Sinon, immunosuppression :</b> Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine $\pm$ corticoïdes $\pm$ G-CSF  <b>Envisager HST<sup>1</sup> d'un donneur non apparenté HLA compatible pour un enfant ou un adolescent avec VSAA</b>	<b>HST<sup>1</sup> si donneur HLA compatible dans la fratrie</b>  <b>Sinon, immunosuppression :</b> Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine $\pm$ corticoïdes $\pm$ G-CSF  <b>Eventuellement HST<sup>1</sup> d'un donneur non apparenté HLA compatible</b>	<b>Immunosuppression :</b> Globuline anti-lymphocytaire <sup>3</sup> + Cyclosporine $\pm$ corticoïdes $\pm$ G-CSF

<sup>1</sup> HST : Hématopoïetic Stem cell Transplantation

Pour la SAA et la VSAA, la greffe de moelle osseuse apparaît supérieure à la greffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (sang)

<sup>2</sup> Le risque de mortalité liée à la greffe (p.ex. GVH) augmente avec l'âge

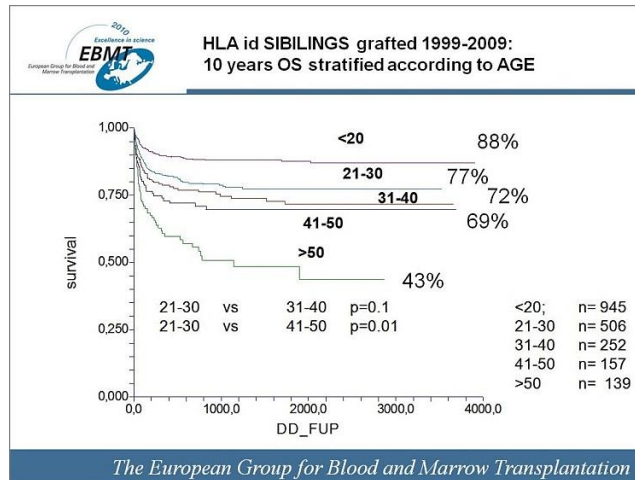
<sup>3</sup> Toxicité non négligeable chez les patients très âgés pour lesquels l'immunosuppression devrait se limiter à l'association Cyclosporine, corticoïdes et G-CSF

# ANEMIE APLASTIQUE (3)

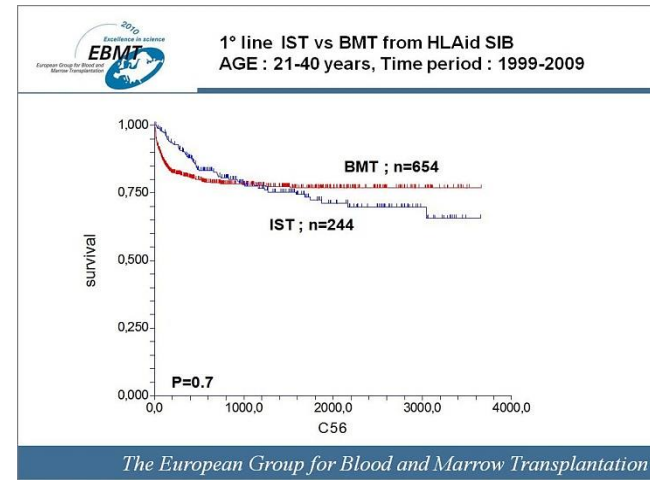
## TRAITEMENT (2)

### GREFFE DE MOELLE OSSEUSE VS IMMUNOSUPPRESSION

1

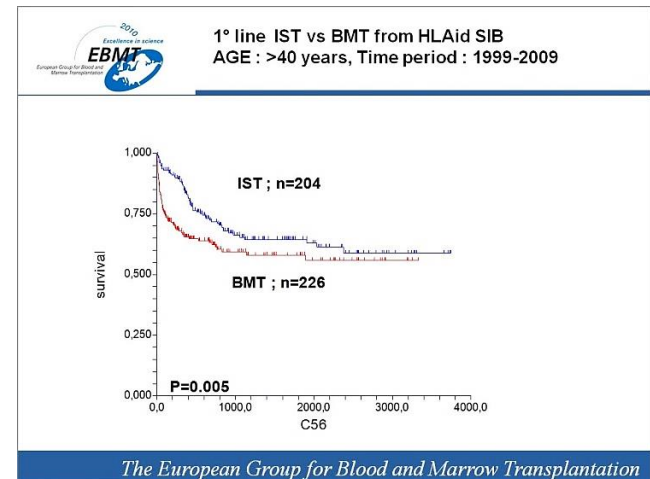


2



- 1 La survie des patients avec SAA traités par greffe de moelle osseuse (BMT<sup>1</sup>) est fortement dépendante de l'âge : la mortalité liée au traitement augmente avec celui-ci
- 2 Comparée au traitement immunosuppresseur (IST), la greffe de moelle osseuse (BMT<sup>1</sup>) est équivalente ou à plus long terme légèrement plus efficace pour les patients de 21 à 40 ans
- 3 Au-dessus de 40 ans l'immunosuppression (IST) d'emblée est le traitement de choix

3



<sup>1</sup> Dans la SAA et VSAA, la greffe de moelle osseuse apparaît supérieure à la greffe de cellules souches hématopoïétiques circulantes (sang)

# ANEMIE MICROCYTAIRE HYPOCHROME

## MCV, MCH ET MCHC DIMINUES

### CARENCE EN FER

Hémorragie chronique  
Augmentation des besoins  
Malabsorption  
Malnutrition

### ANEMIE INFLAMMATOIRE

Infection aiguë et chronique  
Cancer  
Rhumatisme inflammatoire

### DEFAUT D'UTILISATION DU FER

### HEMOGLOBINOPATHIE

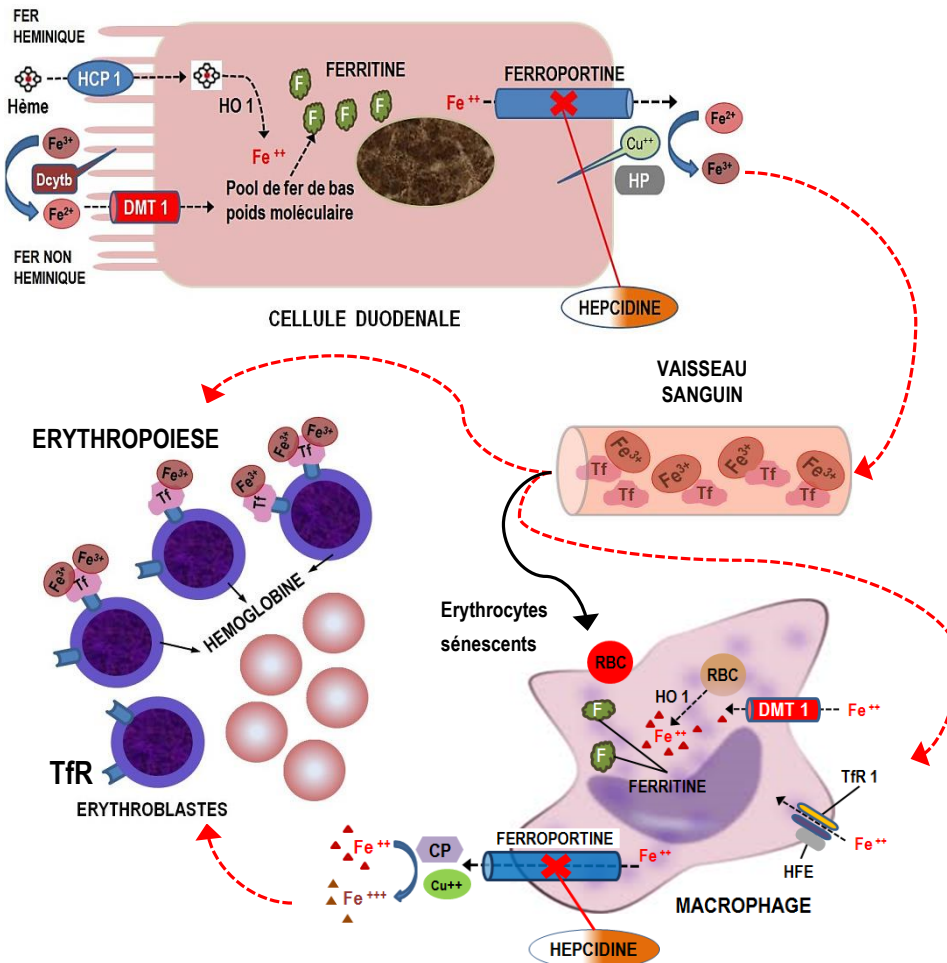
Thalassémies

Lors de carence en fer ou de processus inflammatoire, l'anémie est nettement hyporégénérative. En revanche, dans les défauts d'utilisation du fer, une composante hémolytique avec signes de régénération peut être observée, p.ex. :  
Thalassémies (*par instabilité des tétramères  $\alpha$  ou  $\beta$* )  
Intoxication au plomb (*par inhibition de la pyrimidine-5'-nucléotidase*)

### ANEMIE SIDEROBLASTIQUE

Héréditaire  
Acquise : Primaire  
          Secondaire  
          Plomb  
          Médicaments  
          Alcool

# METABOLISME DU FER



## ABSORPTION DU FER :

### Fer héminique :

#### 1. Cellule duodénale :

Probablement par voie de **HCP 1<sup>1</sup>** → Dégradation de l'hème par l'**Hème Oxygénase 1 (HO 1<sup>6</sup>)** → récupération du  $Fe^{2+}$  → Pool de  $Fe^{2+}$  → Liaison à la **Ferritine** (peut fixer 4'000 atomes  $Fe^{2+}$ )

#### 2. Macrophage :

Phagocytose érythrocytes sénescents → dégradation de l'hème par l'**Hème Oxygénase 1 (HO 1<sup>6</sup>)** →  $Fe^{2+}$  → pool de  $Fe^{2+}$  → **Ferritine** → **Hémosidérine**

### Fer élémentaire (cellule duodénale / macrophage) :

Réduction du  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  par **Dcytb<sup>2</sup>** → Absorption par **DMT 1<sup>3</sup>**

## CIRCULATION DU FER :

$Fe^{2+}$  quitte la cellule duodénale / macrophage par la voie de la **Ferroportine**, régulée par l'**Hépcidine** (cf. ci-dessous) →  $Fe^{2+}$  oxydé en  $Fe^{3+}$  par l'**Héphaestine (Hp<sup>5</sup>)** en présence de  $Cu^{++}$  (cellule duodénale) ou par la **Céru洛plasmine (CP<sup>7</sup>)** en présence de  $Cu^{++}$  (macrophage) → Liaison  $Fe^{3+}$  à la **Transferrine (Tf)** (protéine de transport bivalente) → transfert vers cellules Fe-dépendantes par récepteur spécifique (**TfR<sup>4</sup>**) (p.ex.: érythroblastes médullaires / synthèse de l'hème)

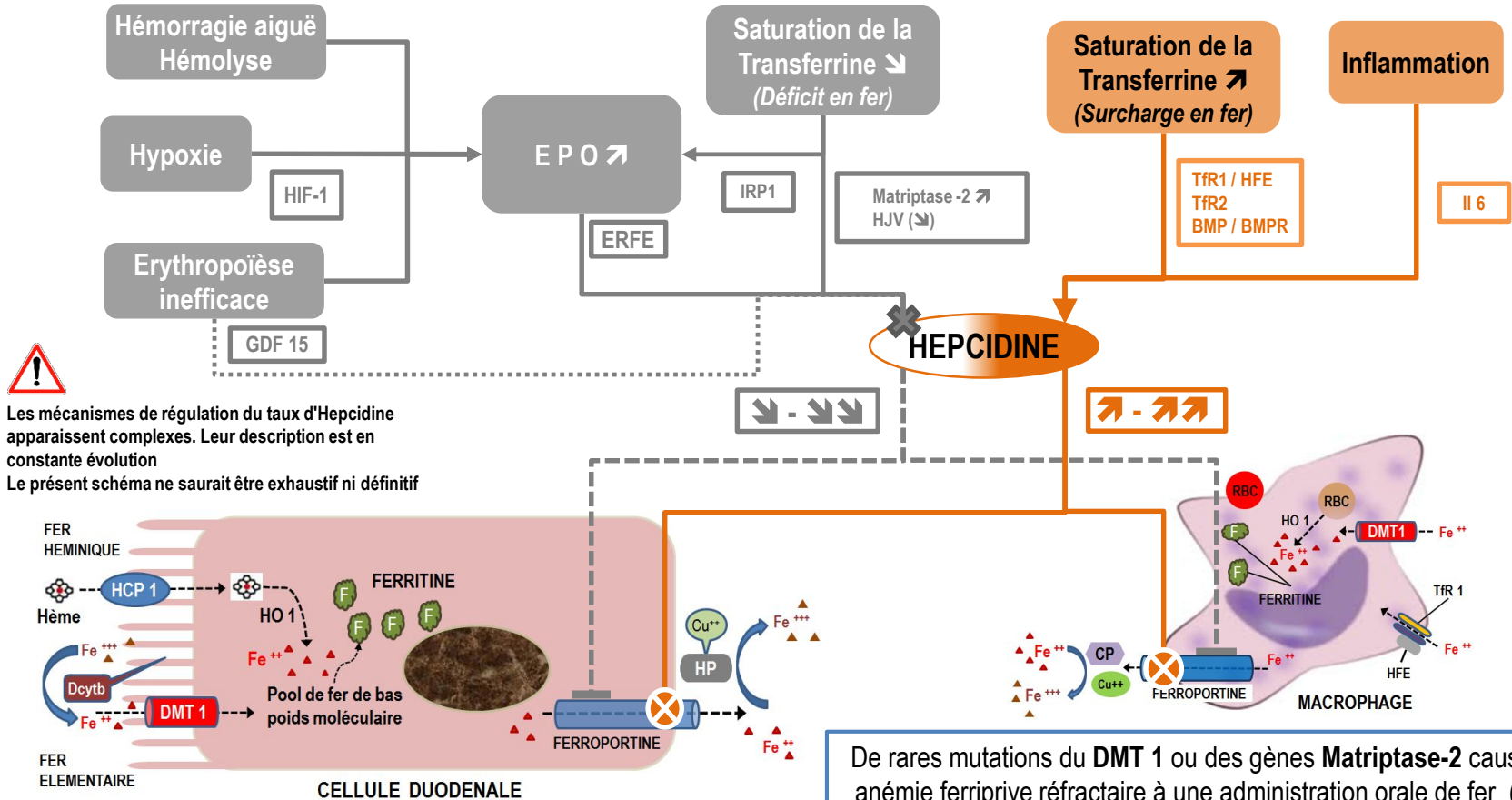
↗ **Hépcidine** : ↘ **Ferroportine** (internalisation) → ↘ transfert du  $Fe^{2+}$  qui reste dans la cellule → **carence fonctionnelle** → une surcharge en Fe des macrophages (p.ex. : anémie inflammatoire)

↘ **Hépcidine** : ↔ ou ↗ **Ferroportine** → favorise le transfert du fer et l'apport aux cellules (p.ex. : anémie par carence en fer) Voir page suivante

- |  |  |
|--|--|
| 1 HCP 1 : <b>H</b> ème <b>C</b> arrier <b>P</b> rotein 1       | 2 Dcytb : <b>D</b> uodenal <b>C</b> ytochrome <b>b</b> reductase |
| 3 DMT 1 : <b>D</b> ivalent <b>M</b> etal <b>T</b> ransporter 1 | 4 TfR : <b>T</b> ransferrin <b>R</b> eceptor                     |
| 5 Hp : <b>H</b> éphaestine                                     | 6 HO 1 : <b>H</b> ème <b>O</b> xylgénase 1                       |
| 7 CP : <b>C</b> éru洛plasmine                                   |  |
- HFE : High Fe (Human hemochromatosis protein)

# METABOLISME DU FER

## REGULATION PAR L'HEPCIDINE

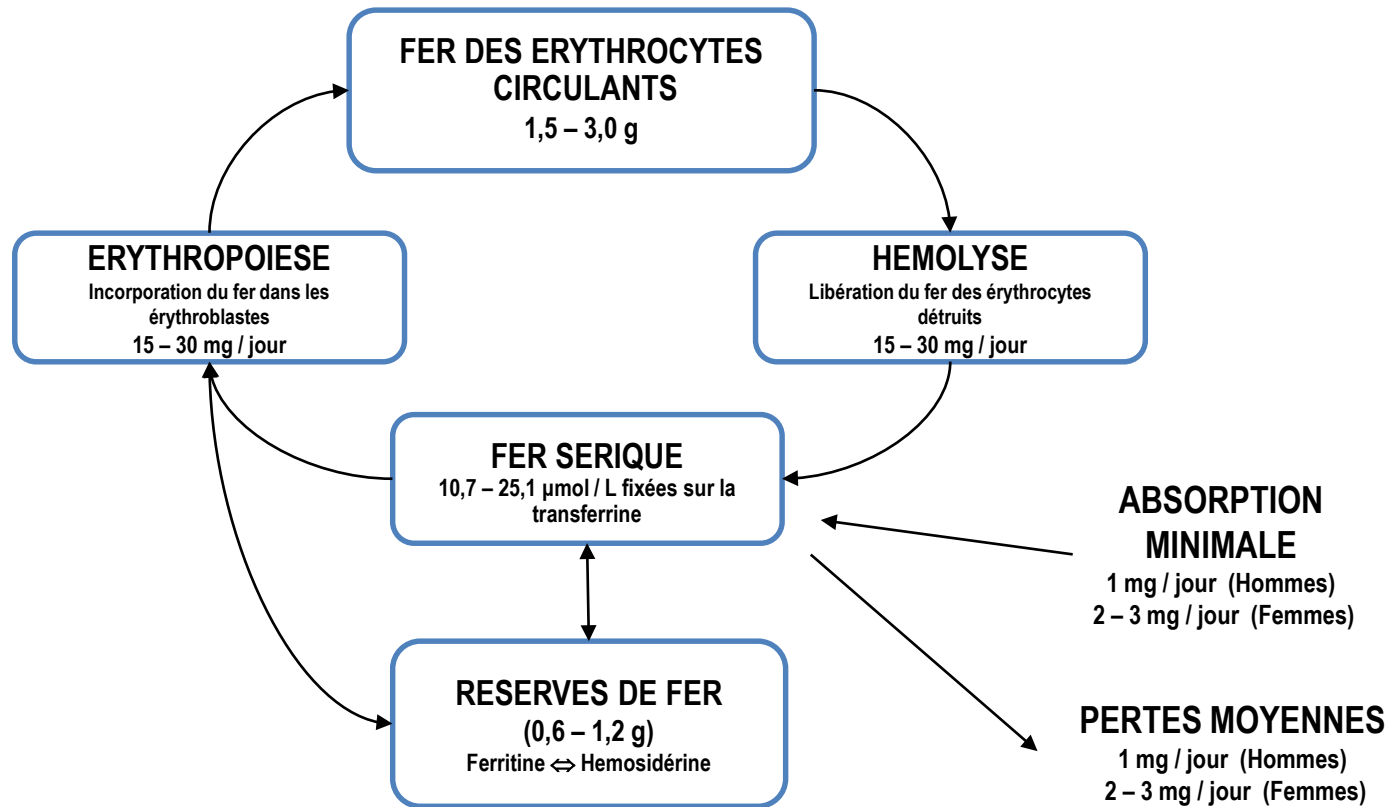


De rares mutations du **DMT 1** ou des gènes **Matriptase-2** causent une anémie ferriprive réfractaire à une administration orale de fer (**IRIDA** : Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia)

**BMP / BMPR** : *Bone Morphogenetic Protein* / **CP** : *Caeruloplasmin* / **DMT 1** : *Divalent Metal Transporter 1* / **Dcytb** : *Duodenal Cytochrome B (Ferrireductase)* / **ERFE** : *Erythroferone* produite par les érythroblastes inhibant fortement l'hepcidine (Erythropoïèse de stress) / **GDF 15** : *Growth Differentiation Factor 15* / **HCP 1** : *Heme Carrier Protein 1* / **HFE** : *High Fe (Hemochromatosis protein)* / **HIF-1** : *Hypoxia Induced Factor 1* / **HJV** : *Hemojuvelin* / **HO 1** : *Heme Oxygenase 1* / **HP** : *Hephaestin* / **IRP1** : *Iron Regulatory Protein 1* / **Matriptase 2** : protéine de membrane (Gène : *TMPRSS6*) ⇒ lyse de l'Hémojuvéline / **Tfr** : *Transferrin Receptor*



# CYCLE DU FER

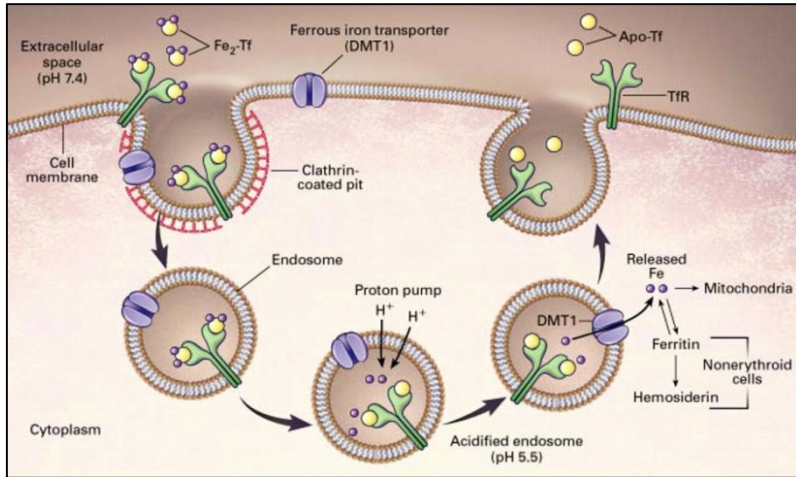


Intervalles de référence<sup>1</sup>:

Fer sérique	12,5 – 25,1 µmol / L (H <sup>2</sup> )	10,7 – 21,4 µmol / L (F <sup>3</sup> )
Transferrine	24,7 – 44,4 µmol / L	
CST	0,20 – 0,40 (H <sup>2</sup> )	0,15 – 0,35 (F <sup>3</sup> )
Ferritine sérique	6 mois – 2 ans	15 – 120 µg / L
	H : > 2 ans	30 – 300 µg / L
	F : 2 – 50 ans	10 – 160 µg / L
	F : > 50 ans	30 – 300 µg / L

**Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) :**  
 $\text{Fer } (\mu\text{mol / L}) / 2 \times \text{Transferrine } (\mu\text{mol / L})$

# CYCLE DE LA TRANSFERRINE



TfR : Récepteur de la transferrine. Fixe 2 molécules de transferrine bivalente  
 DMT 1 : Divalent Metal Transporter 1. Transporteur du fer non héminique  
 APO-Tf : Apotransferrine

Andrews N.C. : Disorders of Iron Metabolism. NEJM 1999; 341 : 1986-1995.

## REGULATION DE LA FERRITINE, DES RECEPTEURS DE LA TRANSFERRINE ET DU DMT 1

IRP : Iron Regulatory Protein (senseur du fer labile intracellulaire)

IRE(s) : Iron Responsive Element(s) (motifs ARNm)

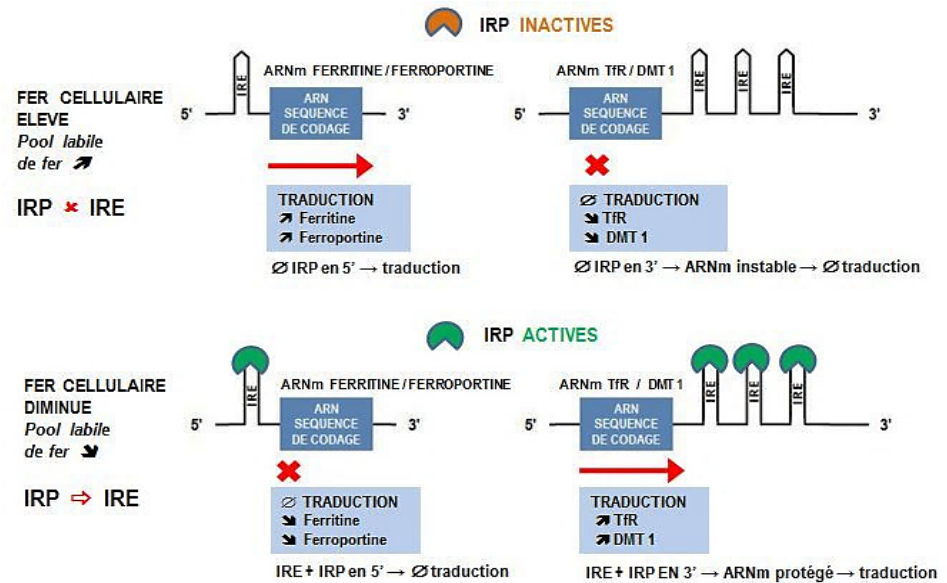
Les interactions entre IRE(s) et IRP permettent la régulation de la synthèse de la ferritine, de la ferroportine, du DMT 1 et des récepteurs de la transferrine (TfR) en fonction de la charge en fer du pool labile intracellulaire

Fer cellulaire élevé (surcharge en fer) → IRP(s) peu actives ou inactives :

1. ∅ ARNm de la ferritine, de la ferroportine → ∅ synthèse → ∅ capacité de stockage du fer
2. ∅ ARNm du TfR et de DMT 1 → ∅ synthèse → ∅ absorption et transport du fer

Fer cellulaire bas (carence en fer) → IRP(s) actives → fixation sur les IRE(s) :

1. ∅ ARNm de la ferritine, de la ferroportine → ∅ synthèse → ∅ circulation du fer
2. ∅ ARNm de TfR et DMT 1 → ∅ synthèse → ∅ absorption et transport du fer



## **ANEMIE PAR CARENCE EN FER**

### ***PERTES PHYSIOLOGIQUES DE FER***

**HOMME :** 1 mg / jour : pertes basales (desquamation cellulaire, phanères, urines, fèces, sueur)

**FEMME :** 1 mg / jour : pertes basales

+ menses : 2 – 3 mg / jour – 50% lors de contraception orale  
+ 100% si porteuse d'un stérilet

## **BIODISPONIBILITE DU FER**

### **ABSORPTION :**

Fer héminique 25-30%

Fer non héminique 1-7%

↗ Ascorbates, citrates, tartrates, lactates

↘ Tannates, son, calcium, phosphates, oxalates, protéines du soja

## STADES DE DEVELOPPEMENT D'UNE CARENCE EN FER

	STADE 1	STADE 2	STADE 3
FERRITINE	↘	↘	↘
FER (Moelle osseuse)	↘	Absent	Absent
TRANSFERRINE (Sérum)	Normale	↗	↗
FER (Sérum)	Normal	↘	↘
HEMOGLOBINE	Normale	Normale	↘
MCV	Normal	Normal	↘
MCHC	Normal	Normal	↘

## ANEMIE MICROCYTAIRE HYPOCHROME FER SERIQUE / TRANSFERRINE / FERRITINE

	FER SERIQUE	TRANSFERRINE	FERRITINE
CARENCE EN FER	↘	↗	↘
ANEMIE INFLAMMATOIRE	↘	↘	↗
DEFAUT D'UTILISATION DU FER	↗	no / ↘	↗

### Récepteurs solubles de la transferrine :

**Augmentés** dans les carences en fer isolées et dans les carences associées à un état inflammatoire  
**Normaux** dans les anémies inflammatoires isolées

### Protoporphyrine zinc érythrocytaire (peu spécifique) :

**Augmentée** dans les carences en fer sévères, mais aussi dans les anémies inflammatoires et le saturnisme

### Sidéroblastos en couronne :

**Augmentés** dans les anémies sidéroblastiques  
 (indication à l'examen de moelle osseuse) (v. p. 36)

# ETIOLOGIE D'UNE CARENCE EN FER

Perte sanguine chronique  
Augmentation des besoins  
Malabsorption  
Apport alimentaire insuffisant

## CAUSES DE PERTE CHRONIQUE DE FER

Ménométrorragies, hématuries, rectorragies, mélénas, parasites (*ankylostome duodéal*), hématuries

Hémolyses intravasculaires (*Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne*)

Dons de sang fréquents, phlébotomies, saignements provoqués (*Syndrome de Lasthénie de Ferjol*)

Les hémorragies chroniques (*anémies microcytaires hypochromes*) doivent être impérativement distinguées des hémorragies aiguës (*anémies normocytaires normochromes régénératives*). Se souvenir que 1 L de sang = 500 mg de fer

## AUGMENTATION DES BESOINS

Grossesse

Lactation (*lait maternel : 0,3 – 0,5 mg / L*)

Croissance

## BESOIN EN FER ET GROSSESSE

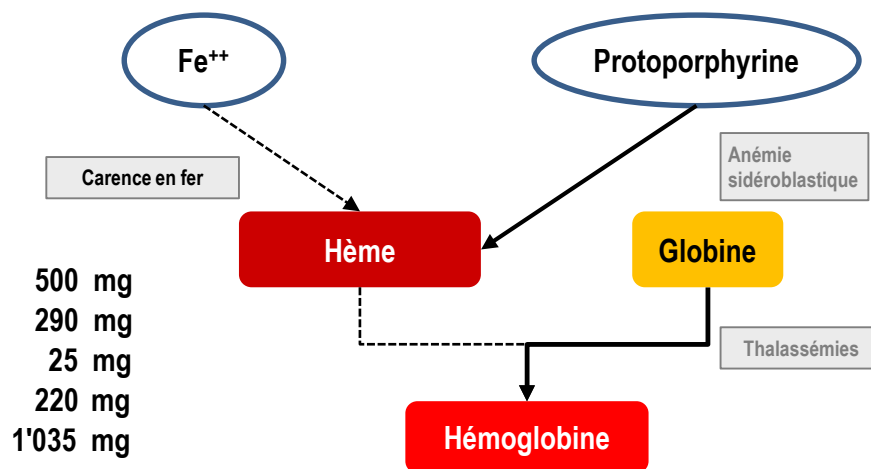
Augmentation du volume globulaire maternel

Besoins foetaux

Placenta

Pertes basales (*0,8 mg / jour pendant 9 mois*)

TOTAL :



## DEFICIT FONCTIONNEL EN FER

Absence de réponse satisfaisante à l'érythropoïétine lors d'anémie secondaire à une insuffisance rénale ou à un processus inflammatoire avec une ferritinémie dans les intervalles de référence, voire augmentée (v. p. 34-35)

# TRAITEMENT DE L'ANEMIE FERRIPRIVE

## TRAITEMENT CAUSAL

### SUBSTITUTION EN FER (correction de l'anémie et reconstitution des réserves)

#### Par voie orale :

**Données de base :** 1 L de sang = 500 mg de fer et 160 g d'hémoglobine. 1 g d'hémoglobine :  $500 / 160 = \pm 3$  mg de fer  
Volume sanguin : 75 mL / kg. Réserves de fer : 1'000 mg

**Exemple :** Femme de 56 ans, poids 50 kg, hémoglobine 80 g / L  
Calcul pour corriger l'anémie et reconstituer les réserves :

$$[\text{Volume sanguin (L)} \times (160 - \text{Hb de la patiente}) \times 3] + 1'000 \text{ mg} \rightarrow [3,75 \times (160 - 80) \times 3] + 1'000 \text{ mg} = 1'900 \text{ mg de fer}$$

*La patiente reçoit 100 mg / jour de Fe<sup>++</sup> élément, absorption moyenne : 15 mg / jour*

*Durée de la substitution :  $1'900 / 15 = 126$  jours ( $\pm 4$  mois)*

*Correction de l'anémie : environ 1 mois !*

*La carence en fer est corrigée lorsque la ferritine sérique se situe dans les intervalles de référence*

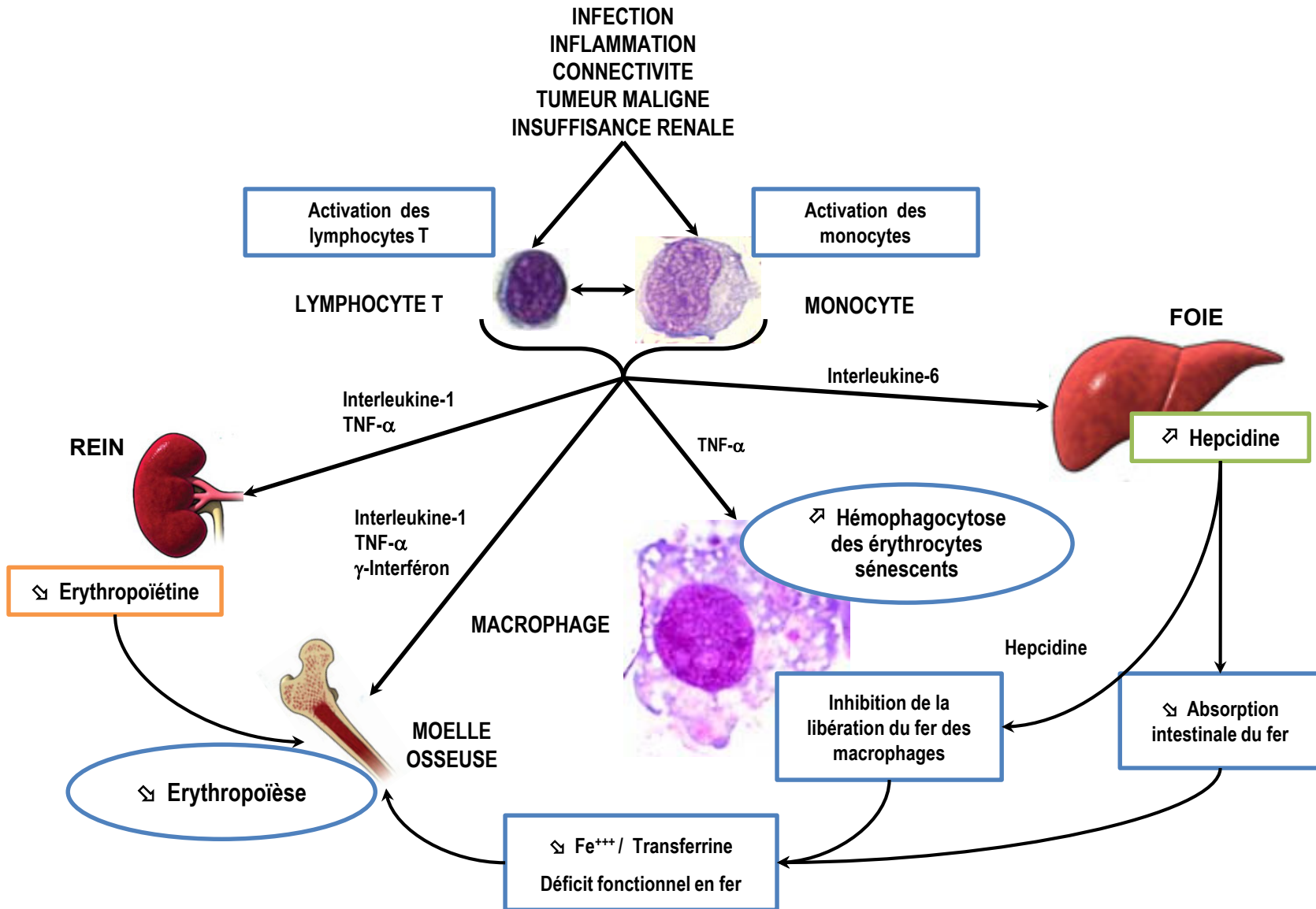
**Par voie parentérale :** 1-3 perfusion(s) de 500 mg (15 mg / kg) de carboxymaltose ferrique  
év. oxyde de Fe<sup>+++</sup> saccharose : 100-200 mg IV 1-3 x / semaine

**Indications :**

- Déficit fonctionnel en fer (contenu en Hb des réticulocytes (CHR<sup>1</sup>) : < 28 pg ; pourcentage d'érythrocytes hypochromes (HYPO<sup>1</sup>) : > 5%*
- Syndrome de malabsorption*
- Intolérance digestive majeure du fer par voie orale*
- Absence d'observance du patient*
- Hémorragie chronique importante et permanente*
- Rares mutations des gènes du DMT 1 (végétariens<sup>2</sup>) ou de la Matriptase-2 : IRIDA (v. p. 28)*

<sup>2</sup>Lors d'alimentation normale et équilibrée, une mutation de DMT 1 est sans conséquence grâce à l'absorption du fer héminique par la voie HCP 1

# ANEMIE INFLAMMATOIRE



# ANEMIE AVEC DEFAUT D'UTILISATION DU FER

## ANEMIE SIDEROBLASTIQUE

### CARACTERES GENERAUX

Anomalie de synthèse du noyau porphyrique

↗ utilisation du Fe<sup>++</sup> avec fréquente hémossidérose

Sang périphérique : Anémie microcytaire, normocytaire ou macrocytaire

Polymorphisme érythrocytaire concernant la taille et la chromie. Ponctuations basophiles grossières. Sidérocytes (coloration de Perls<sup>1</sup>)

Moelle osseuse : Sidéroblastes en couronne en proportion variable selon l'étiologie (*granules de fer disposés "en anneau" autour du noyau*)

### CLASSIFICATION

Formes héréditaires : liées au sexe, autosomale ou mitochondriale

Les plus fréquentes : mutations du gène ALA-S<sup>2</sup> (chromosome X)

Formes acquises

**Primaire :** Clonale (néoplasique)

Anémie réfractaire sidéroblastique, v. SMD, p. 140

**Secondaires :** Non clonale (métabolique / réversible)

Intoxication au plomb (v. p. 85)

Isoniazide, Chloramphénicol, Pyrazinamide, Cyclosérine

Alcool

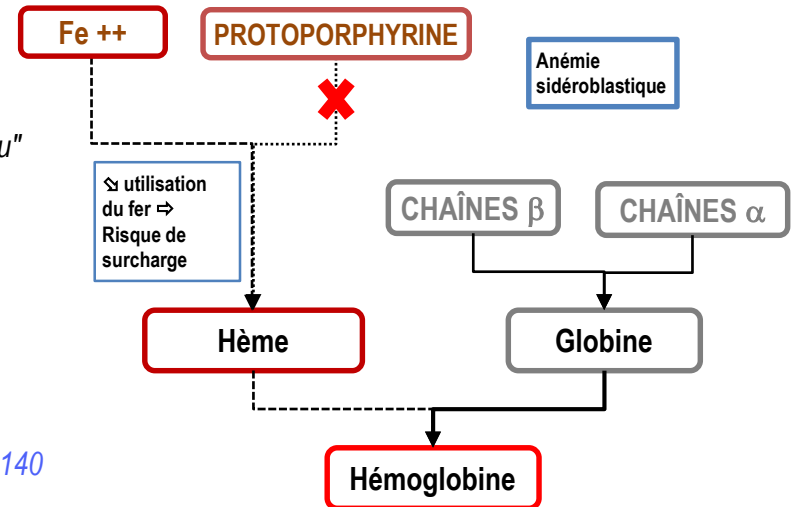
Déficit en cuivre (secondaire à l'ingestion excessive de zinc)

### TRAITEMENT

Suppression de la cause dans les formes secondaires non clonales

Pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) : 2/3 de réponses favorables lors de mutation du gène ALA-S

Chélation en présence de surcharge en fer dans les formes chroniques (ferritine sérique > 500 µg / L)



<sup>1</sup> Coloration de Perls : bleu de Prusse

<sup>2</sup> ALA-S : acide δ-aminolévulinique synthétase (v. synthèse de l'hème p. 39)



# SURCHARGE EN FER / HEMOSIDEROSE

## HEMOSIDEROSE PRIMAIRE OU HEMOCHROMATOSE

Absorption augmentée du fer alimentaire → hypoferritinémie, ↗ % saturation de la transferrine

Mutations du gène *HFE* :

Homozygotie C282Y

Double hétérozygotie C282Y / H63D, autres mutations *HFE*

Mutations non *HFE* :

Hémochromatose juvénile (*mutations de l'hémojuvéline ou de l'hepcidine*)

Autres mutations (*ferroportine, récepteur de la transferrine 2*)

Manifestations cliniques

Atteintes hépatique (fibrose, puis cirrhose, évt. carcinome), cutanée, endocriniennes ("diabète bronzé"), cardiaque, arthralgies, fatigue inexplicée, somnolence

Traitement

Phlébotomies (but : atteindre et maintenir une valeur de ferritine dans les IR)

## HEMOSIDEROSE SECONDAIRE

Anémies avec défaut d'utilisation du fer ± surcharge transfusionnelle

Thalassémie majeure ou intermédiaire (*v. p. 79*)

Anémie sidéroblastique (*v. p. précédente*)

Syndrome myélodysplasique (*v. p. 137-146*)

Anémies avec risque de surcharge transfusionnelle

Anémie hémolytique chronique (*p.ex. drépanocytose, v. p. 80*)

Anémie aplastique (*v. p. 23-25*)

Surcharge alimentaire en fer

Hépatopathie chronique

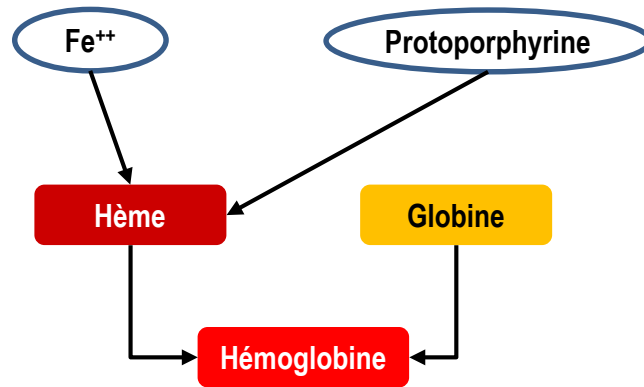
## CAUSES DIVERSES

Surcharge en fer de type africain

Surcharge néonatale en fer

Acéru Plasminémie

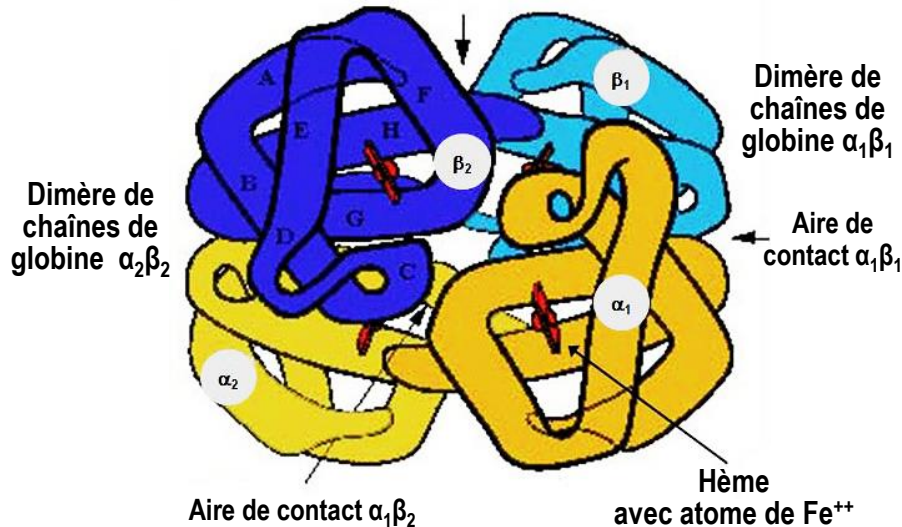
# STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE / INTERACTION O<sub>2</sub> ET 2,3-DPG



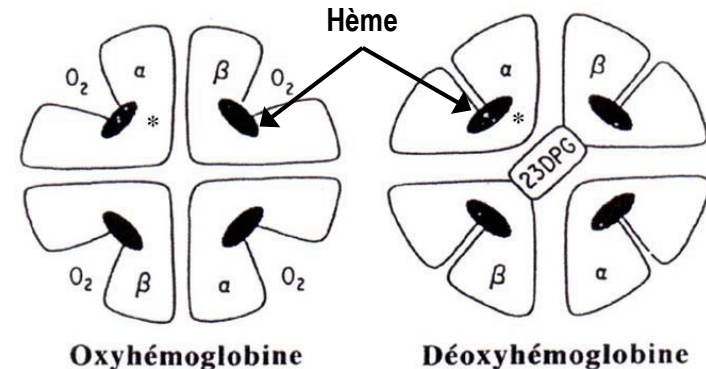
L'hémoglobine est constituée d'un assemblage de 4 chaînes de globine et de 4 groupes hème contenant un atome de Fe<sup>++</sup> chacun, permettant de fixer O<sub>2</sub> en milieu riche (capillaires alvéolaires pulmonaires) et de le libérer dans les tissus avec l'intervention du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) qui diminue l'affinité de l'hémoglobine pour O<sub>2</sub>

## Tétramère de l'hémoglobine

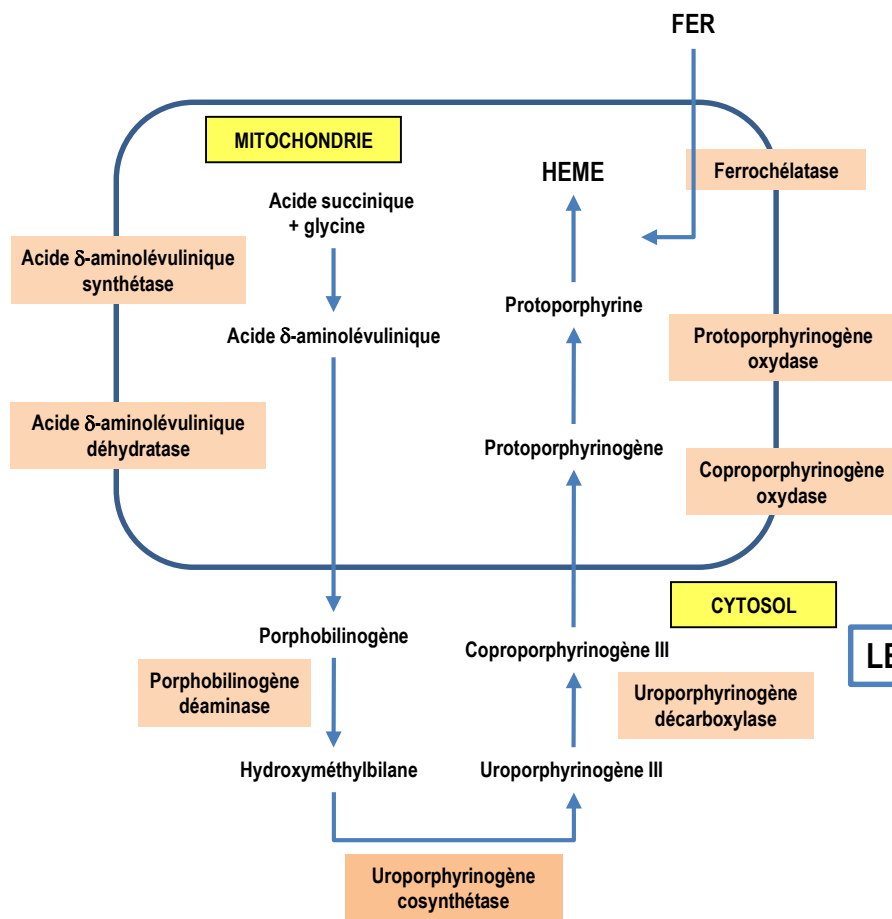
Cavité centrale : site de fixation du 2,3-DPG



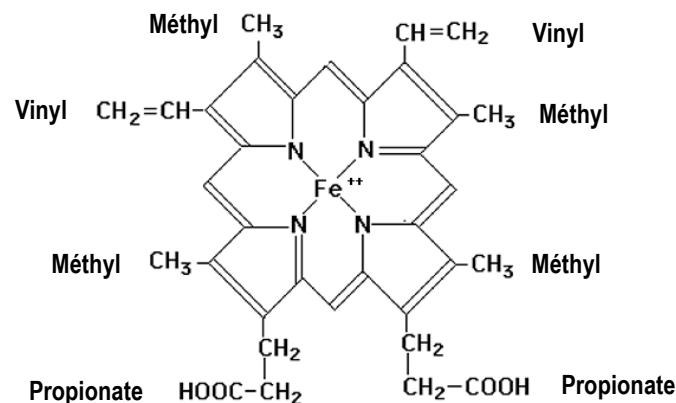
## Compétition entre l'oxygène et le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG)



# SYNTHESE DE L'HEME



## Noyau porphyrinique + Fer



La molécule d'hème

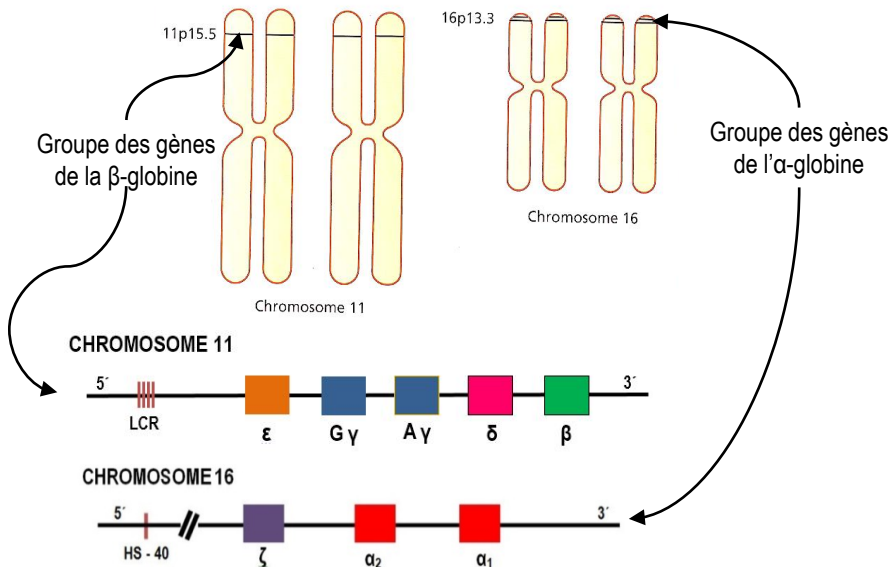
## LES PORPHYRIES HEPATIQUES (H) ET ERYTHROPOIETIQUES (E)

MALADIE	TYPE	DEFICIT ENZYMATIQUE
Porphyrie de Doss	H	ALA déhydratase
Porphyrie aiguë intermittente	H	Porphobilinogène déaminase
Porphyrie érythroïdétique congénitale	E	Uroporphyrinogène cosynthétase
Porphyrie cutanée	H	Uroporphyrinogène décarboxylase
Coproporphyrine héréditaire	H	Coproporphyrinogène oxydase
Porphyrie variegata	H	Protoporphyrinogène oxydase
Protoporphyrine	E	Ferrochélatase

Wajcman H., Lantz B., Girot R. : Les maladies du globule rouge 1992; Médecine-Sciences. Flammarion : p. 418 & 420.

# SYNTHESE DE LA GLOBINE

## GENES CODANT POUR LES DIVERSES CHAINES DE GLOBINE

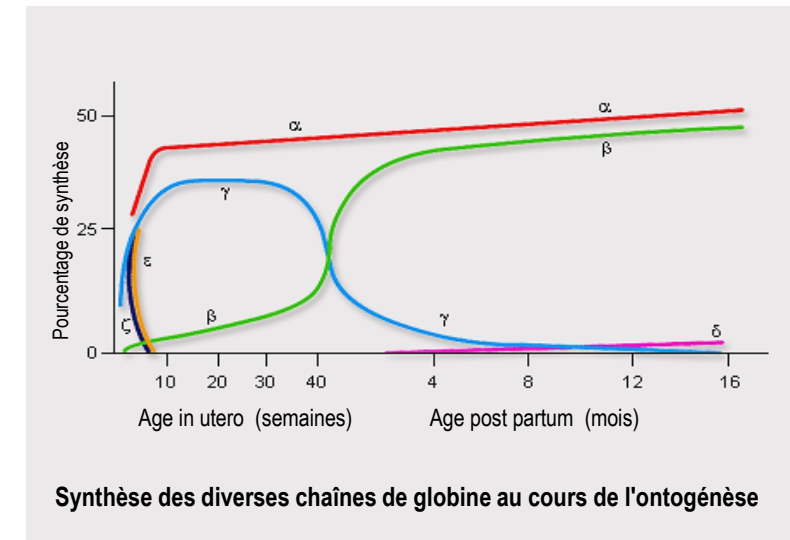


Les gènes codant pour les différentes chaînes de globine sont groupés sur les chromosomes 11 et 16

Sur le chromosome 11 : les gènes des chaînes de globine  $\beta$ ,  $\delta$  et  $\gamma$  des hémoglobines adultes. Les 2 gènes  $\gamma$  codent pour des chaînes qui ne diffèrent que par 1 acide aminé, sans conséquence fonctionnelle

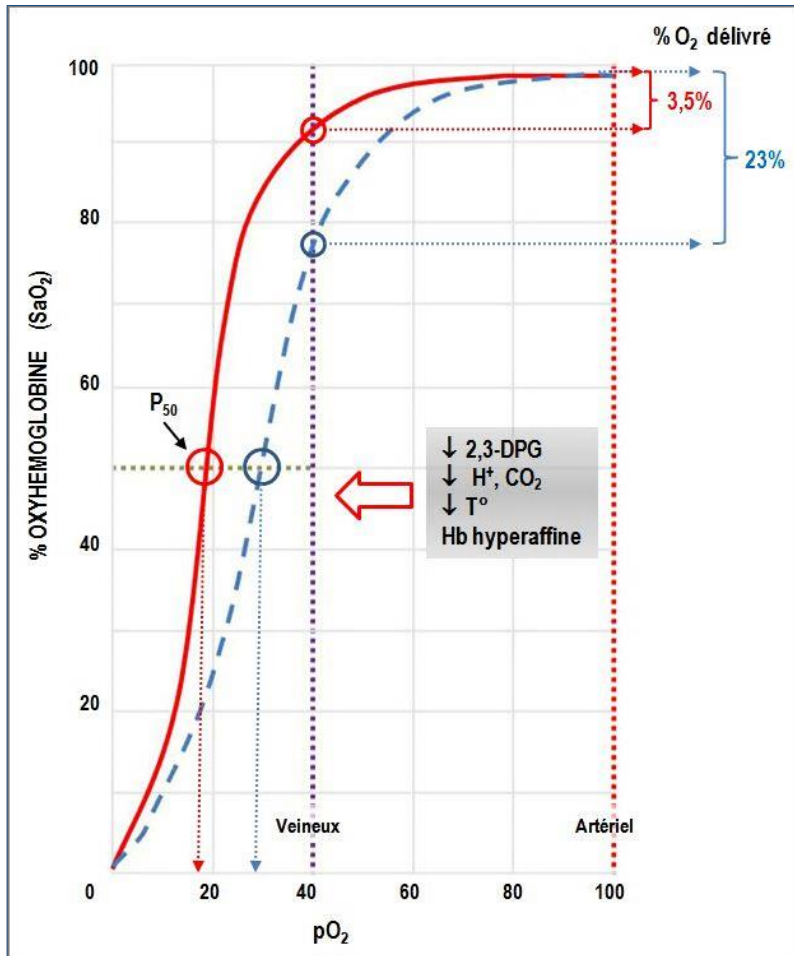
Sur le chromosome 16 : les 2 gènes fonctionnels, identiques, codant ensemble pour les chaînes  $\alpha$  (*en tout 4 gènes  $\alpha$ , 2 paternels et 2 maternels pour le phénotype*); présence du gène de la chaîne  $\zeta$  (hémoglobines embryonnaires)

	STRUCTURE DE LA GLOBINE	HEMOGLOBINE
Hémoglobines embryonnaires	$\zeta_2 \epsilon_2$	Gower 1
	$\zeta_2 \gamma_2$	Portland
	$\alpha_2 \epsilon_2$	Gower 2
Hémoglobines de l'adulte	$\alpha_2 \beta_2$	A <sub>1</sub> (96 – 98%)
	$\alpha_2 \delta_2$	A <sub>2</sub> (1,5 – 3,0%)
	$\alpha_2 \gamma_2$	F (< 1%)



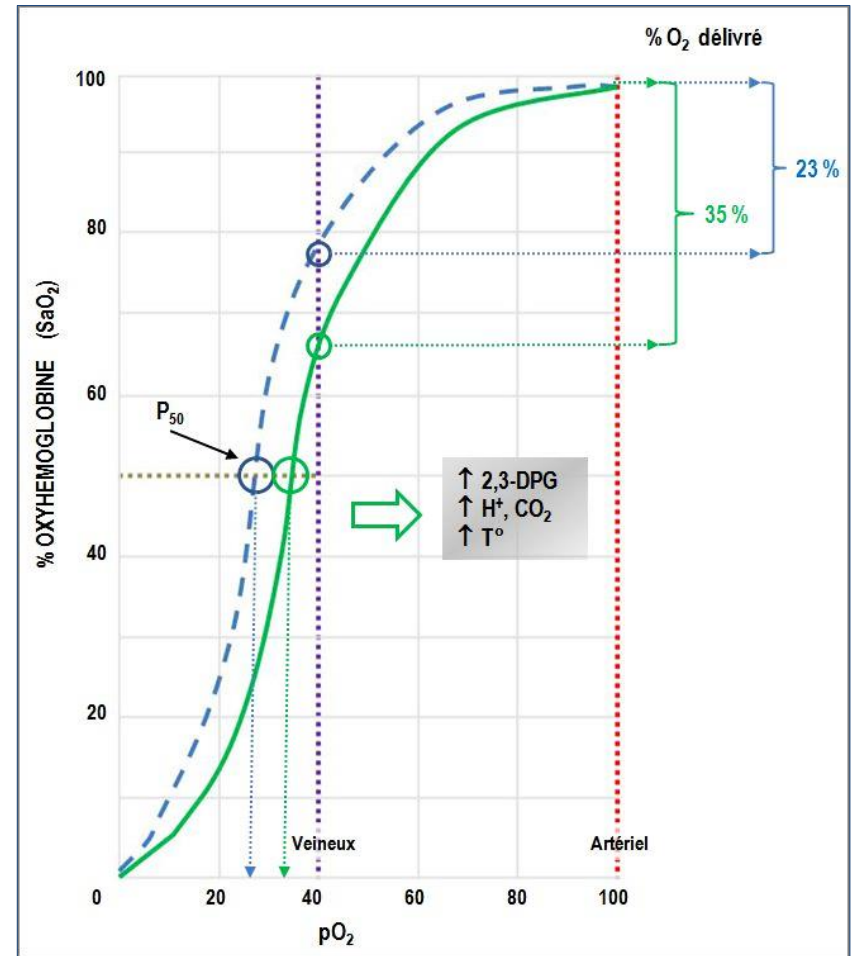
D'après : Wajcman H., Lantz B., Girot R. : les maladies du globule rouge 1992; Médecine-Sciences Flammarion : p. 12.

# AFFINITE DE L'HEMOGLOBINE POUR L'OXYGENE



Déviaton à gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine par ↘ du 2,3-DPG : ↗ de l'affinité de l'hémoglobine pour O<sub>2</sub>

Sur ce schéma, perte d'environ 20% d'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus

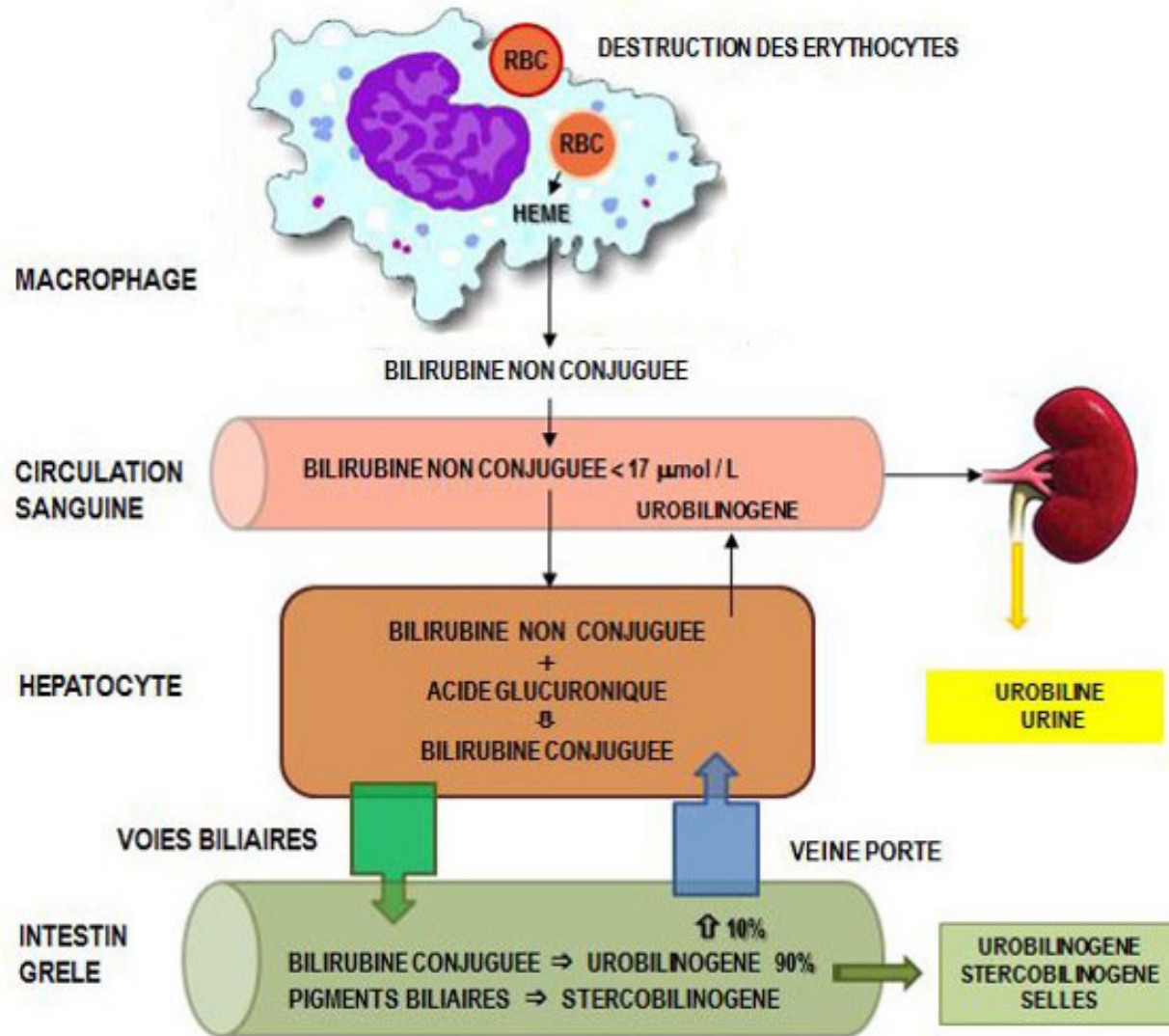


Déviaton à droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine par ↗ du 2,3-DPG : ↘ de l'affinité de l'hémoglobine pour O<sub>2</sub>

Sur ce schéma, gain de 12% d'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus

Courbe normale : - - - - -

# DEGRADATION DE L'HEMOGLOBINE



# ANEMIE MACROCYTAIRE NORMOCHROME HYPOREGENERATIVE

MCV :	↗	> 99 fL
MCH :	↗	> 34 pg
MCHC :	normal	310 – 360 g / L
Réticulocytes :		< 120 G / L

## CLASSIFICATION

### ***ANEMIE MACROCYTAIRE MEGALOBLASTIQUE***

Carence en vitamine B<sub>12</sub>

Carence en folates

Médicaments cytotoxiques

*6-mercaptopurine*

*5-fluorouracyle*

*Cytarabine*

*Hydroxyurée*

*Méthotrexate*

*Zidovudine (AZT)*

### ***ANEMIE MACROCYTAIRE NON MEGALOBLASTIQUE***

Alcoolisme

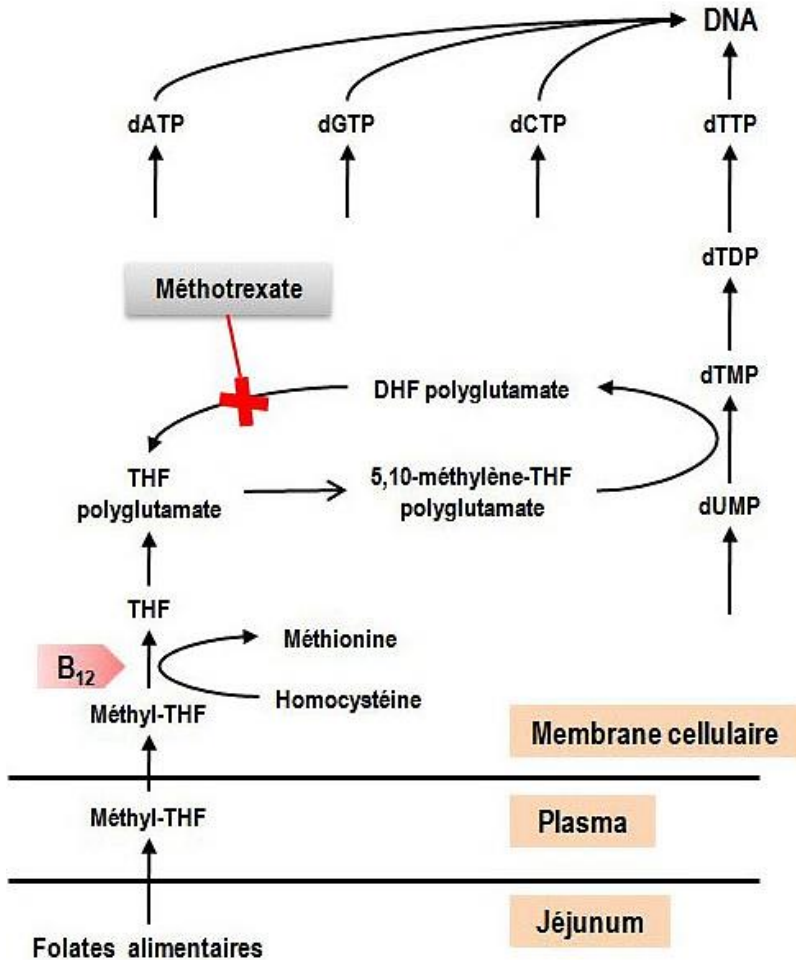
Hépatopathie

Myxoedème

Syndrome myélodysplasique



# ANEMIE MACROCYTAIRE MEGALOBLASTIQUE PHYSIOPATHOLOGIE



## Rôle de la vitamine B<sub>12</sub> (cobalamine) et des folates dans le métabolisme de l'ADN (DNA)

Méthyl-THF : méthyltétrahydrofolate  
 THF : tétrahydrofolate  
 DHF : dihydrofolate  
 MP : monophosphate  
 DP : diphosphate  
 TP : triphosphate

A : adénine  
 G : guanine  
 C : cytosine  
 T : thymidine  
 U : uridine  
 d : déoxyribose

Le déficit en méthionine serait la cause d'une anomalie de synthèse de la myéline  
 Conséquence : symptômes et signes neurologiques constatés lors de carence en vitamine B<sub>12</sub>

## Autre fonction de la vitamine B<sub>12</sub>

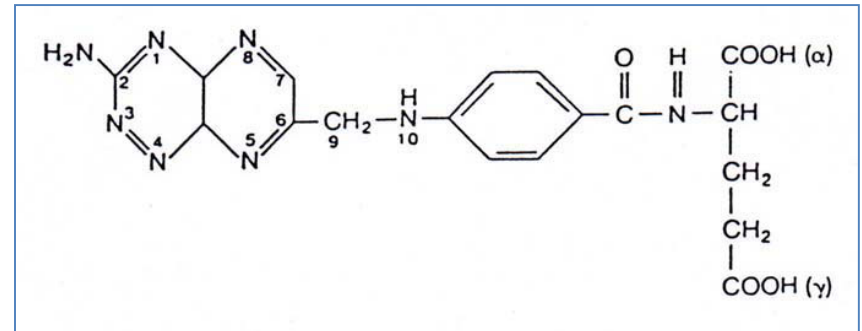
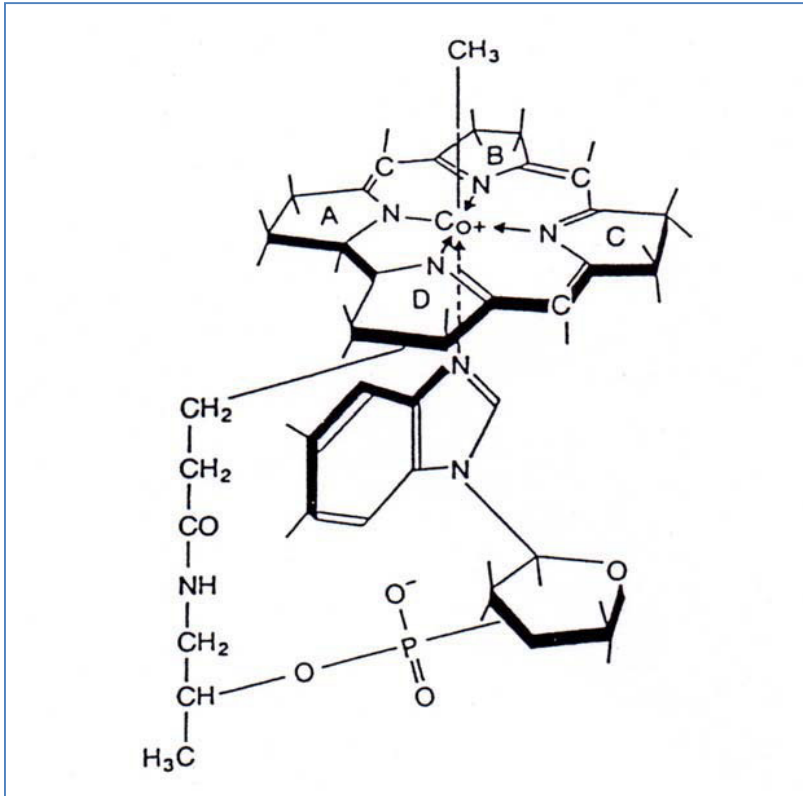


Une carence en vitamine B<sub>12</sub> a pour conséquence une augmentation de l'homocystéine (v. figure à gauche) et de l'acide méthylmalonique plasmatiques



# VITAMINE B<sub>12</sub> ET FOLATES

## STRUCTURE CHIMIQUE



Structure de l'acide folique (acide ptéroylglutamique) :  
noyau ptéridine + acide para-aminobenzoïque + glutamate(s)

Structure de la méthylcobalamine (*plasma*).  
Autres dérivés : déoxyadénylcobalamine (*tissus*),  
hydroxocobalamine et cyanocobalamine (*utilisés dans le  
traitement des carences en vitamine B12*)

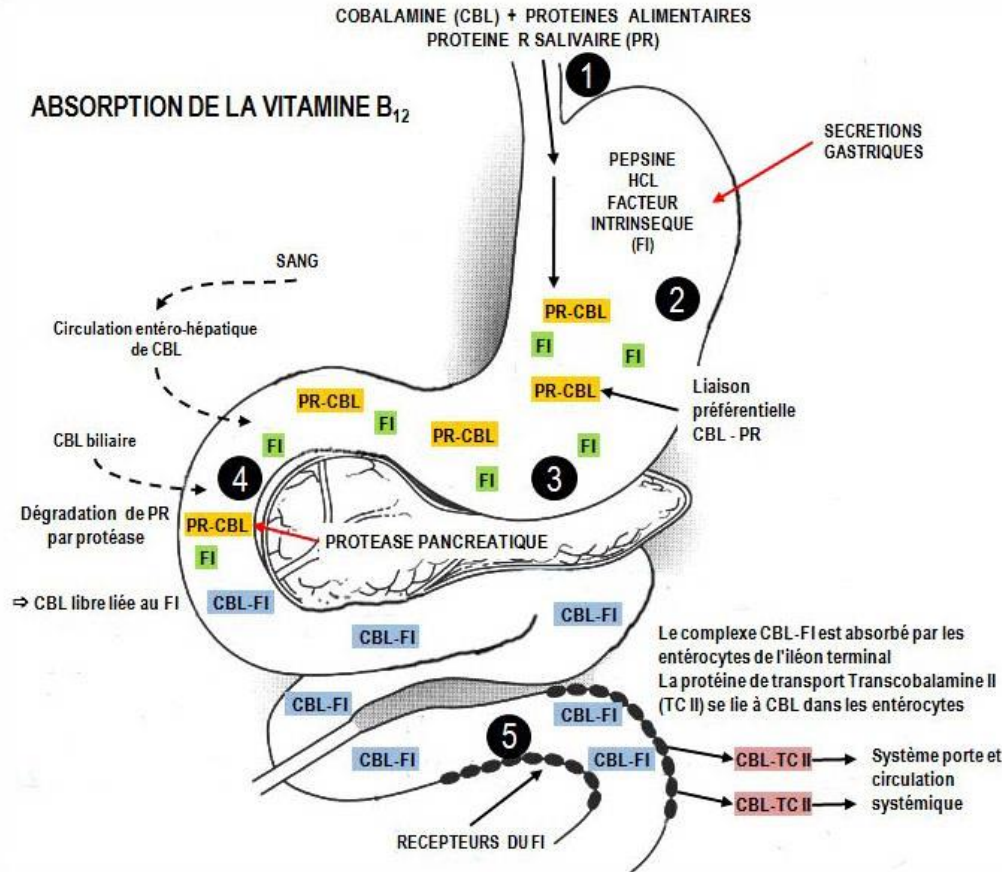
# VITAMINE B<sub>12</sub> ET FOLATES

## CARACTERES GENERAUX

	VITAMINE B <sub>12</sub>	FOLATES
Alimentation équilibrée ( / j)	7 – 30 µg	200 – 250 µg
Besoins quotidiens	1 – 2 µg	100 – 150 µg
Origine	Animale	Légumes, levure, foie
Cuisson	Peu d'effet	Thermolabile
Réserves	2 – 3 mg	10 – 12 mg
Epuisement des réserves	2-4 ans	3-4 mois
Absorption		
Site	Iléon	Jéjunum
Mécanisme	Facteur intrinsèque (FI)	Conversion en méthyltétrahydrofolate
Transport	<p>Transcobalamines (TC)</p> <p>TC I et III ou haptocorrines ou protéines R : <i>Liaison aux protéines alimentaires puis transport des cobalamines</i></p> <p>TC II : <i>transport et transfert intracellulaire des cobalamines</i></p>	Albumine
Formes physiologiques actives	Méthyl- et déoxyadénosylcobalamines	Polyglutamates
Dérivés utilisés lors de substitution thérapeutique	Hydroxocobalamine Cyanocobalamine	Acide folique (ptéroylglutamique)
Valeurs physiologiques (sérum)	133 – 675 pmol / L <sup>1</sup>	7,0 – 45,1 nmol / L <sup>1</sup>

<sup>1</sup> LCC-CHUV, 2015

# ABSORPTION DE LA VITAMINE B<sub>12</sub>

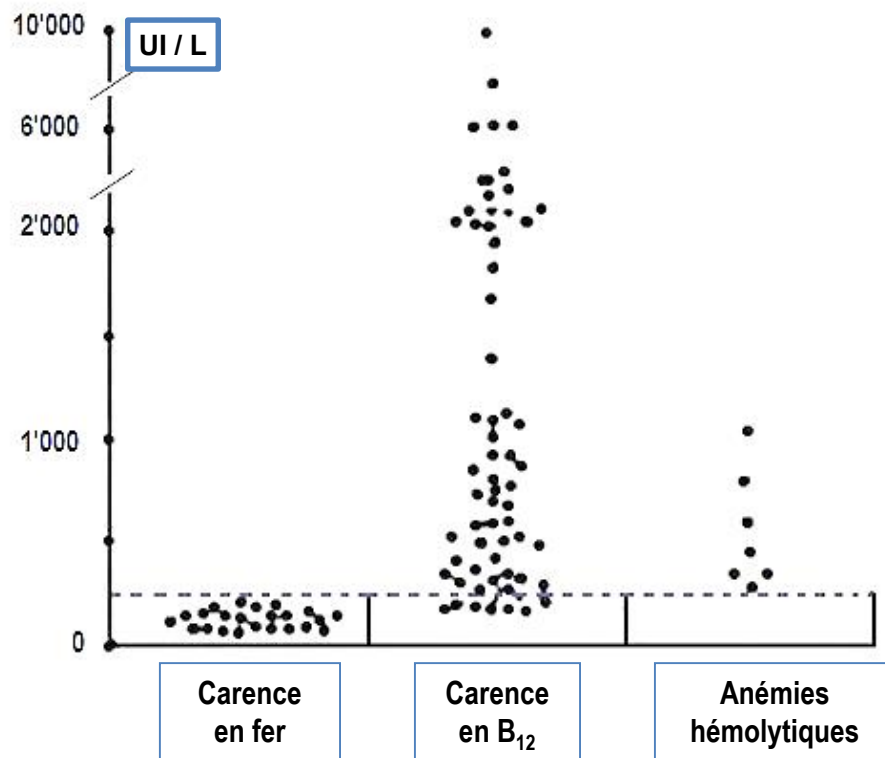


## MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE CARENCE EN VITAMINE B<sub>12</sub> (COBALAMINE)

- 1 Carence alimentaire en cobalamine
- 2 Anomalie de la dissociation cobalamine - protéines alimentaires
- 3 Déficit quantitatif ou qualitatif en facteur intrinsèque (IF)
- 4 Insuffisance de la protéase pancréatique  
Utilisation de la vitamine B<sub>12</sub> par des bactéries ou *diphyllobothrium latum* (bothriocéphale)
- 5 Anomalie de la muqueuse et / ou des récepteurs à l'IF et / ou du transfert dans l'entérocyte

Les cobalamines d'origine alimentaire sont liées de manière non spécifique aux **protéines**. Dans l'estomac, la **digestion peptique à pH acide** sépare les protéines alimentaires des cobalamines qui se lient aux **protéines R (ou haptocorrines) d'origine salivaire**. Dans le duodénum, les **protéases pancréatiques** dégradent la protéine R ce qui permet la **liaison des cobalamines au facteur intrinsèque d'origine gastrique**. Le **récepteur iléal** du complexe vitamine B<sub>12</sub> / FI est la **cubuline**. Les TC I et TC III sont abondantes dans les granules secondaires des neutrophiles.

# LDH ET ANEMIE



**Activité des LDH lors d'anémies par carence en fer, en vitamine B<sub>12</sub> et hémolytiques**

*La ligne discontinue marque la limite supérieure de l'intervalle de référence*

*D'après Emerson P.M., Wilkinson J.H., Br J Haematol 1966; 12 : 678-688.*

# ANEMIE MACROCYTAIRE MEGALOBLASTIQUE PAR ANOMALIE DE SYNTHÈSE DE L'ADN

Ralentissement de la maturation nucléaire

Concentration optimale en hémoglobine atteinte avant les 4 mitoses normales

Diminution du nombre des mitoses

Augmentation de la taille des cellules

*Moelle osseuse* : mégalo blastes

*Sang périphérique* : mégalo cytes ("macroovalocytes")

Hémolyse médullaire et périphérique

Moelle avec hyperplasie mégalo blastique par recrutement des cellules souches vers la lignée érythroïde par l'érythropoïétine

## TEST DE SCHILLING

Saturation des transcobalamines par injection IM de 1 mg de vitamine B<sub>12</sub>

Prise orale de 0,5 -1 µg de vitamine B<sub>12</sub> radiomarquée

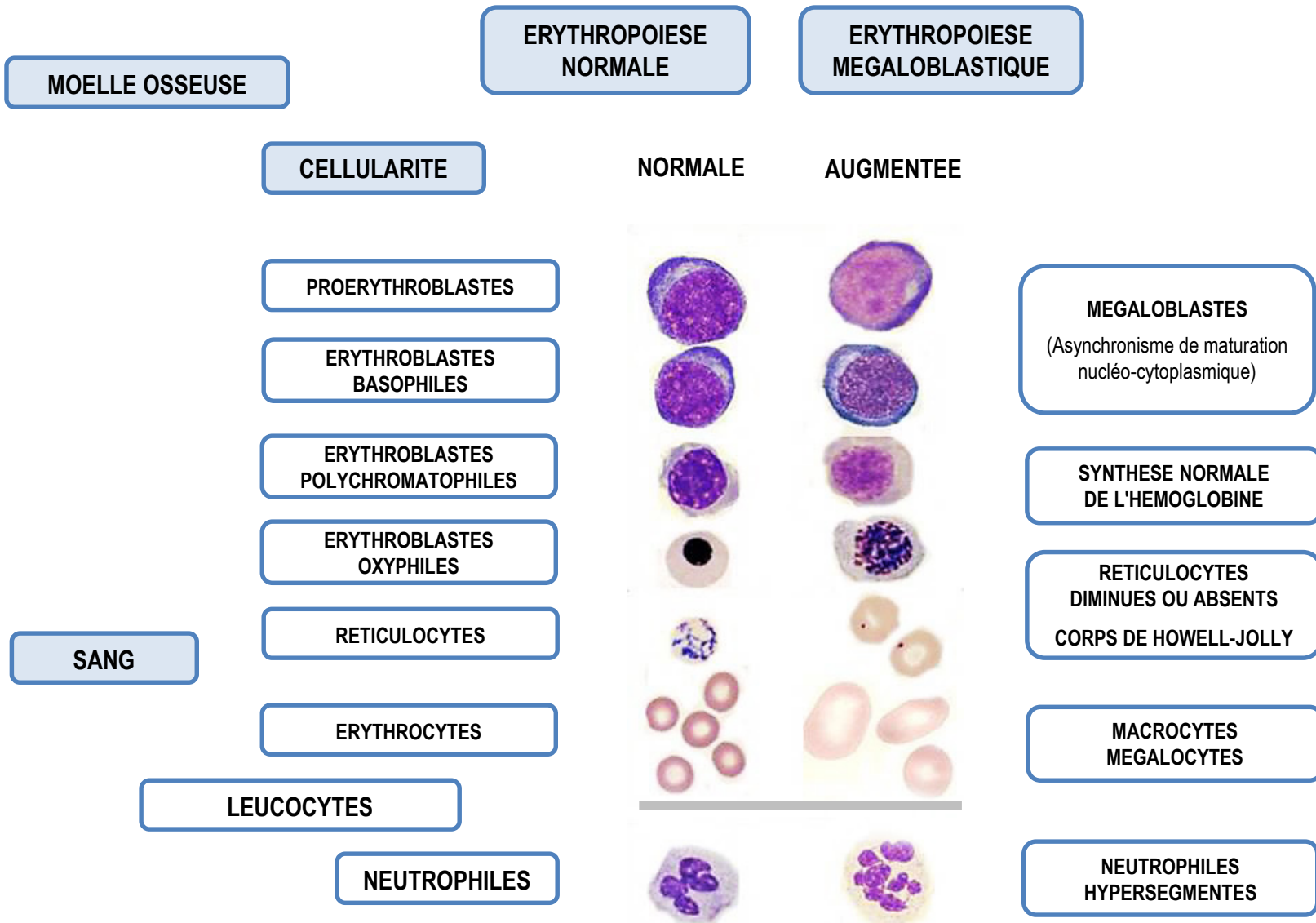
Récolte des urines pendant 48 heures et mesure de la radioactivité éliminée

Si le test est pathologique, répétition du test avec prise orale concomitante de facteur intrinsèque (FI)

	Excrétion urinaire de vitamine B <sub>12</sub> radiomarquée (%)	
	B <sub>12</sub> seule	B <sub>12</sub> + FI
Sujet normal	18 (9 – 36)	–
Anémie pernicieuse (Biermer)	0,5 (0 – 1,2)	13 (6 – 31)
Malabsorption (entéropathie au gluten)	3,6 (0 – 19)	3,3 (0 – 10)

Résultats obtenus avec 0,5 µg de vitamine B<sub>12</sub> radiomarquée par voie orale. Ce test est actuellement abandonné, la vitamine B<sub>12</sub> radiomarquée n'étant commercialement plus disponible. Nous l'avons cependant maintenu uniquement dans un but didactique

# ERYTHROPOIESE NORMALE OU MEGALOBLASTIQUE



# CAUSES D'UNE CARENCE EN VITAMINE B<sub>12</sub>

## MALABSORPTION

### D'origine gastrique :

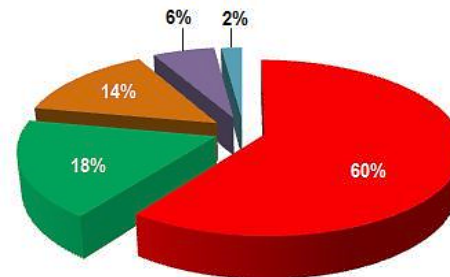
*Achlorhydrie*  
*Anémie pernicieuse (Biermer)*  
*Gastrectomie partielle ou totale*  
*Défaut congénital en facteur intrinsèque*

### D'origine intestinale :

*Résection de l'iléon terminal*  
*Maladie de Crohn*  
*Entéropathie au gluten*  
*Bothriocéphale (Diphyllobothrium latum)*

## CARENCE ALIMENTAIRE

### Distribution des causes de carences en vitamine B<sub>12</sub> chez l'adulte



- 1. Non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines de transport ou digestion insuffisante des vitamines B12 alimentaires
- 2. Anémie pernicieuse
- 3. Indéterminée
- 4. Malabsorption
- 5. Carence alimentaire

# ANEMIE PERNICIEUSE (BIERMER)

## PHYSIOPATHOLOGIE

Gastrite atrophique d'origine immune avec manque de facteur intrinsèque

## HEMATOLOGIE

Anémie macrocytaire mégaloblastique  
Neutropénie avec neutrophiles hypersegmentés  
Thrombopénie

## CLINIQUE

**Glossite atrophique** (glossite de Hunter), **troubles dyspeptiques**

**Sclérose combinée de la moelle épinière**

*(paresthésies, douleurs, troubles à la marche, diminution de la pallesthésie, syndrome pyramidal)*

→ *Défaut de synthèse de la méthionine ?*

**Symptômes psychiatriques** *(irritabilité, dépression)*

**Hyperpigmentation mélanique de la peau** *(rare !)*

**Stérilité, asthénospermie**



# ANEMIE PERNICIEUSE (2)

## LABORATOIRE

### CHIMIE CLINIQUE

- ↗ Acide méthylmalonique plasmatique (normalement < 0,28  $\mu\text{mol} / \text{L}^1$ )
- ↗ Homocystéine plasmatique (IR : 5 – 15  $\mu\text{mol} / \text{L}^1$ )
- ↘ Holotranscobalamine : 10-30 % de la vit. B<sub>12</sub> biologiquement actifs (plus spécifique d'une carence que la B<sub>12</sub> totale, dont 70-90 % sont inactifs par liaison aux haptocorrines)

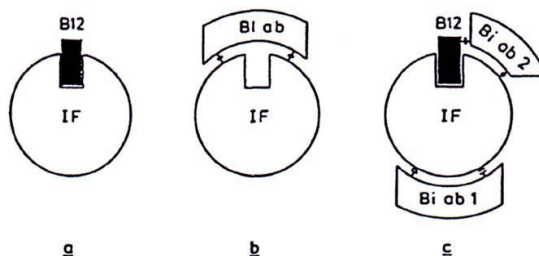
### TEST DE SCHILLING

Pathologique, corrigé si administration simultanée par voie orale de vitamine B<sub>12</sub> et de facteur intrinsèque

### RECHERCHE D'ANTICORPS

	Anti-cellules pariétales ( $\pm 90\%$ ) <sup>1</sup>	Anti-facteur intrinsèque ( $\pm 50\%$ )
Spécificité	-	+
Sensibilité	+	-

<sup>1</sup> Des anticorps anticellules pariétales sont décelés chez des individus sains (5-20%) et lors de myxoedème (~ 30%)

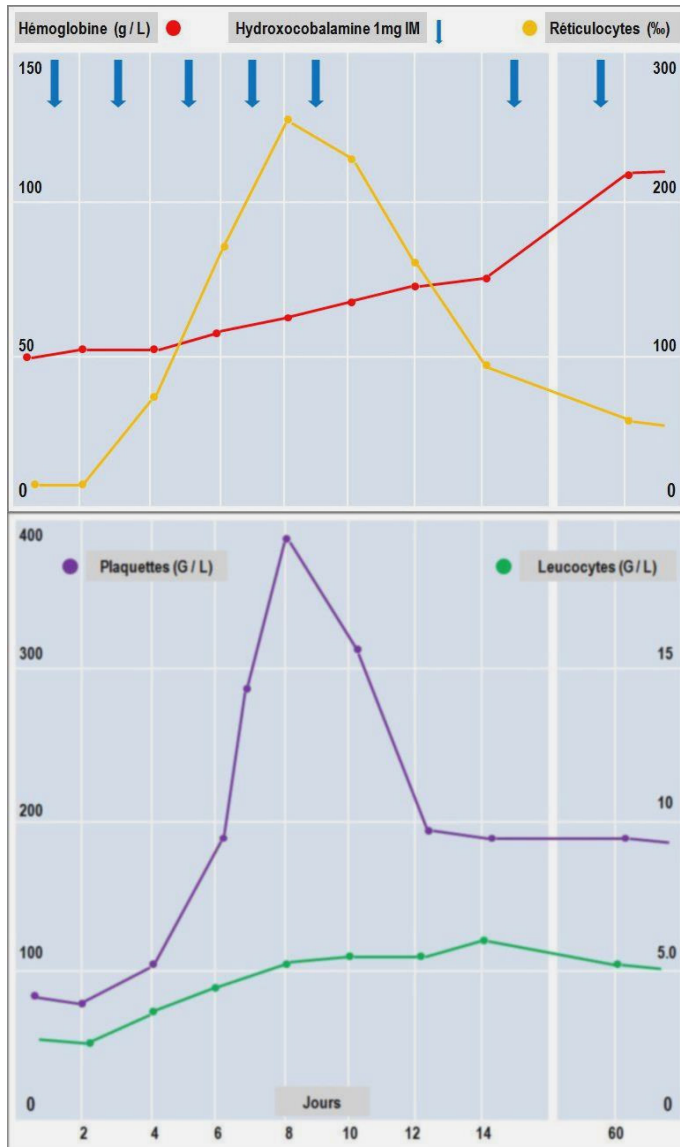


Représentation schématique du facteur intrinsèque (IF), de la vitamine B<sub>12</sub> et de l'anticorps dirigé contre le facteur intrinsèque :

- a) Liaison normale entre IF et vitamine B<sub>12</sub>
- b) Anticorps bloquant
- c) Anticorps couplant

# ANEMIE PERNICIEUSE (3)

## REPONSE A LA SUBSTITUTION D'HYDROXOCOBALAMINE



- Après administration d'Hydroxocobalamine par voie systémique :
- La moelle osseuse redevient normoblastique après environ 48 heures. Persistance pendant 12 jours (parfois plus) de métamyélocytes géants
- En raison du temps de maturation variable des lignées hématopoïétiques :
- 6<sup>e</sup> - 10<sup>e</sup> jour, augmentation des réticulocytes ("pic réticulocytaire"), normalisation des numérations plaquettaire et leucocytaire si abaissées au préalable
  - Normalisation des valeurs de l'hémoglobine à partir du 2<sup>e</sup> mois seulement

*D'après Hoffbrand A.V., Moss P.A.H.. : Essential Haematology, 6th edition  
2011; Wiley-Blackwell Publishing : p. 70.*

# CAUSES D'UNE CARENCE EN FOLATES

## CARENCE ALIMENTAIRE

### MALABSORPTION

*Entéropathie au gluten*

*Résection étendue du jéjunum*

*Maladie de Crohn*

### AUGMENTATION DES BESOINS

**Physiologique :** *Grossesse*

*Lactation*

*Prématurité*

*Croissance*

**Pathologique :** *Anémie hémolytique*

*Cancer, néoplasie myéloïde ou lymphoïde*

*Processus inflammatoire*

### MEDICAMENTS

*Antiépileptiques (par ex. : Diphénylhydantoïne)*

*Barbituriques*

*Salazopyrine*

### ETHYLISME

# ATTITUDE EN PRESENCE D'UNE ANEMIE MACROCYTAIRE AVEC OU SANS NEUTROPENIE ET / OU THROMBOPENIE

## 1. RETICULOCYTES

*Anémie régénérative ?*

## 2. DOSAGES DES FOLATES ET DE LA VITAMINE B<sub>12</sub>

*Trouble de synthèse de l'ADN ?*

## 3. TESTS THYROIDIENS

*Hypothyroïdie ?*

## 4. RECHERCHE D'UN ETHYLISME

## 5. SI 1-4 NEGATIFS → CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE DE LA MOELLE OSSEUSE

*Syndrome myélodysplasique ?*

*Aplasie médullaire ?*

## ANEMIE NORMOCYTAIRE NORMOCHROME REGENERATIVE

MCV :	normal	81 – 99 fL
MCH :	normal	27 – 34 pg
MCHC :	normal	310 – 360 g / L
Réticulocytes :		> 120 G / L

## HEMORRAGIE AIGUE

PERTE SANGUINE	% VOLUME SANGUIN	SYMPTOMES
0,5 – 1,0 L	10-20	Possible réaction vaso-vagale
1,0 – 1,5 L	20-30	Tachycardie / hypotension
1,5 – 2,0 L	30-40	Choc hypovolémique réversible
> 2,0 L	> 40	Choc hypovolémique irréversible

## HEMORRAGIE AIGUE (2)

Evolution en 2 phases :

1. Hypovolémie (1-3 jours)
2. Restauration de la volémie

L'anémie n'est présente que dans la phase de restauration de la volémie

L'anémie est normocytaire normochrome pour autant que les réserves de fer ne soient pas épuisées



*1 L de sang = 500 mg de fer*

**Augmentation des réticulocytes dès le 4ème jour, éventuellement leucocytose neutrophile avec déviation à gauche, myélémie** (*présence de quelques métamyélocytes et myélocytes*), **thrombocytose**

Traitement :

Phase 1 : **Concentrés érythrocytaires et plasma**

Phase 2 : **Concentrés érythrocytaires**

# ANEMIE HEMOLYTIQUE

## GENERALITES

### ANAMNESE

Origine ethnique, cas familiaux  
Séjour à l'étranger  
Prise de médicaments  
Transfusion(s) antérieure(s), grossesse(s)

### CLINIQUE

Ictère  
Splénomégalie

### HEMOGRAMME

Anémie normocytaire normochrome

*Cas particuliers :*

*Absence d'anémie si l'hémolyse est compensée*

*Anémie microcytaire : thalassémies, hémoglobinopathies E, C; PNH<sup>1</sup>*

*Anémie macrocytaire : forte réticulocytose, carence en folates associée*

Signes de régénération

*Polychromasie*

*Augmentation des réticulocytes*

*Présence d'érythroblastes*

Morphologie des érythrocytes

*Sphérocytes, schizocytes, drépanocytes, cellules cibles*

<sup>1</sup> PNH : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (carence en fer secondaire à une hémoglobinurie chronique)

# ANEMIE HEMOLYTIQUE

## GENERALITES (2)

### CHIMIE CLINIQUE

- ↗ bilirubine non conjuguée
  - ↗ L D H
  - ↗ haptoglobine
  - ↗ stercobilinogène fécal
- Urobilinurie

### EPREUVES ISOTOPIQUES

Mesure de la  $\frac{1}{2}$  vie érythrocytaire (rarement pratiquée)

### HEMOLYSE EXTRAVASCULAIRE

"Sensibilisation" des érythrocytes circulants et destruction par le système monocytes-macrophages  
(rate, foie, ganglions, moelle osseuse)

### HEMOLYSE INTRAVASCULAIRE

- ↗ Hb plasmatique ( $> 50 \text{ mg / L}$ )
- Hémoglobinurie  
Hémosidérinurie

### HEMOLYSE PAR ANOMALIE CORPUSCULAIRE

Héréditaire (sauf PNH<sup>1</sup>)  
Homozygote ou hétérozygote

<sup>1</sup>PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
(Hémoglobinurie paroxystique nocturne)

### HEMOLYSE PAR ANOMALIE EXTRACORPUSCULAIRE

Acquise



# ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR ANOMALIE CORPUSCULAIRE

## ENZYMOPATHIE

## ANOMALIE DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE

## ANOMALIE DE L'HEMOGLOBINE

**Diminution ou absence de synthèse de chaînes de la globine**

**THALASSEMIES** (*v. p. 76-79*)

**Substitution ou délétion d'un résidu sur une chaîne de la globine (> 1'000 anomalies)**

**DREPANOCYTOSE**

**HEMOGLOBINES E, C**

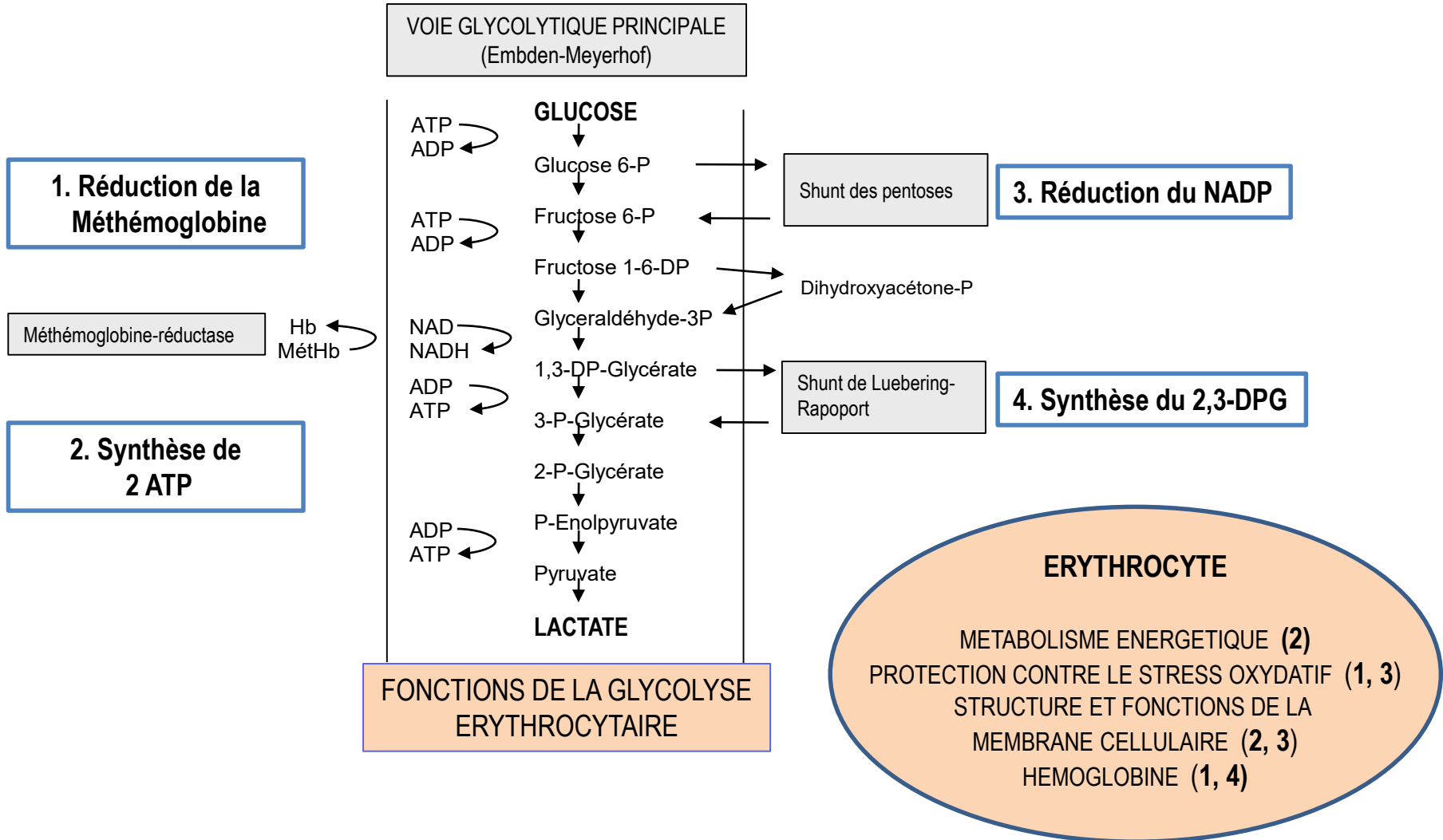
**HEMOGLOBINES INSTABLES**

**HEMOGLOBINES M<sup>1</sup>**

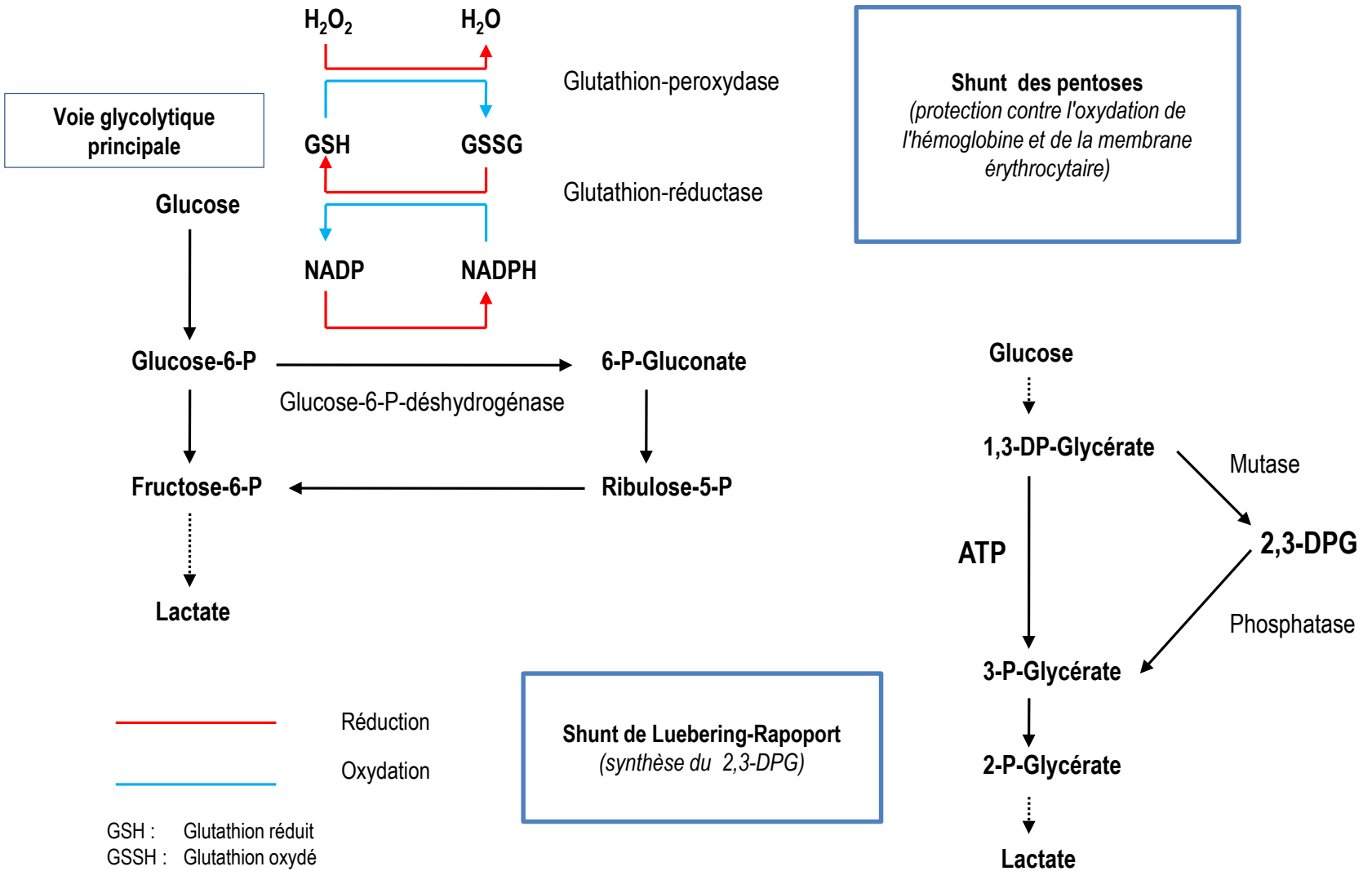
**HEMOGLOBINES AVEC AFFINITE AUGMENTEE OU DIMINUEE POUR L'HEMOGLOBINE**

<sup>1</sup> M : Méthémoglobine

# GLYCOLYSE ERYTHROCYTAIRE



# GLYCOLYSE ERYTHROCYTAIRE (2)



# ENZYMOPATHIE ERYTHROCYTAIRE

## FREQUENTE

### SHUNT DES PENTOSE

Déficit en *glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD)*  
( $> 400 \times 10^6$  cas,  $> 300$  variantes)

### VOIE D'EMBDEN-MEYERHOF

Déficit en pyruvate kinase ( $< 1'000$  cas)  
Déficit en glucose-phosphate isomérase ( $< 200$  cas)

## RARE

### VOIE D'EMBDEN-MEYERHOF

Déficit en : *Hexokinase, phosphofructokinase, aldolase, triose-phosphate isomérase, diphosphoglycérate mutase, phosphoglycérate kinase*  
( $< 20$  cas)

# DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE (G-6-PD)

Substitution d'acides aminés de quelques variantes de la G-6-PD

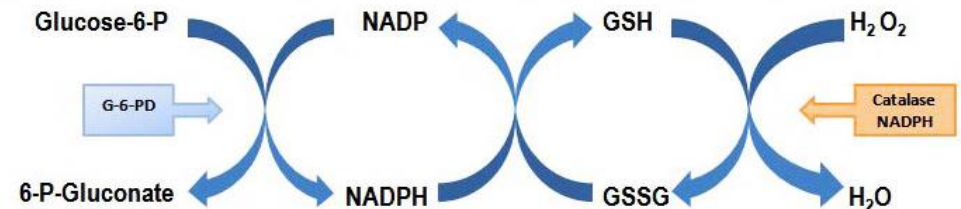
Variantes	Position du résidu				
	68	126	188	227	323
B (+)	Valine	Asparagine	Sérine	Arginine	Leucine
A (+)		Acide aspartique			
A (-)	Méthionine				
A (-)				Leucine	
A (-)					Proline
Méditerranéenne			Phénylalanine		

**B (+) : forme physiologique, prépondérante**

**A (+) : forme physiologique, 30% des Noirs africains**

**A (-) : 11% des Afro-Américains, activité 5-15% de la normale**

**Méditerranéenne [anciennement B (-)] : Activité < 1%**



Le glutathion réduit (GSH) protège les groupes -SH de la membrane érythrocytaire et de l'hémoglobine

Lors de la crise hémolytique, présence de *corps de Heinz* dans les érythrocytes après coloration au bleu de crésyl brillant = hémoglobine dénaturée (oxydée)

Diminution de l'hémolyse lors de la crise réticulocytaire (*érythrocytes jeunes relativement riches en enzyme*)

**Déficit récessif lié au chromosome X**

**Hémolyse : chronique (rare), induite par des médicaments (v. page suivante), fièvre, fèves (favisme)**

# DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE (G-6-PD) (2)

Principales substances susceptibles de déclencher une crise hémolytique lors de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase<sup>1</sup>

## ANTIMALARIQUES

*Primaquine, pamaquine, pentaquine, quinine*

## SULFAMIDES

*Sulfacétamide, sulfaméthoxazole, sulfanilamide, sulfapyrine, sulfoxone, thiazosulfone*

## ANTIBIOTIQUES ET AGENTS BACTERIOSTATIQUES

*Acide para-aminosalicylique, acide nalidixique, nitrofurantoïne, chloramphénicol, bleu de méthylène, niridazole*

## ANTALGIQUES

*Acétanilide, amidopyrine, paracétamol*

<sup>1</sup> En raison du polymorphisme de l'affection, ces substances ne sont pas nécessairement dangereuses pour tous les sujets déficients en glucose-6-PD  
Elles sont cependant à éviter, la tolérance des sujets étant imprévisible

## DIVERS

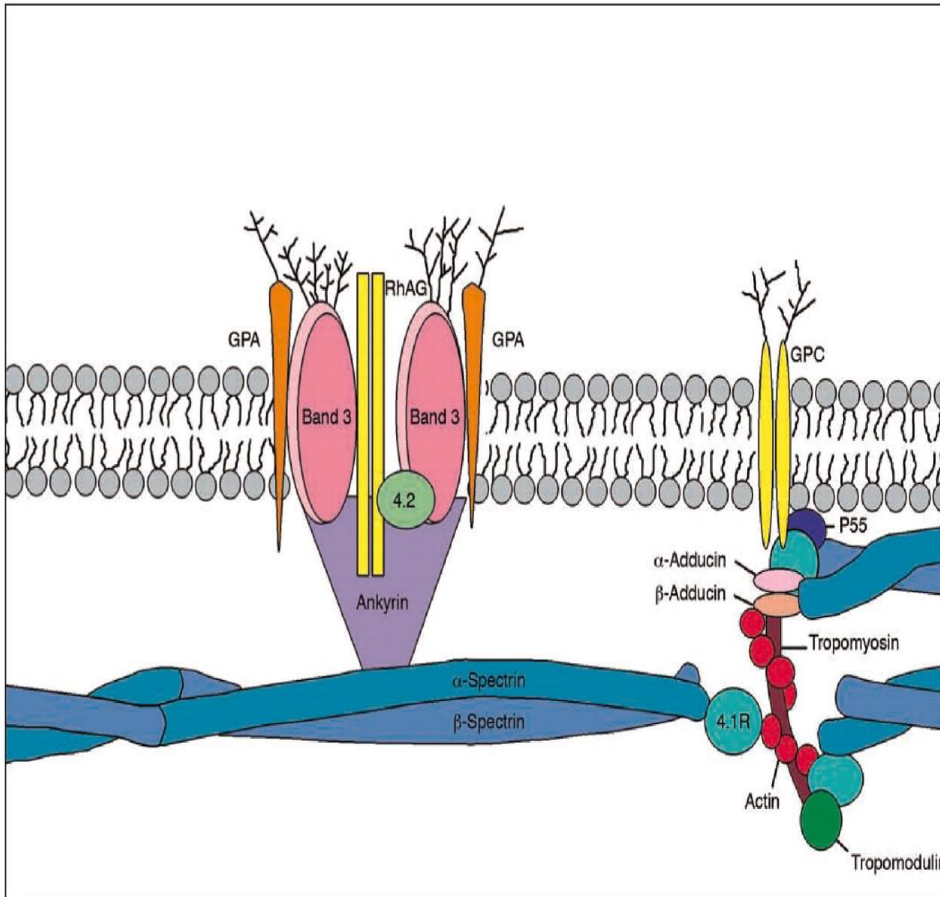
*Bleu de toluidine, naphthalène, phénylhydrazine, probénécide, trinitrotoluène*

## ALIMENTS

*Fèves*

*D'après Wajcman H., Lantz B., Girot R. : Les maladies du globule rouge 1992; Médecine-Sciences Flammarion : p. 262.*

# STRUCTURE DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE



Structure composite formée d'une double couche lipidique "ancrée" par des protéines d'attache englobées dans la membrane lipidique à un réseau élastique bidimensionnel formant un **cytosquelette**

La fixation verticale implique le domaine cytoplasmique de la protéine **Bande 3**, de l'**Ankyrine**, de la **Protéine 4.2** et de la **Spectrine**

Dans le plan horizontal la **Spectrine** interagit avec la **Protéine 4.1 R**, l'**Actine**, la **Tropomoduline**, la **Tropomyosine** et les **Adducines**

La **Protéine 4.1 R** interagit également avec la **Glycophorine C (GPC)** transmembranaire et la protéine **P55** de façon triangulaire

**GPA** : Glycophorine A  
**RhAG** : Antigène Rhésus

# ANOMALIE DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE

## SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE

**AUTOSOMIQUE DOMINANTE** (*voir pages suivantes*)

**AUTOSOMIQUE RECESSIVE** (*fréquente au Japon; mutations de la protéine 4.2*)

**AUTOSOMIQUE DOMINANTE AVEC ACANTHOCYTOSE**

## ELLIPTOCYTOSE HEREDITAIRE

**Anomalies de la spectrine, de la protéine 4.1**

## STOMATOCYTOSE HEREDITAIRE

## ABETALIPOPROTEINEMIE AVEC ACANTHOCYTOSE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ne pas confondre avec l'acanthocytose secondaire à une atteinte hépatique sévère



# SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

## PHYSIOPATHOLOGIE

Anomalies de la spectrine, de l'ankyrine, de la bande 3, parfois associées  
Sphérocytes avec perte de la plasticité et séquestration splénique

*Volume généralement normal*

*Diamètre* ↘

*Surface* ↘

Augmentation de la perméabilité membranaire pour le Na<sup>+</sup> (*activité glycolytique* ↗)

## CLINIQUE

Anémie hémolytique chronique

↗ si : grossesse  
effort physique  
infection virale intercurrente (*EBV, autres*)

Splénomégalie

Test de Coombs négatif

↘ résistance osmotique

↗ autohémolyse, corrigée par le glucose

Destruction splénique pure des érythrocytes

Crise aplastique (*Parvovirus B19*)

Fréquence de lithiase biliaire ↗

## TRAITEMENT

Splénectomie (*forme sévère uniquement*)

# SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE AUTOSOMIQUE DOMINANTE (2)

## Clinique de la sphérocytose héréditaire (SH)

	Trait	SH légère	SH modérée	SH modérée à sévère <sup>1</sup>	SH sévère <sup>1</sup>
Hb (g / L)	Normale	110 – 150	80 – 120	60 – 80	< 60
Réticulocytes (‰)	1 – 30	30 – 80	≥ 80	≥ 100	≥ 100
Contenu en spectrine <sup>2</sup> (% de la normale)	100	80 – 100	50 – 80	40 – 80	20 – 50
Sphérocytes	–	+	+	+	+ avec poïkilocytose
Résistance osmotique	normale	normale / ☹	☹☹	☹☹	☹☹
Autohémolyse	lég. ☹	☹☹	☹☹	☹☹	☹☹☹
Splénectomie ( <i>indication</i> )	–	–	– / +	+	+

<sup>1</sup> Valeurs en absence de transfusions. En principe, les patients avec sphérocytose sévère sont dépendants des transfusions

<sup>2</sup> Valeurs de référence (± DS) : 245 ± 27 x 10<sup>5</sup> dimères de spectrine par érythrocyte

Chez la plupart des patients, le contenu en ankyrine est diminué de manière parallèle. Un nombre réduit de patients présente une absence de *bande 3*, ou de *protéine 4.2*; dans ce cas, la sphérocytose est légère à modérée avec des quantités normales de spectrine et d'ankyrine

Modifié d'après Eber S.W., Armbrust R., Schröter W., J Pediatr 1990; 117 : 409-416, & Pekrun A., Eber S.W., Kuhlmeier A., Schröter W., Ann Hematol 1993; 67 : 89-93.

# HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (PNH<sup>1</sup>)

## PHYSIOPATHOLOGIE

**Mutation d'un gène (PIGA = Phosphatidyl Inositol Glycan complementation class A) situé sur le chromosome X codant pour les glycosyl-phosphatidylinositols, avec pour conséquence un déficit des protéines d'ancrage membranaire**

**3 types d'érythrocytes :**

PNH I :	normaux
PNH II :	intermédiaires
PNH III :	anormaux

**Lyse des érythrocytes par le complément secondaire à un défaut de protéines membranaires dont le :**

CD55 : Decay Accelerating Factor (DAF)

CD59 : Membrane Inhibitor of Reactive Lysis (MIRL) / Homologous Restriction Factor (HRF)

**Atteinte clonale d'une cellule souche**

**La lyse affecte également les neutrophiles et les plaquettes qui présentent par ailleurs des anomalies fonctionnelles**

**Relations avec l'*anémie aplastique***

<sup>1</sup> PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

# HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (PNH) (2)

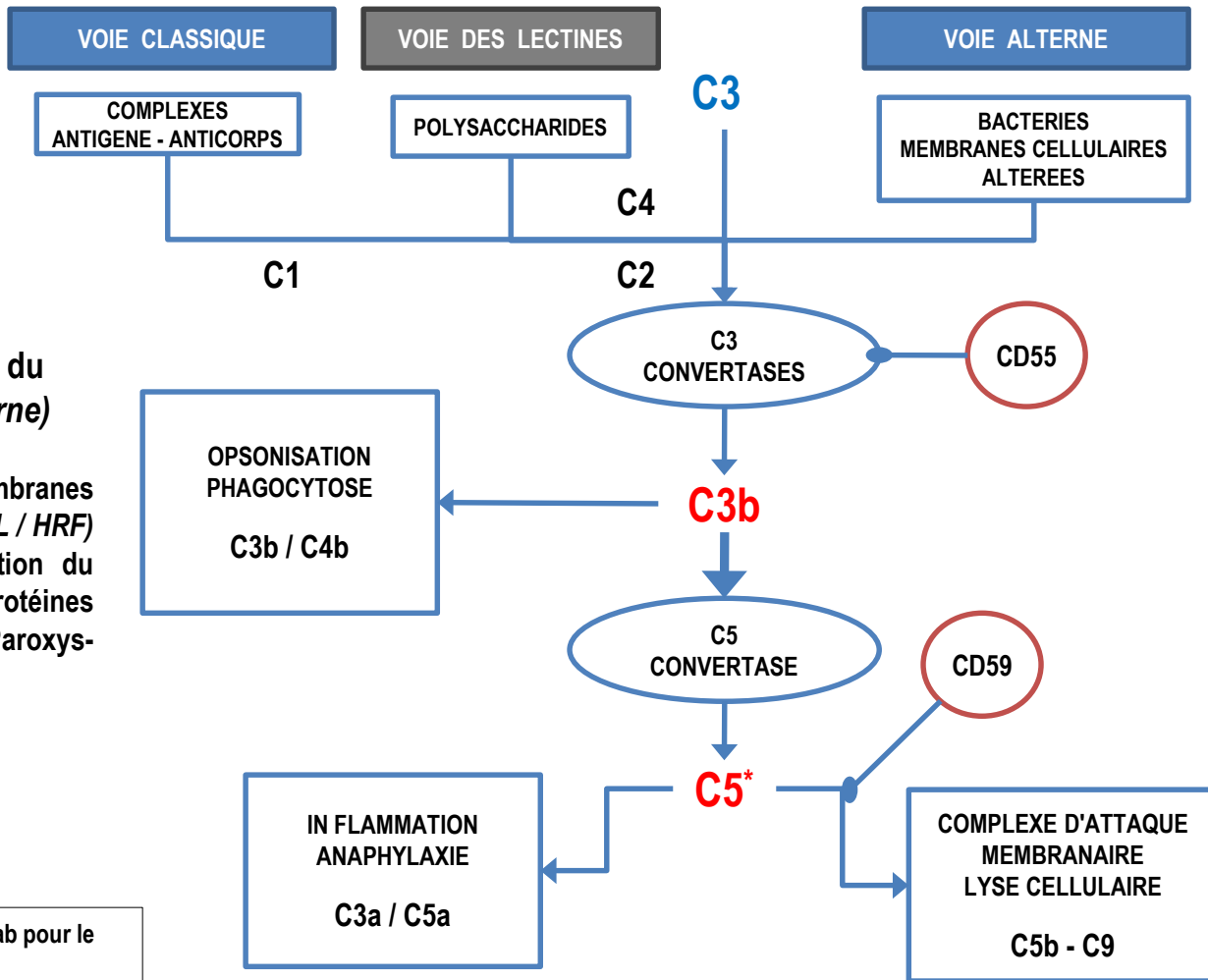


Schéma des voies d'activation du complément (*classique et alterne*)

Les 2 protéines régulatrices des membranes cellulaires **CD55 (DAF)**, ou **CD59 (MIRL / HRF)** jouent un rôle inhibiteur de l'activation du complément par la voie alterne. Ces protéines font défaut dans l'Hémoglobinurie Paroxys-tique Nocturne (**PNH**)

\* Cible de l'anticorps monoclonal Eculizumab pour le traitement de la PNH

# HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (PNH) (3)

## CLINIQUE

Anémie hémolytique avec hémoglobinurie (nocturne)

↗ du pH pendant le sommeil ? (controversé)

Dépend de la taille du clone PNH III. Favorisée par infections, acte chirurgical, exercice violent, alcool, transfusions

Splénomégalie

Manifestations thromboemboliques (*Syndrome de Budd-Chiari : thrombose des veines sus-hépatiques*)

Médiane de survie : 14,6 ans (*Socié G. et al., Lancet 1996; 348 : 573-577.*)

Causes de décès : Thromboses  
Hémorragies

Evolution possible : Anémie aplastique  
Leucémie aiguë

## DIAGNOSTIC

Immunophénotypisation : Déficit(s) de CD55 (*DAF*), CD59 (*MIRL / HRF*), CD58 (*LFA-3*) sur les *érythrocytes*; CD55, CD59, CD58, CD16, CD24 et CD66b sur les *neutrophiles* : marqueurs ancrés aux membranes cellulaires par le biais des **Glycosyl-Phosphatidylinositols (GPI-linked)**

**FLAER test** (*Sutherland D.R. et al., Cytometry Part B (Clinical Cytometry) 2007; 72B : 167-177 et Am J Clin Pathol 2009; 132 : 564-572.*)

Test de Ham-Dacie (*test à l'acide*)<sup>1</sup>

Test au sucre<sup>1</sup>

## TRAITEMENT

Transfusions

Eculizumab (*anticorps monoclonal anti-C5*)

Fer en présence d'une carence martiale (peut augmenter l'hémolyse par stimulation du clone PNH III)

Greffe de cellules souches (évt. de moelle osseuse) dans les cas sévères

<sup>1</sup> Tests obsolètes; avantageusement remplacés par l'immunophénotypisation

# ANOMALIES GENETIQUES DE L'HEMOGLOBINE - HEMOGLOBINOPATHIES

## CLASSIFICATION

### Anomalies structurelles des chaînes de la globine

Hémoglobine S (*Drépanocytose*)  
Hémoglobine C

### Syndromes thalassémiques

Diminution de la synthèse de chaînes normales de la globine

$\alpha$ -Thalassémie  
 $\beta$ -Thalassémie  
 $\delta\beta$ -Thalassémie

### Variantes d'hémoglobines thalassémiques

Hémoglobine E, hémoglobine Lepore, hémoglobine Constant-Spring, etc.

### Anomalies combinées

Syndrome thalassémique + Hémoglobine S ou C  
Combinaison de 2 syndromes thalassémiques

# ANOMALIES GENETIQUES DE L'HEMOGLOBINE - HEMOGLOBINOPATHIES (2)

## SYNDROMES THALASSEMIQUES : v. p. suivantes

$\alpha$ -thalassémie  
 $\beta$ -thalassémie  
 $\delta\beta$ -thalassémie  
 Persistance héréditaire Hb F

*Anémie microcytaire d'importance variable*

## HEMOGLOBINE S (DREPANOCYTOSE) : (v. p. 80-81)

### HEMOGLOBINE E

$\beta 26$  Glu  $\rightarrow$  Lys

*Anémie microcytaire avec cellules cibles*

### HEMOGLOBINE C

$\beta 6$  Glu  $\rightarrow$  Lys

*Anémie microcytaire avec cellules cibles*

### HEMOGLOBINES INSTABLES

Hb Zurich ( $\beta 63$  His  $\rightarrow$  Arg)

*Hémolyse avec corps de Heinz après prise de médicaments oxydants (sulfamidés)*

### HEMOGLOBINES M

*Cyanose par méthémoglobinémie*

## HEMOGLOBINES AVEC AFFINITE AUGMENTEE OU DIMINUEE POUR L'OXYGENE

ANOMALIE	REPARTITION GEOGRAPHIQUE	NOMBRE PORTEURS (10 <sup>6</sup> )
<b>Hémoglobine S</b> (Drépanocytose)	Afrique, Afro-américains Inde, Pakistan, Méditerranée	50 10
<b>Hémoglobine C</b>	Afrique Ouest	8 -10
<b>Hémoglobine E</b>	Asie Sud-Ouest	30-50
<b><math>\alpha / \beta</math> - thalassémies</b>	Asie Europe Autres zones	90 5 3

# SYNDROMES THALASSEMIQUES

## GENERALITES

### PHYSIOPATHOLOGIE

#### DEFAUT DE SYNTHÈSE DE LA GLOBINE

Importante hétérogénéité moléculaire

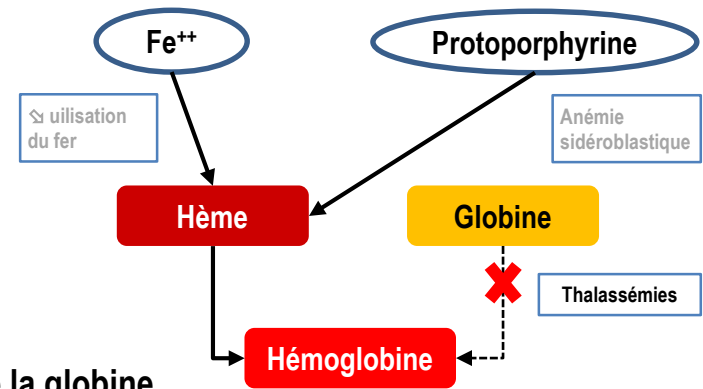
(Altérations du DNA, par ex. délétions plus ou moins importantes ou mutations ponctuelles)

$\alpha$ -Thalassémie :  $\sphericalangle$  ou absence de synthèse des chaînes  $\alpha$  de la globine

$\beta$ -Thalassémie :  $\sphericalangle$  ou absence de synthèse des chaînes  $\beta$  de la globine

$\delta\beta$ -thalassémie :  $\sphericalangle$  chaînes  $\beta$  et  $\delta$  avec  $\sphericalangle$  Hb A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub>,  $\nearrow$  Hb F

Persistance héréditaire Hb F : idem  $\delta\beta$ -thalassémie + production augmentée des chaînes  $\gamma$



#### HEMOLYSE CENTRALE (MOELLE OSSEUSE) ET PERIPHERIQUE

#### PAR INSTABILITE DES TETRAMERES

$\alpha_4$  pour la  $\beta$ -Thalassémie

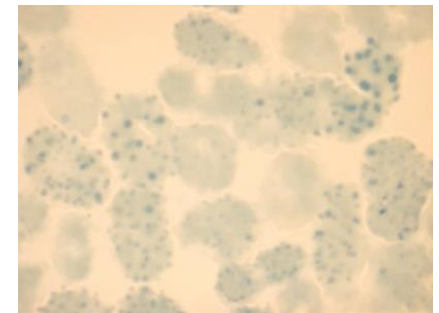
$\beta_4$  pour l' $\alpha$ -Thalassémie (Hémoglobine H)



# α-THALASSEMIE

La grande majorité des mutations conduisant à une α-thalassémie sont des délétions d'un ou plusieurs des 4 gènes codant pour la chaîne de globine α (chromosome 16)

GENOTYPE	PHENOTYPE	CLINIQUE	TRAITEMENT
αα / αα	Normal	∅	
- α / αα	α <sup>+</sup> thalassémie (hétérozygote)	Forme asymptomatique (souvent MCV < 80 fL)	∅
-- / αα	α <sup>0</sup> thalassémie (hétérozygote)	Thalassémie mineure	∅
- α / - α	α <sup>+</sup> thalassémie (homozygote)	Thalassémie mineure	∅
-- / - α	α <sup>0</sup> / α <sup>+</sup> thalassémie (double hétérozygote)	Thalassémie intermédiaire Hémoglobine H (β <sub>4</sub> )	Transfusions régulières Chélation du fer / folates Splénectomie ASCT <sup>1</sup>
-- / --	α <sup>0</sup> thalassémie (homozygote)	Hydrops foetalis Hémoglobine Bart (γ <sub>4</sub> )	Mort in utero



Corps d'inclusions  
(Hémoglobine H : β<sub>4</sub>)

## DIAGNOSTIC

**Recherche de corps d'inclusions** : coloration du frottis au bleu de crésyl brillant / images en "balles de golf"

**Electrophorèse de l'Hb sur un hémolysat frais<sup>2</sup> à pH alcalin ou neutre. Focalisation isoélectrique (Hb H)**

**HPLC (Chromatographie liquide à haute performance)**

**Analyse du DNA nécessaire pour les formes mineures non décelables par l'électrophorèse de l'Hb (absence Hb H)**

<sup>1</sup> ASCT : greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

<sup>2</sup> L'hémoglobine H est instable

# β-THALASSEMIE

A l'origine des β-thalassémies on trouve le plus souvent des mutations ponctuelles dans le complexe du gène β, mais aussi à l'extérieur (gènes promoteurs ou régulateurs sur le chromosome 11)

GENOTYPE	PHENOTYPE	CARACTERISTIQUES	CLINIQUE	TRAITEMENT
β / β	Normal		∅	
β / β <sup>thal</sup> ou β / β <sup>0thal</sup>	β - thalassémie (hétérozygote)	Hb ≥ 100 g / L Souvent micropolyglobulie <i>par ex.</i> : Hb : 105 g / L Ery : 6,2 T / L, MCV : 62 fL Cellules cibles, ponctuations basophiles Electrophorèse Hb : Hb A <sub>2</sub> ↗ / Hb F ↗ ou ↔	Thalassémie mineure	∅ Conseil génétique
β <sup>thal</sup> / β <sup>thal</sup>	β <sup>+</sup> - thalassémie (homozygote)	Hb 70 – 100 g / L Microcytose Sévérité dépend de la quantité résiduelle de chaînes β	Thalassémie intermédiaire	Besoin transfusionnel moins important que thalassémie majeure
β <sup>0thal</sup> / β <sup>thal</sup>	β - thalassémie (double hétérozygote)		Thalassémie intermédiaire ou majeure <sup>1</sup>	Transfusions régulières Chélation du fer / folates
β <sup>0thal</sup> / β <sup>0thal</sup>	β <sup>0</sup> - thalassémie (homozygote)	∅ ou absence de l'Hb A <sub>1</sub> Hb F 20-80%	Thalassémie majeure	Splénectomie ASCT <sup>2</sup>

β : gène normal  
β<sup>0</sup> : mutation **sans** production résiduelle de chaînes β  
β<sup>+</sup> : mutation **avec** production résiduelle de chaînes β

<sup>1</sup> En fonction de la quantité résiduelle de chaînes β

<sup>2</sup> Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

## DIAGNOSTIC

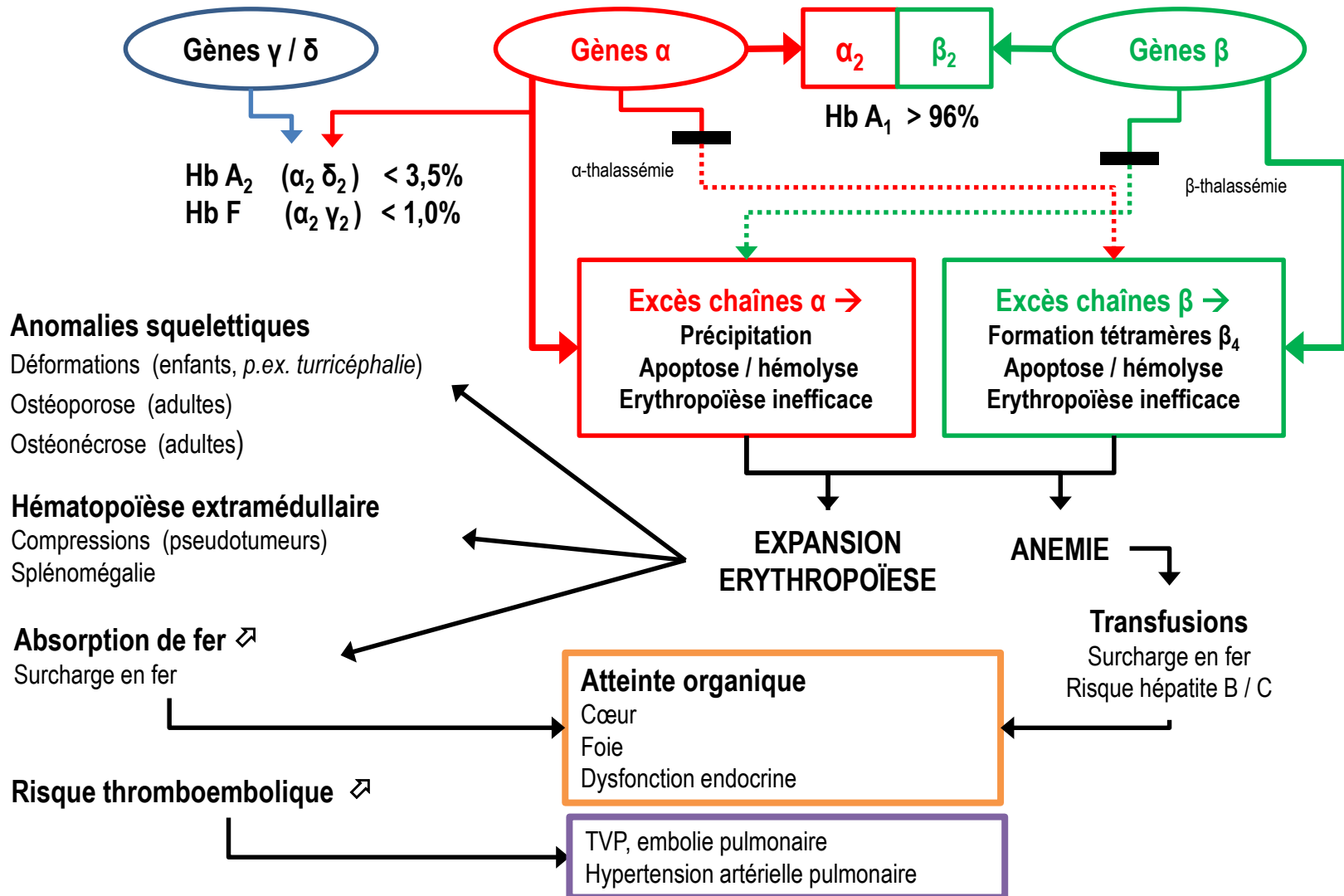
Electrophorèse de l'Hb, Focalisation isoélectrique, HPLC (Chromatographie liquide à haute performance)



L'augmentation de l'Hb A<sub>2</sub> lors de thalassémie mineure peut être indétectable si carence en fer associée qui réduit sa synthèse

# CONSEQUENCES CLINIQUES DES THALASSEMIES

## THALASSEMIE MAJEURE / INTERMEDIAIRE



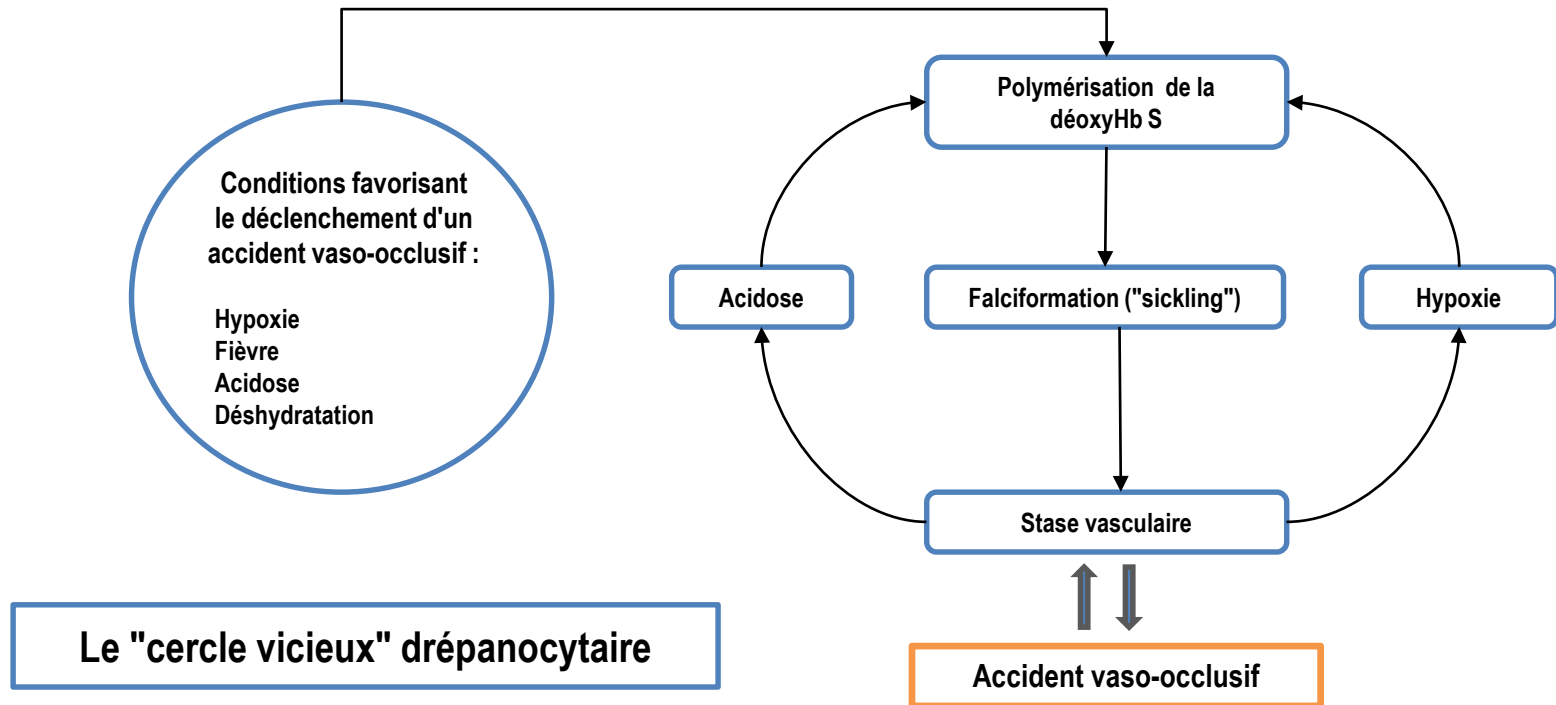
# ANOMALIES STRUCTURELLES DE L'HEMOGLOBINE

## DREPANOCYTOSE

Transmission autosomique récessive

Hémoglobine S :  $\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$

Polymérisation de la forme désoxygénée : déformation des érythrocytes en *drépanocytes* ("sickling") avec perte de plasticité



D'après Wajcman H., Lantz B., Girot R. : Les maladies du globule rouge 1992; Médecine-Sciences Flammarion : p. 184.

# DREPANOCYTOSE (2)

Afrique, Arabie, Indes, région méditerranéenne, Afro-Américains

## CLINIQUE

### VARIETE HETEROZYGOTE (A - S)

Environ 30% d'hémoglobine S

Asymptomatique, parfois atteinte rénale avec hyposthénurie, hématurie  
(*microinfarctissements de la zone médullaire*)

Eviter l'**hypoxie profonde** (*plongée en apnée, narcose*)

Protection vis-à-vis de la malaria

### VARIETE HOMOZYGOTE (S - S)

Signes cliniques dès l'âge de 6 mois : Hb F → Hb S (80%), Absence HbA<sub>1</sub>

5 types de manifestations cliniques :

1. Crises vaso-occlusives
2. Crises de séquestration splénique (*enfants < 4 ans*)
3. Crises aplastiques
4. Crises hémolytiques
5. Complications infectieuses

## DIAGNOSTIC

Electrophorèse de l'hémoglobine

Dépistage par le test d'Emmel ou *test de falciformation in vitro* (*métabisulfite de Na<sup>+</sup> : agent réducteur*)

## TRAITEMENT

Repos / hydratation / antalgiques / échanges transfusionnels

Hydroxyurée (*augmentation de synthèse de l'hémoglobine F*)

# ANOMALIES GENETIQUES COMBINEES DE L'HEMOGLOBINE

La combinaison génétique d'anomalies différentes dépend de l'atteinte des parents

Combinaison d'une thalassémie avec une autre hémoglobinopathie (Hb S, E, C)

Double hétérozygotie pour  $\alpha$ - et  $\beta$ -thalassémie, etc.

Une anomalie combinée peut avoir un impact favorable sur la clinique de l'hémoglobinopathie

QUELQUES EXEMPLES :

GENOTYPE	TAUX Hb	MCV	MORPHOLOGIE	HEMOGLOBINES	
HbS/S ( <i>homozygote</i> )	60 – 100 g / L	Normal	Drépanocytes 3-30%	HbS : > 75% HbA <sub>1</sub> : Ø	HbA <sub>2</sub> : 2 - 4% HbF : 2 - 20%
HbS / $\beta^0$ -thalassémie	60 – 100 g / L	< 80 fL	Rares drépanocytes Cellules cibles	HbS : 60 - 90% HbA <sub>1</sub> : Ø	HbA <sub>2</sub> : 4 - 6% HbF : 1 - 15%
HbS / $\beta^+$ - thalassémie	90 – 120 g / L	< 80 fL	Rares drépanocytes Cellules cibles	HbS : 55 - 75% HbA <sub>1</sub> : 3 - 30%	HbA <sub>2</sub> : 4 - 6% Hb-F : 1 - 15%
HbS / - $\alpha$ / $\alpha$ -thalassémie	130 – 150 g / L	75 - 85 fL		HbS : 30 - 35%	
HbS / - $\alpha$ - $\alpha$ -thalassémie	120 – 130 g / L	70 - 75 fL		HbS : 25 - 30%	
HbS / --/ $\alpha$ -thalassémie	70 – 100 g / L	50 - 55 fL		HbS : 17 - 25%	
HbS/S / - $\alpha$ / $\alpha$ -thalassémie - $\alpha$ - $\alpha$ -thalassémie	98 g / L 92 g / L	85 fL 72 fL		HbS : 80% HbS : 80%	
HbS/C	100 – 120 g / L	< 80 fL	Drépanocytes, cristaux HbC Cellules cibles	HbS : 50% / Hb C : 50% HbA <sub>1</sub> : Ø	HbA <sub>2</sub> : Ø HbF : 2 - 10%

# ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR ANOMALIE EXTRACORPUSCULAIRE

## IMMUNE

### AUTOIMMUNE (AHAI)

Autoanticorps chauds : IgG, IgA ± C3, C3 seul

AHAI idiopathiques (20%)

AHAI secondaires (80%)

Néoplasie lymphoïde (50%)

Maladie infectieuse (30%)

Lupus érythémateux, autre connectivite (15%)

Cancer (ovaire, estomac), médicaments, divers (5%)

Autoanticorps froids (*agglutinines froides*) : IgM + C3

Polyclonaux (*idiopathique, EBV, CMV, Mycoplasma pneumoniae*)

Monoclonaux (*néoplasie lymphoïde, maladie des agglutinines froides*)

### ALLOIMMUNE

Accident transfusionnel (*incompatibilité ABO et Rhésus*)

Anémie hémolytique néonatale

Grefe d'organe ou de moelle osseuse en cas d'incompatibilité ABO

### IMMUNOALLERGIQUE

Médicaments (*pénicilline et dérivés*)

## TOXIQUE

## INFECTIEUSE

## MECANIQUE

## SECONDAIRE A UN HYPERSPLENISME

Toutes les causes de splénomégalie (*par exemple cirrhose hépatique avec hypertension portale*)

Présence d'une ou plusieurs cytopénie(s)

## PAR HEMOPHAGOCYTOSE

Infection virale, bactérienne, fongique et parasitaire chez des patients immunodéprimés

# ANEMIE HEMOLYTIQUE TOXIQUE

## ORIGINE OXYDATIVE

### PHYSIOPATHOLOGIE

Oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine, puis transformation en *hémichromes* qui précipitent sous forme de *corps de Heinz*. Oxydation de composants de la membrane de l'érythrocyte

### SUBSTANCES INCRIMINEES

Toxiques industriels (*nitrites, chlorates, naphtalène, dérivés de l'aniline*)  
Médicaments

### PRINCIPAUX MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER UNE CRISE HEMOLYTIQUE PAR MECANISME OXYDATIF

<b>ANTIMALARIQUES</b>	Pamaquine, pentaquine, primaquine, quinine
<b>SULFAMIDES</b>	Sulfacétamide, sulfaméthoxazole, sulfanilamide, sulfapyridine, sulfoxone, thiazosulfone, etc.
<b>ANTIBIOTIQUES ET AGENTS BACTERIOSTATIQUES</b>	Acide para-aminosalicylique, acide nalidixique, nitrofurantoïne, chloramphénicol, etc.
<b>ANTIPARASITAIRES</b>	Niridazole
<b>ANTALGIQUES</b>	Acétanilide, amidopyrine, paracétamol, phénacétine, etc.
<b>DIVERS</b>	Chloramine, formaldéhyde, chlorates, nitrites, bleu de méthylène, bleu de toluidine, naphtalène, phénylhydrazine, probénécide, trinitrotoluène



# ANEMIE HEMOLYTIQUE TOXIQUE (2)

## ORIGINE PLURIFACTORIELLE

### INTOXICATION AU PLOMB

<b>ETIOLOGIE</b>	<b>Contact professionnel</b> ( <i>soudeurs, plombiers, peinture type céruse, etc.</i> ) <b>Utilisation de vaisselle, céramique, ustensiles de cuisine contenant du plomb</b> <b>Consommation d'eau courante contaminée</b> ( <i>plomberie vétuste de bâtiments anciens</i> )
<b>PHYSIOPATHOLOGIE</b>	<b>Défaut d'utilisation du fer</b> Déficit de synthèse de l'hème ( <i>inhibition d'enzymes du métabolisme des porphyrines</i> ) <b>Hémolyse</b> Inhibition de la pyrimidine-5'-nucléotidase, de l'activité des pompes membranaires
<b>CLINIQUE</b>	<b>Douleurs abdominales aiguës</b> <b>Signes neurologiques centraux et périphériques</b> <b>Manifestations articulaires, rénales, hépatiques, hypertension artérielle</b>
<b>LABORATOIRE</b>	<b>Anémie normocytaire ou microcytaire, ponctuations basophiles grossières au frottis</b> <b>Sidéroblastes en couronne en quantité variable à l'examen de la moelle osseuse</b> <b>Augmentation de la protoporphyrine érythrocytaire</b>
<b>TRAITEMENT</b>	<b>Suppression de l'exposition au plomb</b> <b>Chélation (par ex. DMSA : acide 2,3-dimercaptosuccinique)</b>

### INTOXICATION AU CUIVRE

<b>ETIOLOGIE</b>	<b>Traitements phytosanitaire</b> ( <i>vigne</i> ) <b>Maladie de Wilson (l'hémolyse est parfois la première manifestation de la maladie)</b> <b>Contamination des liquides de dialyse</b>
<b>PHYSIOPATHOLOGIE</b>	<b>Inhibition enzymatique</b> ( <i>en particulier G-6-PD</i> )
<b>CLINIQUE</b>	<b>Vomissements, douleurs abdominales</b> <b>Cytolyse hépatique, insuffisance rénale</b>

### VENINS

*Araignées, serpents, scorpions*

# ANEMIE HEMOLYTIQUE D'ORIGINE INFECTIEUSE

## ACTION DIRECTE SUR L'ERYTHROCYTE

### PARASITES

#### *MALARIA*

*Plasmodium falciparum, vivax, malariae, ovale*

Protection par : Enzymopathies  
Hémoglobinopathies  
Anomalies membranaires  
Groupe sanguin Duffy (-) : *Pl. vivax*

#### *BABESIOSE*

### BACTERIES

*CLOSTRIDIUM PERFRINGENS* (*abortus septique*)

*BARTONELLOSE* (*fièvre d'Oroya*)

## AUTRES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

**Immuns** (*agglutinines froides lors d'infections à Mycoplasma pneumoniae, EBV*)

**Hémolyse microangiopathique** (*HIV*)

# ANEMIE HEMOLYTIQUE D'ORIGINE MECANIQUE PAR FRAGMENTATION DES ERYTHROCYTES (SCHIZOCYTES)

## ATTEINTE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Valvulopathie opérée ou non opérée  
Anomalie des gros vaisseaux (*coarctation aortique*)  
Circulation extracorporelle

## MICROANGIOPATHIE

### PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOPENIQUE (TTP<sup>1</sup>) (*Syndrome de Moschcowitz*)

Déficit en ADAMTS 13 (*métalloprotéinase clivant les multimères de haut poids moléculaire du facteur de von Willebrand*)

*Clinique :* Fièvre  
Anémie hémolytique  
Thrombopénie  
Atteinte neurologique  
Atteinte rénale

*Traitement :* Echanges plasmatiques (3 - 4 L / 24 h)

### SYNDROME HEMOLYTIQUE UREMIQUE (HUS<sup>2</sup>)

*Forme sporadique* (D<sup>-</sup>-HUS) : ± 10% de cas pédiatriques  
*Forme épidémique* (D<sup>+</sup>+HUS) : "Verotoxin associated" (*Escherichia coli* O157 : H7) : enfants ± 85%,  
adultes ± 15%

*Clinique :* Atteinte rénale prépondérante  
Gastroentérite avec diarrhées sanglantes (D<sup>+</sup> HUS)

*Traitement :* Dialyse

## COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

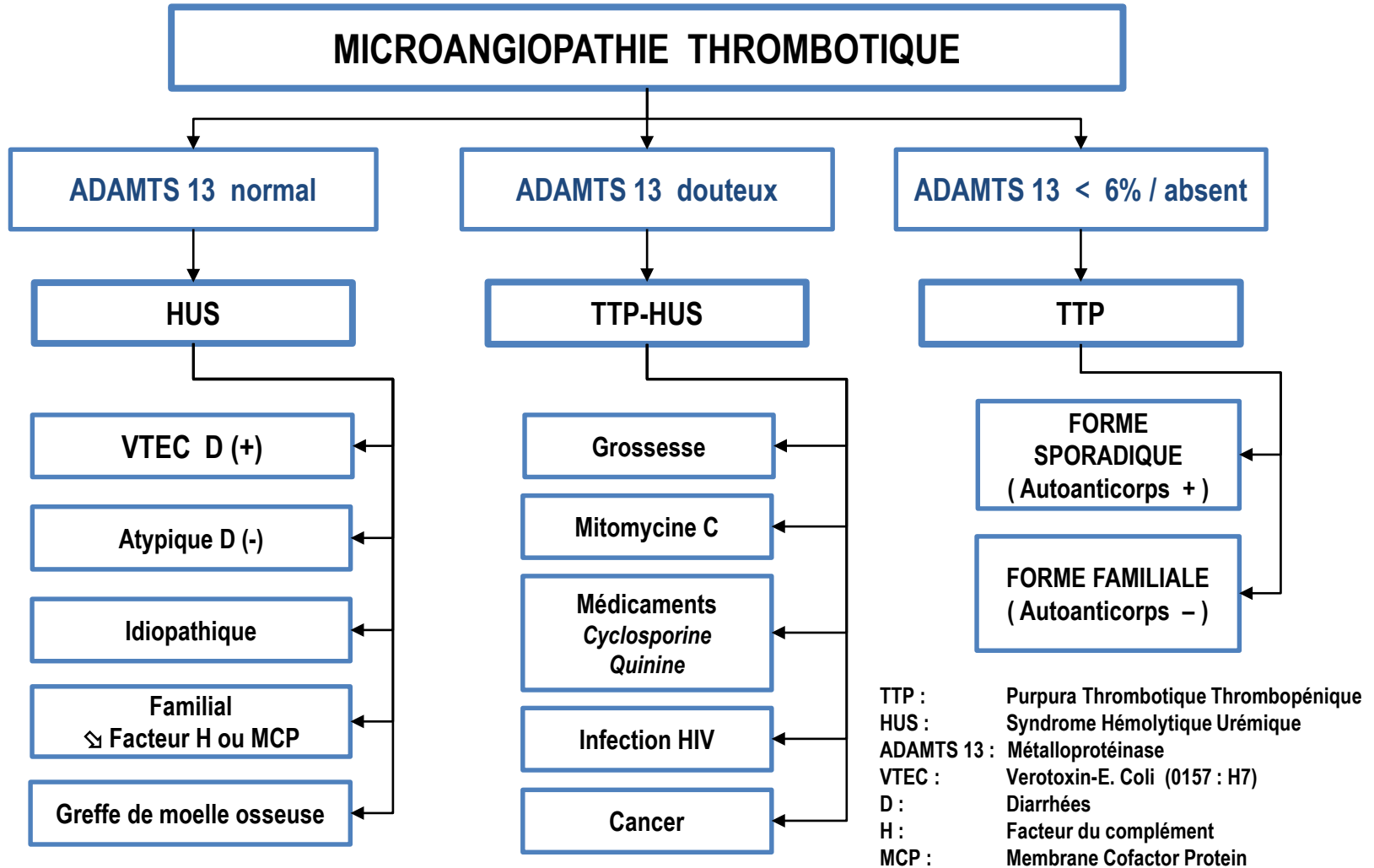
ORIGINE TRAUMATIQUE (*hémoglobinurie de marche*)

\* *Diarrhées*

<sup>1</sup> TTP : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

<sup>2</sup> HUS : Hemolytic Uremic Sndrome

# ANEMIE HEMOLYTIQUE D'ORIGINE MECANIQUE PAR FRAGMENTATION DES ERYTHROCYTES (SCHIZOCYTES) (2)



D'après Liu J., *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11 : 261-272, cité dans  
 Hoffman et al. : *Hematology, Basic Principles and Practice* 4<sup>th</sup> edition 2005; Elsevier : p. 2288.

*Deuxième partie*

# **PATHOLOGIE LEUCOCYTAIRE**

# REPARTITION LEUCOCYTAIRE

LEUCOCYTES : 4,0 – 10 G / L		
	VALEURS RELATIVES (%)	VALEURS ABSOLUES (G / L)
NEUTROPHILES	40 – 75	1,8 – 7,5
EOSINOPHILES	1 – 5	0,05 – 0,3
BASOPHILES	0 – 1	0,01 – 0,05
MONOCYTES	2 – 8	0,2 – 0,8
LYMPHOCYTES	25 – 40	1,5 – 4,0

LCH-CHUV, 2015

## Déviatiion à gauche :

### Neutrophiles non segmentés (NNS)

> 1,0 G / L si leucocytes > 4,0 G / L

> 25% si leucocytes ≤ 4,0 G / L

## Bien différencier les valeurs relatives des valeurs absolues :

ex. : leucémie lymphoïde chronique

Leucocytes : 100 G / L

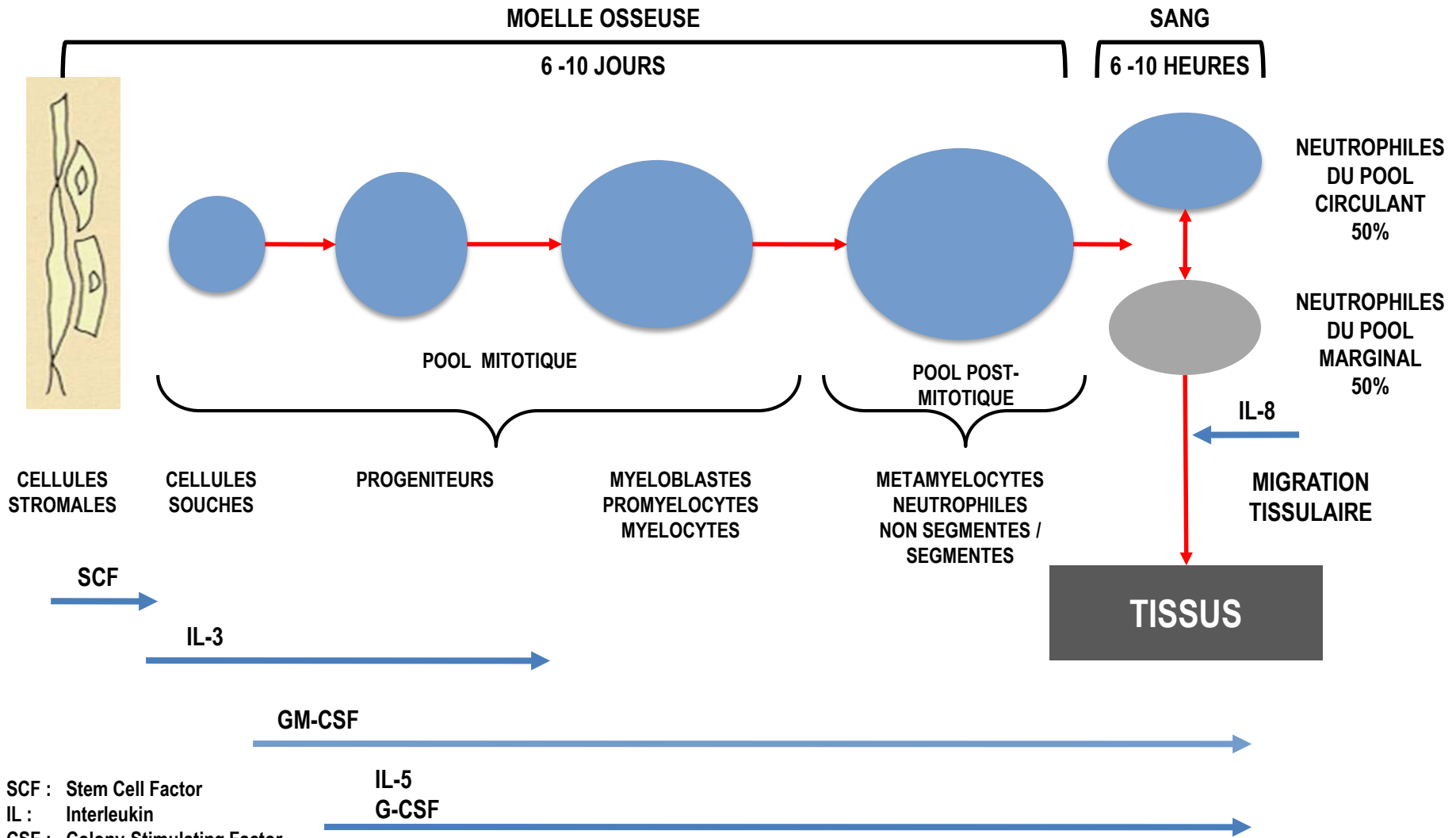
Neutrophiles : 2%

Lymphocytes : 98%

→ Neutropénie relative mais pas absolue

→ Lymphocytose relative et absolue

# CINETIQUE DE LA GRANULOPOIESE



SCF : Stem Cell Factor  
 IL : Interleukin  
 CSF : Colony-Stimulating Factor  
 G : Granulocyte  
 M : Monocyte

# ETIOLOGIE D'UNE LEUCOCYTOSE NEUTROPHILE (NEUTROPHILES > 7,5 G / L)

## PHYSIOLOGIQUE, GENELEMENT MODEREE

Nouveau-né  
Exercice violent  
Menstruation  
Grossesse

## PATHOLOGIQUE

### Processus inflammatoire

Infection bactérienne localisée (*abcès*) ou généralisée (*septicémie*)  
Cancer  
Rhumatisme inflammatoire

Nécrose tissulaire (*infarctus du myocarde, pancréatite, etc.*)

Phase régénérative d'une hémorragie aiguë ou d'une anémie hémolytique

Tabagisme, stress

Médicaments (*corticoïdes, G-CSF, GM-CSF, lithium*)

Néoplasie myéloproliférative



## SIGNES TOXIQUES DES NEUTROPHILES

**Leucocytose** (*leucocytes* > 10 G / L)

**Neutrophilie** (*neutrophiles* > 7,5 G / L)

**Déviation à gauche** : neutrophiles non segmentés > 1,0 G / L (ou > 25% si leucocytes ≤ 4,0 G / L)

**Granulations grossières, voire toxiques**

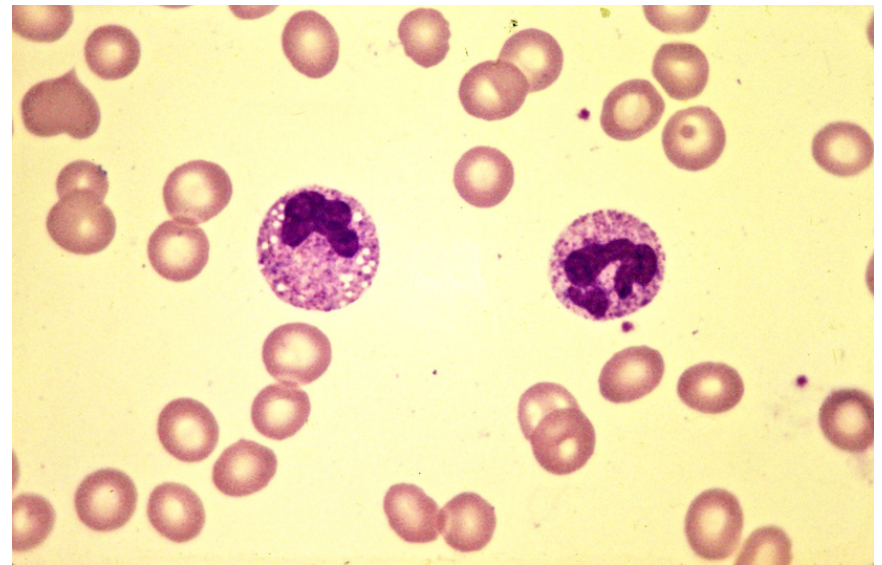
**Plages basophiles** (*corps de Döhle*)

**Vacuoles intracytoplasmiques**

**Myélémie, généralement modérée** (*v. p. suivante*)

*Les signes toxiques apparaissent lors de processus inflammatoires (infection bactérienne aiguë ou chronique, cancer, rhumatisme inflammatoire) et de nécrose tissulaire*

*Des exceptions sont possibles : par ex. neutropénie de la salmonellose, lymphocytose de la brucellose et de la coqueluche*



# MYELEMIE / ERYTHROBLASTOMYELEMIE

## DEFINITION

**Présence de précurseurs immatures** (*métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes*) **de la lignée granuleuse dans le sang périphérique avec ou sans érythroblastes**  
(*rupture de la barrière médullo-sanguine / hématopoïèse extra-médullaire*)

	Erythroblastose	Myélémie
<b>Processus inflammatoire</b> ( <i>infection bactérienne, cancer, etc.<sup>1</sup></i> )	-	+
<b>Rupture de la barrière médullo-sanguine</b> ( <i>métastases ostéomédullaires des cancers</i> )	+	+
<b>Leucémie myéloïde chronique</b>	- / +	+++
<b>Myélofibrose primaire</b>	+ (+)	+ (+)
<b>Régénération médullaire sur hémorragie aiguë ou hémolyse</b>	+ à +++	+
<b>Reprise d'agranulocytose, G-CSF, GM-CSF</b>	-	+ (+)

<sup>1</sup> En présence d'une nette augmentation des leucocytes, d'une déviation à gauche et d'une importante myélémie, on parle de réaction leucémoïde

# NEUTROPENIE

## DEFINITIONS

NEUTROPENIE RELATIVE :	< 40%
NEUTROPENIE ABSOLUE :	< 1,8 G / L
AGRANULOCYTOSE :	< 0,5 G / L ( <i>risque infectieux majeur</i> )

## CLASSIFICATION DES NEUTROPENIES ABSOLUES

### PSEUDONEUTROPENIE

**Par excès de margination des neutrophiles** (*patient à jeun, correction après prise de nourriture*)

**Par séquestration splénique ("pooling") : hypersplénisme**

### NEUTROPENIE VRAIE

**Par insuffisance de production et / ou excès de destruction**

# **NEUTROPENIE VRAIE**

## ***PAR INSUFFISANCE DE PRODUCTION***

### **QUANTITATIVE**

**Aplasie médullaire**

**Infiltration médullaire**

**Fibrose médullaire**

**Leucémie à grands lymphocytes granulaires T (T-LGL)**

**Neutropénie cyclique**

**Neutropénie chronique ethnique ou idiopathique**

### **QUALITATIVE**

**Carence en vitamine B<sub>12</sub> et / ou en folates**

**Syndrome myélodysplasique**

# NEUTROPENIE VRAIE (2)

## PAR INSUFFISANCE DE PRODUCTION ET / OU EXCES DE DESTRUCTION

### NEUTROPENIE INFECTIEUSE<sup>1</sup>

**Virale** (*grippe, hépatite, varicelle, rougeole, rubéole, EBV, HIV*)

**Bactérienne** (*salmonellose, brucellose, sepsis à germe gram -*)

**Parasitaire** (*malaria*)

### NEUTROPENIE IMMUNE

**Alloimmune** (*neutropénie néo-natale*)

**Autoimmune** (*lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde, médicaments*)

**Immunoallergique**

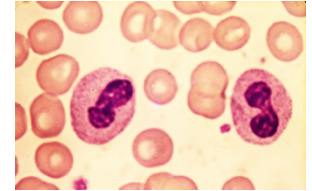
**Médicaments :** **Miansérine** (*antidépresseur*), **sulfasalazine**, **phénylbutazone** (*anti-inflammatoires*), **co-trimoxazole** (*anti-infectieux*), **métamizole** (*analgésique*), **carbamazépine** (*antiépileptique*), **carbimazol** (*antithyroïdien*)

<sup>1</sup> Pathogénie immune possible

# ANOMALIES MORPHOLOGIQUES HEREDITAIRES DES NEUTROPHILES

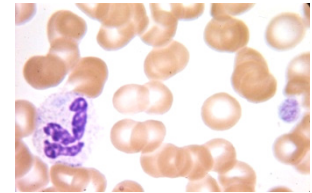
## ANOMALIE DE PELGER-HUET

Neutrophiles bilobés (*à ne pas confondre avec une déviation gauche !*)  
Hérédité autosomale dominante<sup>1</sup>



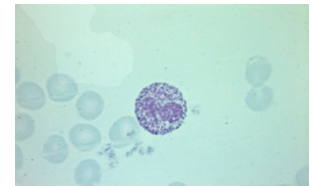
## ANOMALIE DE MAY-HEGGLIN

Inclusions cytoplasmiques basophiles (RNA)<sup>2</sup>  
Thrombopénie modérée avec plaquettes géantes  
Hérédité autosomale dominante



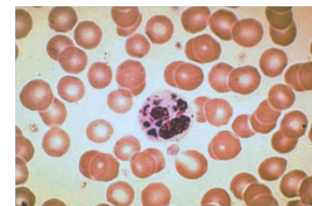
## ANOMALIE D'ALDER-REILLY

Granules violets dans les neutrophiles, monocytes et lymphocytes  
Hérédité autosomale récessive



## SYNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

Granules géants dans les neutrophiles, éosinophiles, monocytes et lymphocytes  
Neutropénie (*infection*)  
Thrombopénie (*hémorragie*)  
Hépatosplénomégalie  
Hérédité autosomale récessive



<sup>1</sup> Variété acquise dans les syndromes myélodysplasiques : noyaux pelgeroïdes (*pseudo-Pelger*)

<sup>2</sup> Corps de Döhle

# EOSINOPHILES

## FONCTIONS

**Chimiotactisme positif pour l'histamine** (*sécrétée par les mastocytes*)

**Phagocytose de complexes immuns**

**Destruction de certaines larves de parasites sensibilisées au préalable par des anticorps**

## EOSINOPHILIE (> 0,3 – 0,5 G / L)

**Parasitose** (*helminthes*)

**Allergie** (*rhinite allergique, asthme bronchique*)

**Médicaments** (*pénicillines, céphalosporines, antalgiques, phénothiazines, antiépileptiques...*)

**Connectivite** (*périartérite noueuse*)

**Cancer**

**Insuffisance surrénalienne**

**Syndrome hyperéosinophile**

**Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes**

*Leucémie aiguë myéloïde avec inv(16) ou t(16;16)*

*Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes avec éosinophilie et anomalies de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1*

*Leucémie éosinophile chronique, NOS<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

# BASOPHILES / MASTOCYTES

## DEFINITIONS

Sang : polynucléaires basophiles

Tissus : basophiles tissulaires ou mastocytes

## FONCTIONS

Récepteurs de surface pour le fragment Fc des IgE  
Phénomène de "pontage" de plusieurs IgE par l'allergène spécifique avec *dégranulation* et libération d'histamine (*bronchoconstriction dans l'asthme bronchique*), d'héparine et d'un facteur chimiotactique pour les éosinophiles

## BASOPHILIE (> 0,05 – 0,1 G / L)

Néoplasie myéloproliférative

Allergie

Hypothyroïdie

## MASTOCYTOSE (v. p. 135)



# MONOCYTES / MACROPHAGES

## FONCTION

Chimiotactisme, phagocytose, "killing"

Présentation de l'antigène aux lymphocytes, en collaboration avec les molécules HLA de classe I (T CD8 +) ou de classe II (T CD4 +, B)

### Sécrétion

Hydrolases (*phosphatase acide*)

Lysozyme

Fractions du complément

Tumor Necrosis Factor (*TNF*)

Interleukine-1 (*IL-1*)

Cerveau :

Fièvre

Foie :

CRP

Neutrophiles :

Activation

Lymphocytes T :

GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-2-7

Lymphocytes NK :

Activation

Cellules endothéliales :

Prolifération, GM-CSF, M-CSF, IL-1, IL-5-7

Activation par  $\gamma$ -Interféron, TNF et GM-CSF

CRP : C-Reactive Protein

IL : Interleukin

CSF : Colony-Stimulating Factor

G : Granulocyte

M : Monocyte

## MONOCYTES / MACROPHAGES (2)

### MONOCYTOSE ABSOLUE (> 0,8 – 1,0 G / L)

#### REACTIONNELLE

**Infection** (*tuberculose, endocardite bactérienne, salmonellose, brucellose, malaria*)

**Phase de convalescence d'une infection bactérienne**

**Reprise d'agranulocytose**

**Hépatopathie éthylique**

**Traitement par G-CSF ou GM-CSF**

#### MALIGNE

**Leucémie myélomonocytaire chronique**

**Leucémie aiguë myéloïde avec t(9;11), leucémie aiguë myélomonocytaire, leucémie aiguë monocyttaire**

### MONOCYTOPENIE

**Leucémie à tricholeucocytes (HCL : Hairy Cell Leukemia)**

# LYMPHOCYTES / ORGANES LYMPHOIDES

## ORGANES LYMPHOIDES

**Primaires :** *Moelle osseuse* (cellules souches lymphoïdes : CFU-L, différenciation et maturation des lymphocytes B)

*Thymus* (différenciation et maturation des lymphocytes T, sélection thymique)

**Secondaires :** *Ganglions lymphatiques*

(B et T) *Rate*

*Muqueuses digestives*

*Muqueuses respiratoires*

## PROPORTION DES LYMPHOCYTES B ET T DANS LA MOELLE OSSEUSE ET DANS LE SANG

MOELLE OSSEUSE	SANG PERIPHERIQUE
$B \geq T$	$T > B$
$CD8 > CD4$	$CD4 > CD8$

# LYMPHOCYTES B

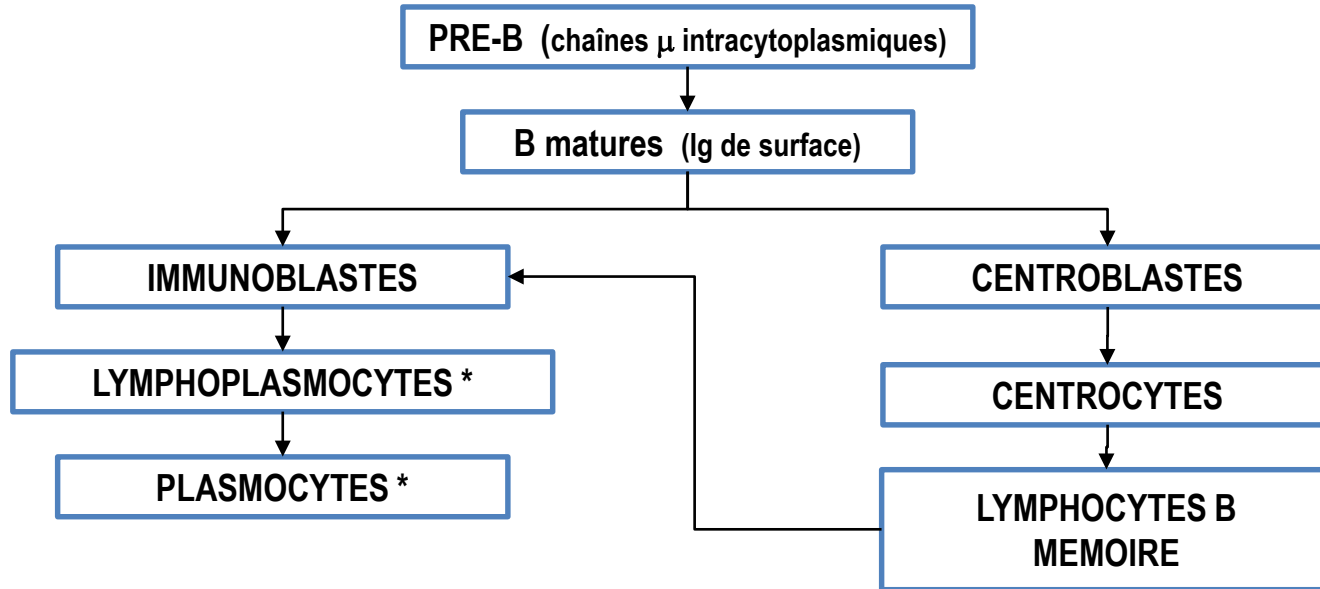
## MOELLE OSSEUSE

<b>PRECURSEURS :</b>	<b>CFU-L CD34 +</b>
<b>PRO-B :</b>	<b>CD34 +, TdT +, HLA-DR +, CD19 +</b>
<b>EARLY PRE-B :</b>	<b>Réarrangement des gènes des immunoglobulines</b> ( <i>chaînes lourdes, puis chaînes légères</i> ) <b>Expression de CD20</b>
<b>PRE-B :</b>	<b>Expression de chaînes <math>\mu</math> intracytoplasmiques</b>
<b>B IMMATURES :</b>	<b>Expression d'IgM de surface</b>

## MIGRATION DANS LE SANG ET LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

→ **LYMPHOCYTES B MATURES** (*expression d'IgM et d'IgD de surface*)

# ETAPES DE MATURATION DU LYMPHOCYTE B DANS LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

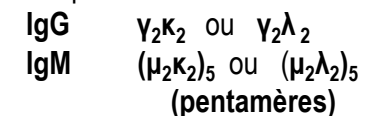


**\*Sécrétion d'immunoglobulines (Ig) plasmatiques**

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
PM (x 1'000) <sup>1</sup>	140	160 <sup>5</sup> (400 <sup>6</sup> )	900	170	190
CS <sup>2</sup>	7 S	7 S <sup>5</sup> (11 S <sup>6</sup> )	19 S	6,5 S	8 S
TP <sup>3</sup>	Oui	Non	Non	Non	Non
TS <sup>4</sup> (g / L)	8 – 12	1,4 – 4,0	0,5 – 1,9	0,03 – 0,4	0,0001
½ vie (jours)	21	7	5	2,8	2,3
Chaîne lourde	γ (1-4)	α (1-2)	μ	δ	ε
Chaîne légère	κ or λ				

- 1 Poids moléculaire
- 2 Constante de sédimentation
- 3 Transfert placentaire
- 4 Taux sérique
- 5 IgA sérique
- 6 IgA sécrétoire

Exemples :



# LYMPHOCYTES T / SELECTION THYMIQUE

**PRECURSEURS MEDULLAIRES (CFU-L) CD34 +**

**MIGRATION VERS LE THYMUS**

***ZONE CORTICALE :***

Expression du TCR (T-Cell Receptor), de CD2 et de CD3

Réarrangement des gènes du TCR ( $\gamma\delta$  puis  $\alpha\beta$ )

**Sélection positive<sup>1</sup> :** amplification des thymocytes CD4 + CD8 + présentant une affinité pour les molécules du "soi" des classes I et II du système HLA

***ZONE MEDULLAIRE :***

Expression de CD2, CD3, *CD4 + CD8 -* ou *CD4 - CD8 +*

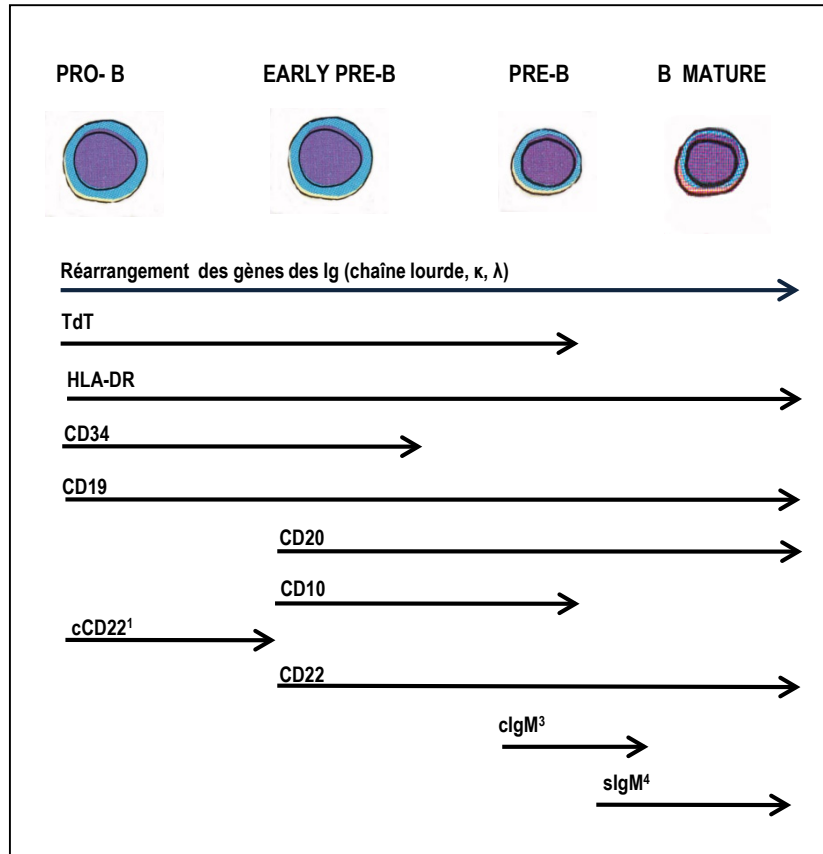
**Sélection négative<sup>1</sup> :** élimination des thymocytes ayant une affinité pour les molécules des classes I et II du système HLA au contact d'antigènes du "soi" (*délétion clonale*)

**MIGRATION DANS LE SANG ET LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES**

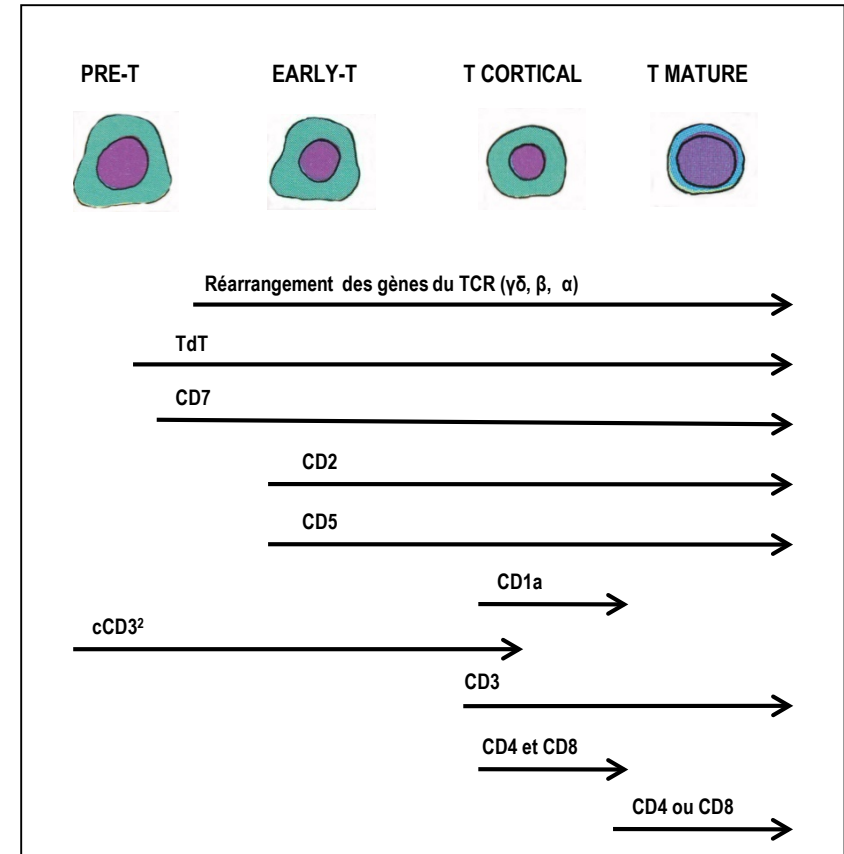
<sup>1</sup> Au cours des sélections positive et négative, environ 90% des lymphocytes T (thymocytes) sont éliminés par apoptose (mort cellulaire)

# MARQUEURS DE DIFFERENCIATION LYMPHOCYTAIRE B ET T

## DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES B



## DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES T



<sup>1</sup> cCD22 : CD22 intracytoplasmique

<sup>2</sup> cCD3 : CD3 intracytoplasmique

<sup>3</sup> cIgM : IgM intracytoplasmique

<sup>4</sup> sIgM : IgM de surface

# LYMPHOCYTES NK (NATURAL KILLERS)

**Grands lymphocytes granulaires** (*variété de LGL : Large Granular Lymphocytes*)

**CD3 -, CD2 +, CD8 + / -, CD16 +, CD56 +, CD57 + / -, absence de TCR**

## **Cytotoxicité**

1. **Inhibée par la présence de récepteurs de surface pour les molécules HLA de classe I exprimées par les cellules du "soi"**  
**Stimulée par diminution de synthèse** (*ou de transport*) **des molécules HLA de classe I** (*cellules infectées par des virus, cellules tumorales*)
2. **CD16 + (*Fc receptor*) : liaison d'un anticorps à un antigène de surface → fixation d'un lymphocyte NK par le Fc, puis activation**



# LYMPHOCYTES / REPOSE IMMUNE

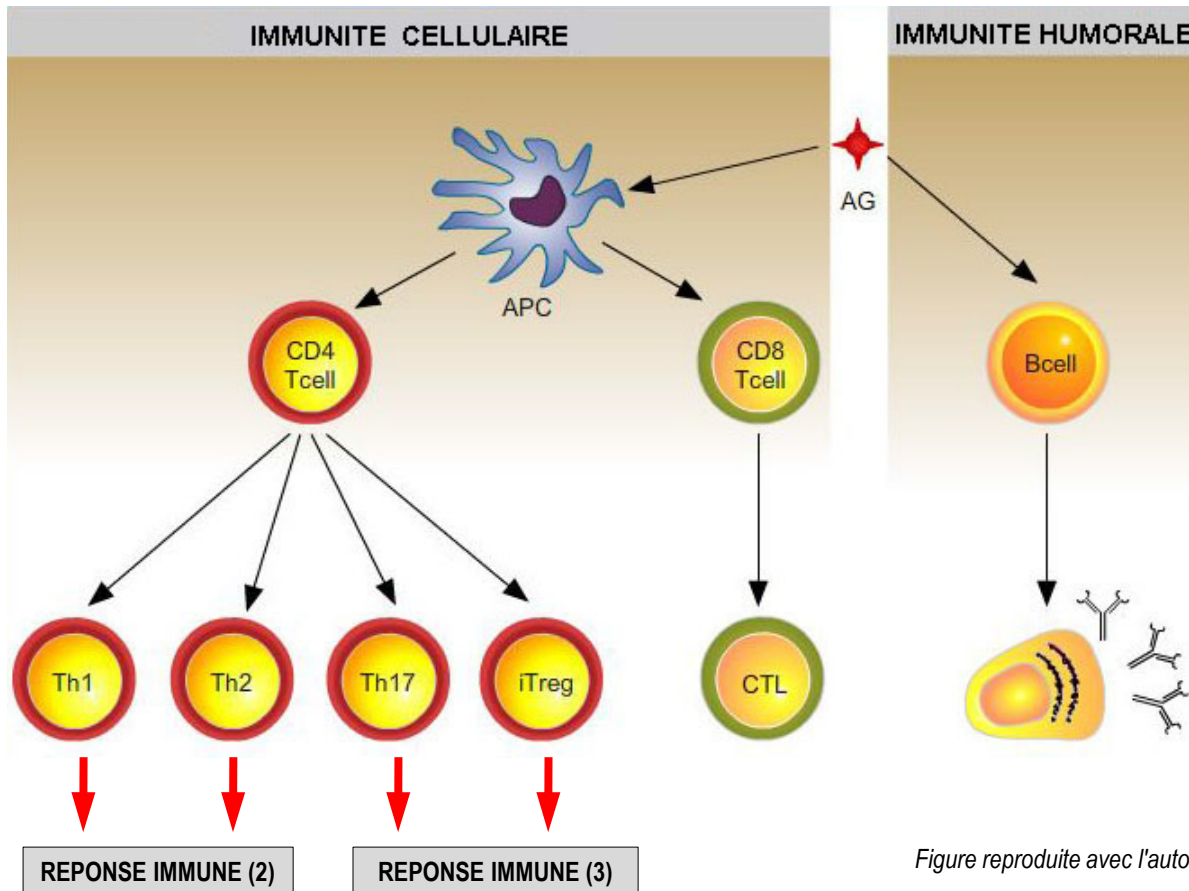
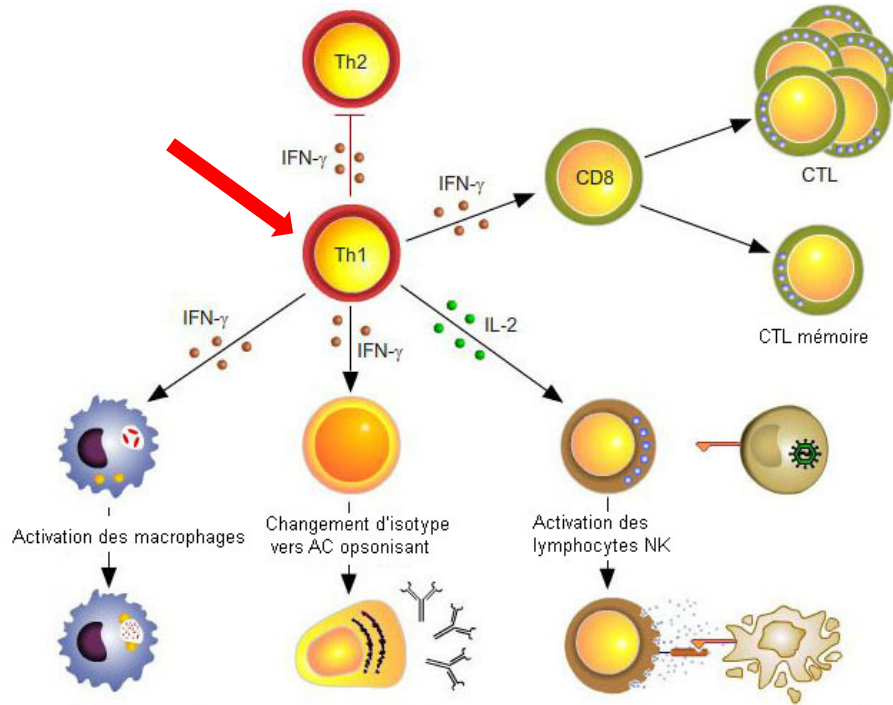


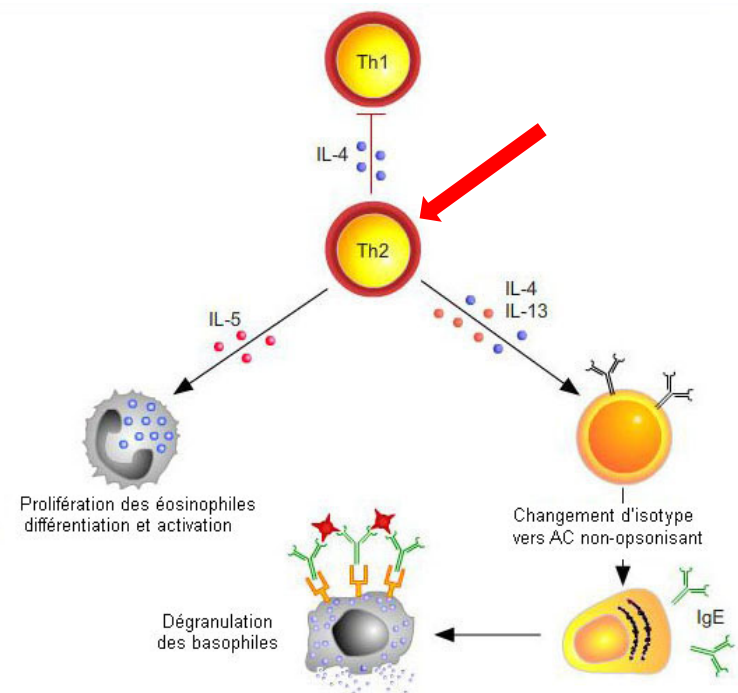
Figure reproduite avec l'autorisation de HSeT

Le système immunitaire est fonctionnellement divisé en 2 bras : l'**immunité cellulaire** et l'**immunité humorale**. Les lymphocytes B sont responsables du bras humoral. Ils réagissent directement avec un antigène (**Ag**) et se différencient en cellules sécrétant des anticorps. Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité cellulaire. Ils reconnaissent les Ag sous la forme de fragments antigéniques portés à la surface des cellules présentant les antigènes (**APC**). On distingue 2 groupes fonctionnels principaux : les lymphocytes T "**helper**" (**Th**) qui répondent aux antigènes par la production de cytokines et les lymphocytes T **cytotoxiques** (**CTL**) répondant aux antigènes par la libération de cytotoxines. Suivant le signal reçu des APC, les lymphocytes Th peuvent se différencier en 4 sous-groupes avec un profil distinct de cytokines (**Th1, Th2, Th17 et iTreg**)

## LYMPHOCYTES / REPONSE IMMUNE (2)



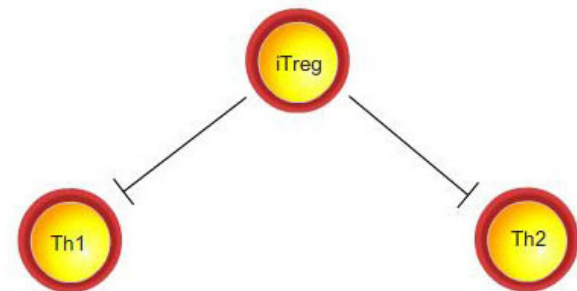
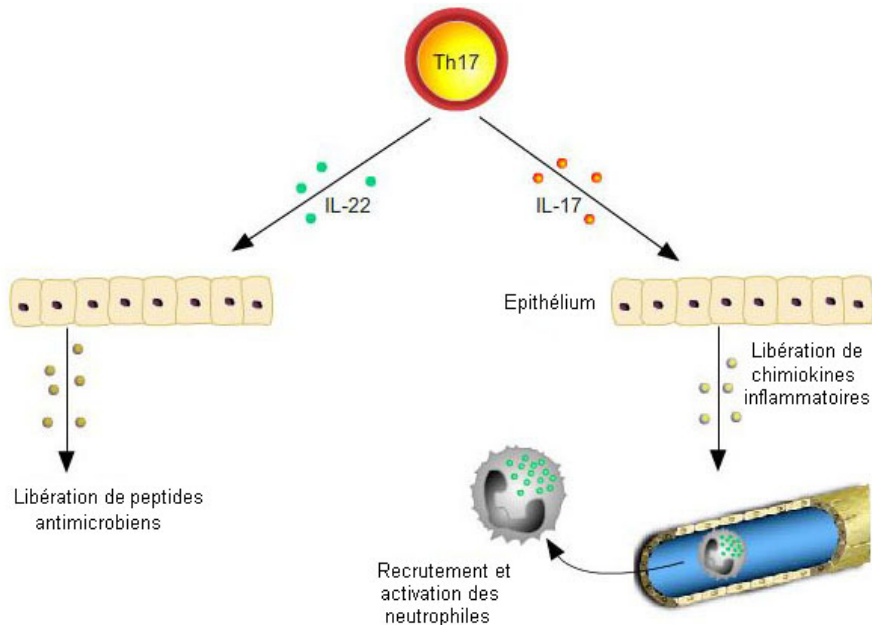
Les cellules **Th1** sont nécessaires à la défense contre les pathogènes intracellulaires. Ils produisent de l'Interféron- $\gamma$  (**IFN- $\gamma$** ) et de l'Interleukine 2 (**IL-2**). IFN- $\gamma$  active l'action microbicide des macrophages, stimule les cellules B à produire des anticorps intervenant dans l'opsonisation et la phagocytose de particules microbiennes et favorise le développement des lymphocytes T CD8 "mémoires". IL-2 augmente l'activité cytolytique des lymphocytes NK (**CTL NK**)



Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

Les cellules **Th2** sont requises pour la défense contre les pathogènes extracellulaires. Elles sont caractérisées par la production d'IL-4, IL-5 et IL-13. IL-4 stimule la prolifération des lymphocytes B et induit un changement de classe d'isotype vers l'IgG1 et l'IgE et joue ainsi un rôle dans les réactions IgE-dépendantes conditionnées par les mastocytes. IL-5 agit en grande partie sur les éosinophiles. IL-13 est homologue de l'IL-4 et induit les mêmes réactions, y compris l'induction du changement d'isotype IgE

# LYMPHOCYTES / REPONSE IMMUNE (3)



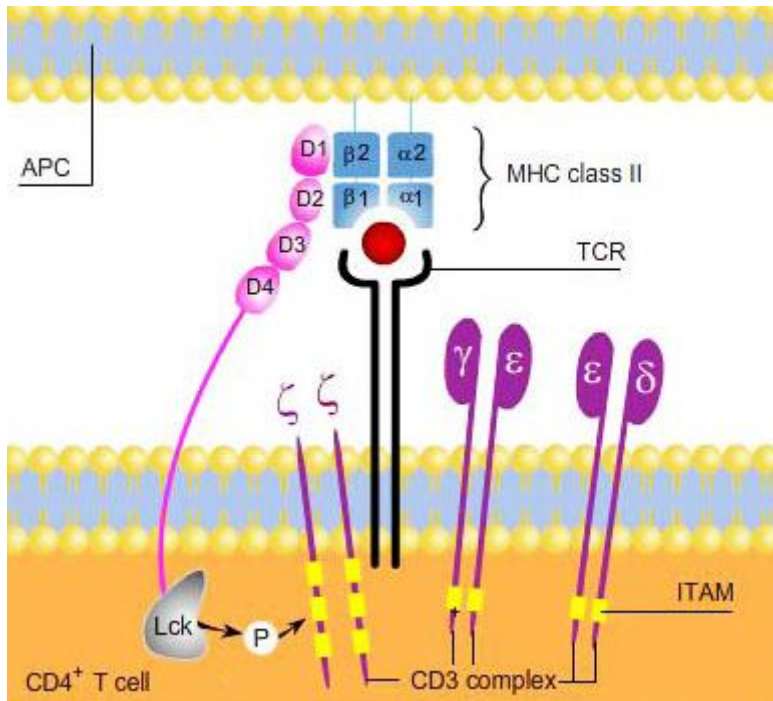
Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

Les lymphocytes Th17 représentent le sous-groupe le plus récemment découvert de lymphocytes T helper (**Th**). On leur attribue un important rôle d'effecteur dans la défense contre les bactéries extracellulaires et les champignons. Ils sont caractérisés par la production d'IL-17 et d'IL-22. IL-17 déclenche la libération de chimiokines proinflammatoires par les cellules épithéliales, de nombreux autres tissus et types cellulaires, favorisant le recrutement des granulocytes neutrophiles. IL-22 augmente les réactants de phase aiguë dans les hépatocytes et induit l'expression de  $\beta$ -défensines dans les cellules épithéliales du tractus digestif et de la peau

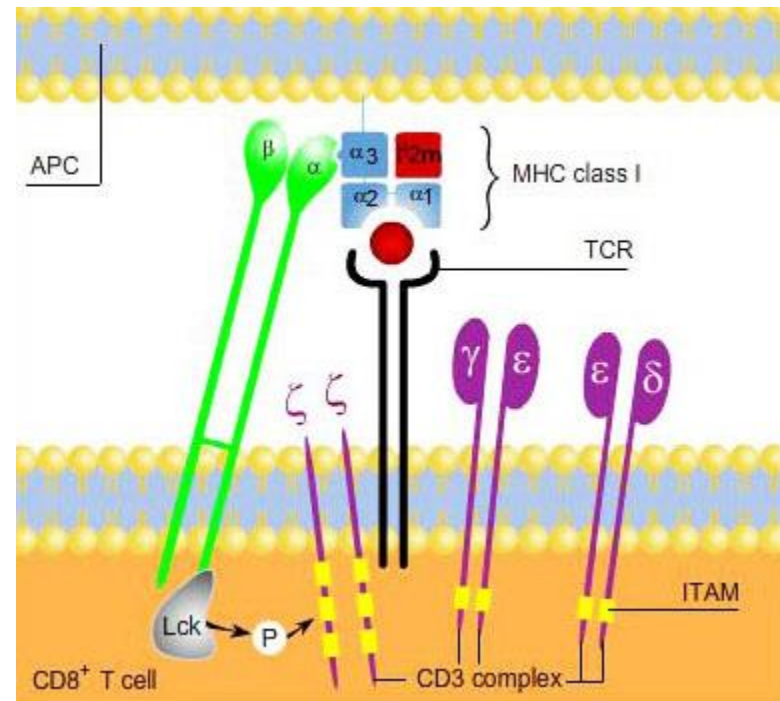
Les cellules T régulatrices induites (**iTreg**) jouent un rôle dans la suppression de la réponse immune des cellules Th1 et Th2. Une activité similaire sur les Th17 n'est pas établie de façon certaine

# LYMPHOCYTES / REPOSE IMMUNE (4)

## LES CO-RECEPTEURS CD4 ET CD8 DES LYMPHOCYTES T



Le co-récepteur CD4 est un monomère qui agit par l'intermédiaire de ses 2 domaines Ig (D1 et D2) avec le domaine β2 du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II



Le co-récepteur CD8 (soit homodimérique, soit hétérodimérique) interagit par sa chaîne α avec le domaine α3 du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe I

# LYMPHOCYTOSE / LYMPHOPENIE

## LYMPHOCYTOSE

**RELATIVE** : > 40%

**ABSOLUE** : > 4,0 G / L

### REACTIONNELLE

Infection : **virale**

**bactérienne** (*coqueluche, tuberculose, brucellose, syphilis*)

**Thyréotoxicose**

**Hyposplénisme**

### MALIGNE

**Néoplasie lymphoïde**

## LYMPHOPENIE ABSOLUE : < 1,5 G / L

### ACQUISE

**HIV, lymphome de Hodgkin, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes**

**ATG** (*Globuline anti-lymphocytaire*), **connectivite**

### CONGENITALE

**SCID** (*Severe Combined Immune Deficiency*)

### IDIOPATHIQUE

# PLASMOCYTOSE / SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

## PLASMOCYTOSE

<b>REACTIONNELLE :</b>	Rubéole Autres affections virales
<b>MALIGNE :</b>	Leucémie à plasmocytes Myélome plasmocytaire

## SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

**Lymphocytose absolue avec polymorphisme lymphocytaire** (*lymphocytes T réactifs vis-à-vis de lymphocytes B infectés*)

**Etiologie : EBV<sup>1</sup>** (*mononucléose infectieuse*)

Adénopathies	100%
Fatigue	90%
Syndrome pharyngé	80%
Splénomégalie	> 50%
Evt. anémie hémolytique et / ou thrombopénie autoimmune(s), agranulocytose, complications cardiaques / neurologiques / respiratoires, rupture de la rate	

**CYTOMEGALOVIRUS** (*infection favorisée par une immunosuppression*)

**HIV** (*primo-infection*)

**Autres virus** (*par ex. hépatite*)

**Toxoplasmose**

<sup>1</sup> Impliqué également dans la pathogénèse de certaines néoplasies lymphoïdes (*lymphomes de Burkitt, de Hodgkin, lymphomes + HIV*)

# TUMEURS DES TISSUS HEMATOPOIETIQUES

## CLASSIFICATION OMS 2008

### NEOPLASIES MYELOIDES (v. p. 118-160)

### NEOPLASIES LYMPHOIDES (v. p. 161-203)

#### NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B

##### NEOPLASIES LYMPHOIDES A PARTIR DE PRECURSEURS DES CELLULES B

Leucémie / lymphome lymphoblastique à cellules B

##### NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire chronique

Leucémie prolymphocytaire B

Lymphome splénique B de la zone marginale

Leucémie à tricholeucocytes (Hairy cell leukemia)

Lymphomes / leucémies spléniques B, non classables

*Lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules*

*Variante de la leucémie à tricholeucocytes*

Lymphome lymphoplasmocytaire

*Macroglobulinémie de Waldenström*

Maladies des chaînes lourdes

Néoplasies plasmocytaires

Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale (MALT :

Mucosa- Associated Lymphoid Tissues)

Lymphome nodal de la zone marginale

Lymphome folliculaire

Lymphome cutané primaire des centres folliculaires

Lymphome du manteau

Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL<sup>1</sup>), NOS<sup>2</sup>

*DLBCL riche en cellules T / histiocytes*

*DLBCL primaire du système nerveux central*

*DLBCL primaire cutané localisé aux membres inférieurs ("Leg type")*

*DLBCL EBV + des personnes âgées*

DLBCL associé à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome primaire du médiastin (thymus) à grandes cellules B

Lymphome intravasculaire à grandes cellules B

Lymphome à grandes cellules ALK +<sup>3</sup>

Lymphome plasmoblastique

Lymphome à grandes cellules en tant qu'évolution d'une maladie de

Castleman multicentrique associée à HHV8 (virus de l'herpès 8)

Lymphome primaire des séreuses

Lymphome de Burkitt

Lymphome B, non classable, avec des caractéristiques intermédiaires entre

DLBCL et lymphome de Burkitt

Lymphome B, non classable, avec des caractéristiques intermédiaires entre

DLBCL et lymphome de Hodgkin

<sup>1</sup> DLBCL : Diffuse large B-Cell Lymphoma

<sup>2</sup> NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

<sup>3</sup> ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase



# TUMEURS DES TISSUS HEMATOPOIETIQUES

## CLASSIFICATION OMS 2008 (2)

### NEOPLASIES A CELLULES T ET NK

#### NEOPLASIES LYMPHOIDES A PARTIR DE PRECURSEURS DES CELLULES T

Leucémie / lymphome lymphoblastique T

#### NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES T ET NK MATURES

Leucémie polymphocytaire T

Leucémie à grands lymphocytes granulaires T (LGL : Large Granular Lymphocytes)

*Maladies lymphoprolifératives chroniques à cellules NK*

Leucémie agressive à cellules NK

Maladie lymphoproliférative systémique de l'enfant à cellules T EBV +

Lymphome "Hydroa vacciniforme like"

Leucémie / lymphome T de l'adulte

Lymphome extraganglionnaire NK / T à localisation nasale

Lymphome T associé à une entéropathie

Lymphome T hépatosplénique

Lymphome T sous-cutané "panniculitis-like"

Mycosis fungoides

Syndrome de Sézary

Maladies lymphoprolifératives cutanées primaires T CD30 +

Lymphome cutané primaire T gamma-delta

Lymphome périphérique T, NOS (not otherwise specified : sans autre spécification)

Lymphome T angio-immunoblastique

Lymphome T anaplasique à grandes cellules (ALCL<sup>1</sup>), ALK<sup>2</sup> positive

*Lymphome T anaplasique à grandes cellules (ALCL), ALK négative*

<sup>1</sup> ALCL : Anaplastic Large Cell lymphoma

<sup>2</sup> ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

### LYMPHOME DE HODGKIN (v. p. 200-203)



# TUMEURS DES TISSUS HEMATOPOIETIQUES

## CLASSIFICATION OMS 2008 (3)

### MALADIES LYMPHOLIFERATIVES ASSOCIEES A UNE IMMUNODEFICIENCE

Maladies lymphoprolifératives associées à une anomalie immunitaire primaire

Lymphomes associés à une infection HIV

Maladies lymphoprolifératives post-greffes (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD)

    Lésions précoces

        Hyperplasie plasmocytaire

        Mononucléose infectieuse-like PTLD

    PTLD polymorphe

    PTLD monomorphe (critères pour l'une des néoplasies lymphoïdes B ou T / NK du sujet immunocompétent)

    Lymphome de Hodgkin classique type PTLD

Autres maladies lymphoprolifératives associées à des immunodéficiences iatrogènes

### NEOPLASIES HISTIOCYTAIRES ET A PARTIR DE CELLULES DENDRITIQUES

Sarcome histiocytaire

Histiocytose à cellules de Langerhans

Sarcome à cellules de Langerhans

Sarcome à cellules dendritiques interdigitées

Sarcome folliculaire à cellules dendritiques

Tumeur fibroblastique à cellules réticulaires

Tumeur à cellules dendritiques indéterminées

Xanthogranulomatose disséminée juvénile

# NEOPLASIES MYELOIDES

NEOPLASIES MYELOPROLIFERATIVES / SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS (SMP)

NEOPLASIES MYELOIDES ET LYMPHOIDES AVEC EOSINOPHILIE ET ANOMALIES DE *PDGFRA*, *PDGFRB* OU *FGFR1*

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD)

NEOPLASIES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIVES (SMD / SMP)

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM) ET NEOPLASIES APPARENTEES ("*Related precursor neoplasms*")

LEUCEMIES AIGUES D'ORIGINE INCERTAINE

## PROLIFERATION ET DIFFERENCIATION DES CELLULES SOUCHES LORS DE NEOPLASIES MYELOIDES

	CELLULES SOUCHES Mutation génétique Facteurs humoraux Interactions cellulaires	
	Prolifération	Différenciation
Néoplasies myéloprolifératives	+	+
Syndromes myéloydysplasiques Néoplasies myéloydysplasiques / myéloprolifératives	±	±
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et néoplasies apparentées (" <i>Related precursor neoplasms</i> ") Leucémies aiguës d'origine incertaine	+	-

# NEOPLASIES MYELOPROLIFERATIVES / SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS (SMP)

## CARACTERES GENERAUX

Mutation somatique d'une cellule souche en amont des précurseurs myéloïdes  
Prolifération et maturation  
Augmentation dans le sang périphérique d'une ou de plusieurs lignées  
Métaplasie myéloïde (*hématopoïèse extramédullaire*)  
Fibrose médullaire fréquente  
Altérations des fonctions plaquettaires  
Hyperuricémie  
Transformation possible en leucémie aiguë

## CLASSIFICATION OMS 2008

Polycythemia Vera (*Maladie de Vaquez*)  
Leucémie myéloïde chronique *BCR-ABL 1* +  
Thrombocytémie essentielle  
Myélofibrose primaire  
Leucémie chronique à neutrophiles  
Leucémie chronique à éosinophiles, NOS<sup>1</sup>  
Mastocytoses (*v. p. 135*)  
Néoplasie myéloproliférative, non classable

<sup>1</sup> NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

# POLYCYTHEMIA VERA (PV) / MALADIE DE VAQUEZ

## SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Erythrocyanose faciale

Prurit à l'eau

Epigastralgies

Hyperviscosité (manifestations thromboemboliques, céphalées, vertiges, paresthésies)

Splénomégalie

## CRITERES DIAGNOSTIQUES

<b>MAJEURS</b>	A1	Hb > 185 g / L (♂), > 165 g / L (♀) ou augmentation du volume globulaire > 25% de la valeur prédictive
	A2	Présence de <i>JAK2</i> V617F ou d'une autre mutation fonctionnelle similaire telle que <i>JAK2</i> exon 12
<b>MINEURS</b>	B1	Hypercellularité à la biopsie médullaire, compte tenu de l'âge, avec hyperplasie des trois lignées : érythroïde, granuleuse et mégacaryocytaire
	B2	Diminution de l'érythropoïétine endogène
	B3	Croissance spontanée des colonies érythroïdes <i>in vitro</i> en absence d'érythropoïétine

Le diagnostic de Polycythemia Vera requiert :

A1 + A2 et un critère mineur B  
ou :

A1 et 2 critères mineurs B

*JAK2* V617F exon 14 : 95-97%  
*JAK2* exon 12 : environ 3%

# POLYCYTHEMIA VERA (2)

## COMPLICATIONS

Thromboemboliques

Hémorragiques

Evolution en myélofibrose (*phase post-polycythémique*), env. 10% (*v. p. 130*)

Transformation en syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë (> 10% lors de traitement avec des agents cytotoxiques)

**PRONOSTIC** : médiane de survie : > 10 ans

**TRAITEMENT** (*Objectifs : hématokrite < 45%; plaquettes < 450 G / L*)

Phlébotomies

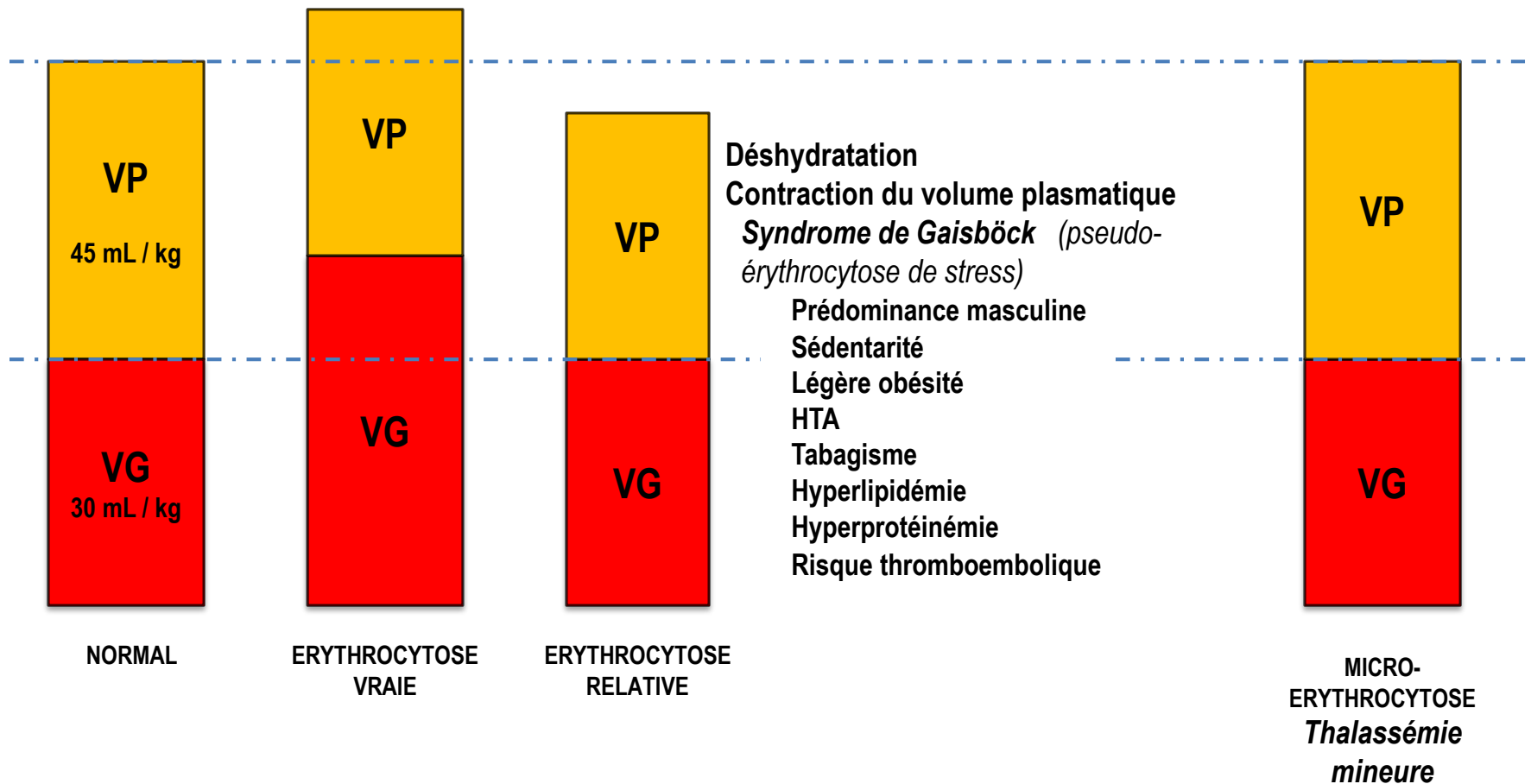
Hydroxyurée,  $\alpha$ -Interféron,  $\alpha$ -Interféron pégylé

Aspirine

Inhibiteur de tyrosine-kinase spécifique de *JAK1 / JAK 2* (Ruxolitinib) : lors de réponse peu satisfaisante ou d'intolérance à l'Hydroxyurée

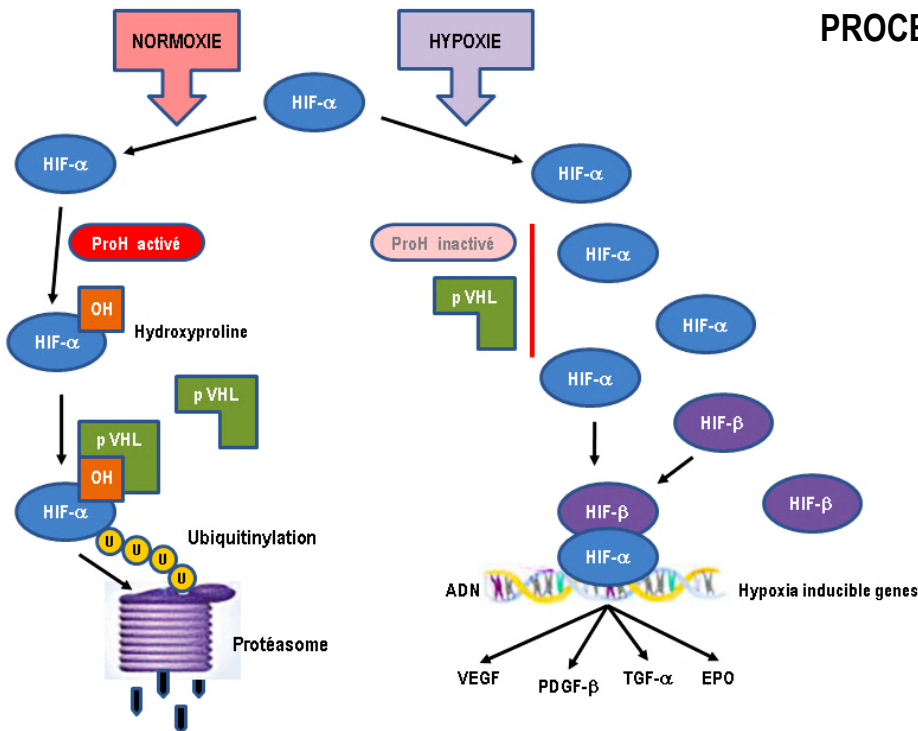
<sup>32</sup>P : traitement obsolète en raison du risque élevé de transformation leucémique. Par ailleurs l'isotope n'est pratiquement plus disponible !

# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE ERYTHROCYTOSE VOLUME GLOBULAIRE (VG) ET VOLUME PLASMATIQUE (VP)



# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE ERYTHROCYTOSE VRAIE

ERYTHROCYTOSE PRIMAIRE	Congénitale	Mutations du récepteur de l'EPO	EPO ↘
	Acquise	Anomalie des progéniteurs érythroïdes ( <i>Polycythemia Vera</i> )	
ERYTHROCYTOSE SECONDAIRE	Congénitale	Absence d'anomalie des précurseurs érythroïdes Mutations altérant le système de détection de l'oxygénation des tissus Hémoglobines hyperaffines pour O <sub>2</sub>	EPO ↗ ou normale
	Acquise	Sécrétion appropriée ou anormale d'EPO	



## PROCESSUS DE DETECTION DE L'OXYGENATION TISSULAIRE

En situation d'oxygénation normale, la protéine HIF-α est rapidement dégradée sous l'action de la proline hydroxylase et de la protéine de von Hippel-Lindau (*ubiquitinylation et destruction par protéasome*)

En situation d'hypoxie, la dégradation de HIF-α est bloquée. La protéine est activée par dimérisation avec HIF-β et le complexe devient un promoteur conduisant à l'activation de divers gènes impliqués dans la synthèse de facteurs de croissance, dont l'érythropoïétine

HIF : Hypoxia Inducible Factor  
 pVHL : protéine de Von Hippel-Lindau  
 ProH : Proline Hydroxylase  
 U : Ubiquitine  
 VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor  
 PDGF : Platelet-Derived Growth Factor  
 TGF : Tissue Growth Factor

Modifié d'après McMullin M.F. : *EHA Hematology Education*, 2009; 3 : 238-241.

# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE ERYTHROCYTOSE VRAIE (2)

## ERYTHROCYTOSE PRIMAIRE

### CONGENITALE

Mutation du récepteur de l'EPO<sup>1</sup>

### ACQUISE

Polycythemia Vera

## ERYTHROCYTOSE SECONDAIRE

### CONGENITALE

Mutations du gène VHL<sup>2</sup> (*Erythrocytose de Chuvash*)

Mutations de PHD2<sup>3</sup>

Mutations de HIF-2  $\alpha$ <sup>4</sup>

Hémoglobines hyperaffines pour O<sub>2</sub>

Déficit en 2,3-diphosphoglycérémotase

### ACQUISE

#### Production appropriée d'EPO<sup>1</sup>

##### **Hypoxie centrale**

*Affection pulmonaire chronique, shunt cardio-pulmonaire droit-gauche, intoxication au CO, tabagisme chronique, syndromes d'hypoventilation incl. apnée du sommeil, séjour prolongé à haute altitude*

##### **Hypoxie rénale locale**

*Sténose artérielle rénale, insuffisance rénale terminale, hydronéphrose, reins polykystiques, érythrocytose post-transplantation rénale*

#### Production anormale d'EPO<sup>1</sup>

**Tumeurs** : hémangioblastome cérébelleux, méningiome, carcinome / adénome parathyroïdien, carcinome hépatocellulaire, hypernéphrome, phéochromocytome, léiomyome utérin

**Médicaments** : androgènes

#### Apport exogène d'EPO<sup>1</sup>

A visée thérapeutique

Illicite (*dopage* !)

## ERYTHROCYTOSE IDIOPATHIQUE

<sup>1</sup> **EPO** : **Erythropoïétine**

<sup>2</sup> **VHL** : **Von Hippel-Lindau** (mutations récessives)

<sup>3</sup> **PHD2** : **Prolyl Hydroxylase Domain** (mutations dominantes)

<sup>4</sup> **HIF** : **Hypoxia Inducible Factor** (mutations dominantes)



# LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)

## SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Découverte fortuite - patient asymptomatique

Symptômes digestifs (*pesanteur abdominale, ballonnement*), splénomégalie

Thrombose, hémorragie

Leucostase (*LMC hyperleucocytaire*)

## HEMOGRAMME

Leucocytose neutrophile

Déviations à gauche des neutrophiles, myélémie (20-50%), basophilie

Fréquente augmentation des plaquettes

Diminution du score de la phosphatase alcaline leucocytaire (*examen obsolète*)

## SCORES PRONOSTIQUES

Le score pronostique de Sokal<sup>1</sup> qui prend en compte l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes en périphérie et la numération plaquettaire a davantage la faveur des cliniciens que les scores d'Hasford<sup>1</sup> et EUTOS<sup>2</sup> bien que ce dernier présenterait une valeur prédictive supérieure depuis l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine-kinase

<sup>1</sup> Voir : [www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score)

<sup>2</sup> Voir : [www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos\\_score](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score)

## CYTOGENETIQUE

Chromosome Philadelphie (Ph) = t(9;22)(q34;q11.2) : translocation entre les bras longs d'un chromosome 9 et d'un chromosome 22 : 90-95% des cas, variantes et formes cryptiques de t(9;22) : 5-10%

## BIOLOGIE MOLECULAIRE

Réarrangement *BCR-ABL 1* : 100% des cas

<sup>2</sup> Hasford J. et al. : Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment : The EUTOS score. *Blood* 2011; 118 (3) : 686-692.

# LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (2)

## EVOLUTION EN 3 PHASES

### CHRONIQUE

### ACCELERATION<sup>1</sup>

**Blastes** 10-19% (*sang et / ou éléments nucléés de la moelle osseuse*)

**Basophiles**  $\geq 20\%$  (*sang*)

**Thrombopénie**  $< 100$  G / L (*non liée au traitement*)

Evolution génétique clonale

**Thrombocytose**  $> 1'000$  G / L (*échappant au traitement*)

Augmentation progressive de la splénomégalie et de la leucocytose (*échappant au traitement*)

### TRANSFORMATION

**Blastes :**  $\geq 20\%$  (*sang et / ou moelle osseuse*)

**Prolifération blastique extramédullaire**

<sup>1</sup> D'après Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D.: *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood* 2002; 100 : 2292-2302.

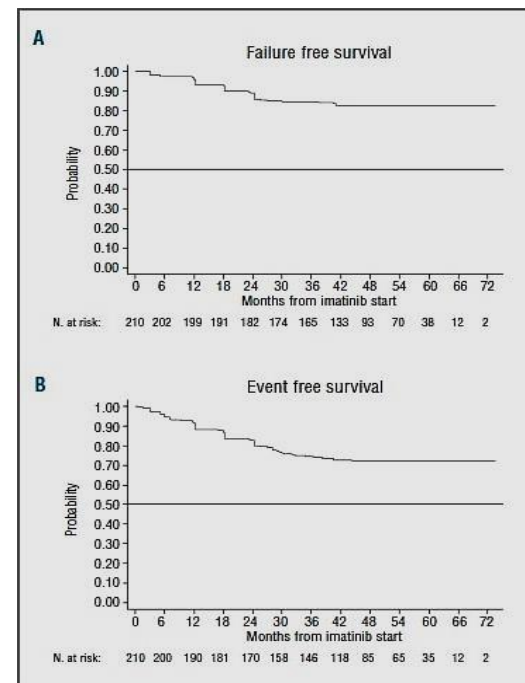
## PRONOSTIC

Fonction de :

Stade clinique

Facteurs pronostiques

Réponse aux inhibiteurs de la tyrosine-kinase



Courbes actuarielles de survie sans récidence (A) et de survie sans événement (B), inclus échec et arrêt permanent de l'Imatinib (toutes causes confondues)

Cervantes F. & al., *Haematologica* 2010; 95 : 1317-1324.

# LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (3)

## TRAITEMENT

Inhibiteurs de la tyrosine-kinase (ITK) : 1<sup>ère</sup> génération (*Imatinib*) ou 2<sup>ème</sup> génération (*Dasatinib*, *Nilotinib*, *Bosutinib*, *Ponatinib*)

↗ prolifération et induction de l'apoptose des lignées *BCR-ABL 1* +. Possible résistance en présence de certaines mutations

Réponse moléculaire majeure (RMM) : réduction de 3 logs du transcrit de fusion *BCR-ABL 1* (PCR)

Réponse moléculaire complète (RMC) : réduction de 4,5 logs du transcrit de fusion *BCR-ABL 1*

Mutations en cours du traitement → résistance à l'ITK. Leur identification par biologie moléculaire permet d'indiquer quel inhibiteur de tyrosine-kinase de nouvelle génération est le plus approprié

**Efficacité (+ / -) des ITK actuels en présence des principales mutations**

Tableau d'après : NCCN Guidelines  
Version 1.2015

Mutation	Imatinib ( <i>Glivec</i> ®)	Dasatinib ( <i>Sprycel</i> ®)	Nilotinib ( <i>Tasigna</i> ®)	Bosutinib ( <i>Bosulif</i> ®)	Ponatinib
T315I	-	-	-	-	+ <sup>1</sup>
V299L	-	-	+	-	
T315A	+	-	+	+	
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	-	+	-	+	+
F317L/V/C/I	-	-	+	+	+

Hydroxyurée (HU),  $\alpha$ -Interféron ( $\alpha$ -IFN),  $\alpha$ -Interféron pégylé

**Greffe allogénique de cellules souches ou de moelle osseuse : seul traitement curatif à ce jour**

(lors de résistance aux inhibiteurs de la TK, en phase d'accélération ou de transformation)

<sup>1</sup> Problème de toxicité importante  
Enregistrement pour la mutation T315I

## ATTITUDE EN FONCTION DE L'AGE

< 60 ans : Lors de résistance aux inhibiteurs de la TK, greffe allogénique de cellules souches ou de moelle osseuse

Probabilité de trouver un donneur HLA compatible : 20-30%

Greffe possible à partir d'un donneur non apparenté. Survie à 5 ans : 50-70%

Les patients en rechute après greffe bénéficient généralement d'une infusion de lymphocytes du donneur (effet GVL : *Graft-Versus-Leukemia*)

> 60 ans : Imatinib,  $\alpha$ -Interféron (+ Cytarabine), Hydroxyurée

# THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (TE)

## SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Thromboses artérielles ou veineuses  
Hémorragies par thrombopathie  
Erythromélgie  
Splénomégalie (< 50%)

## CRITERES DIAGNOSTIQUES

1	Numération plaquettaire $\geq 450$ G / L <sup>1</sup>
2	A la biopsie osseuse, prolifération essentiellement de la lignée mégacaryocytaire avec présence d'éléments mûrs, de grande taille Absence d'augmentation significative ou d'anomalies de maturation de l'érythropoïèse ou de la granulopoïèse
3	Exclusion de : PV, leucémie myéloïde chronique <i>BCR-ABL 1 +</i> , myélofibrose primaire, syndrome myélodysplasique <sup>2</sup> ou autre néoplasie myéloïde
4	Mutation <i>JAK2 V617F</i> <sup>3</sup> présente ou autre marqueur de clonalité <sup>4</sup> En absence de marqueur de clonalité, exclusion d'une thrombocytose secondaire <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Pendant toute la durée de la démarche diagnostique

<sup>2</sup> Absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse

<sup>3</sup> 60-65% des cas

<sup>4</sup> *CALR* : env. 70% des *JAK2* / *MPL* négatifs; *MPL W515L*, *W515K* : 5%; autres : 15%

<sup>5</sup> Exclusion d'une thrombocytose secondaire (v. p. 131)

**LE DIAGNOSTIC REQUIERT LES 4 CRITERES**

# THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (2)

## EVOLUTION POSSIBLE

Polycythemia Vera

Myélofibrose (v. p. 130)

Leucémie aiguë (3-10%)

## TRAITEMENT

Aspirine (*antiagrégation plaquettaire*)

Hydroxyurée

Anagrélide (*pourrait favoriser l'évolution en myélofibrose*)

$\alpha$ -Interféron,  $\alpha$ -Interféron pégylé

## MEDIANE DE SURVIE

En fonction des facteurs de risque<sup>1</sup>

**Age  $\geq$  60 ans et leucocytes  $\geq$  15 G / L : 10 ans**

**Age  $\geq$  60 ans ou leucocytes  $\geq$  15 G / L : 17 ans**

**Age  $<$  60 ans et leucocytes  $<$  15 G / L : 25 ans**

<sup>1</sup> Wolanskyj A.P., Schwager S.M., McClure R.F., Larson D.R., Tefferi A.: Essential Thrombocythemia Beyond the First Decade : Life Expectancy, Long-term Complication Rates, and Prognostic Factors. Mayo Clin Proc 2006; 81 : 159-166.

# THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (3)

## Critères diagnostiques en faveur d'une évolution en myélofibrose (MF) post-PV et post-TE

CRITERES REQUIS	1	2
CRITERES ADDITIONNELS (2 requis)	1	Diagnostic préalable d'une PV ou d'une TE selon les critères de l'OMS (2008)
	2	Fibrose médullaire de degré 2-3 ( <i>selon une échelle de 0-3, v. p. 133</i> )
	1	MF post-PV : Anémie <sup>1</sup> ou diminution de l'Hb soit par phlébotomies seules, soit par traitement cytoréducteur pour la polyglobulie MF post-TE : Anémie <sup>1</sup> ou diminution de l'hémoglobine $\geq 20$ g / L par rapport à la valeur initiale
	2	Erythroblastomyélie
	3	Augmentation de la taille de la rate $> 5$ cm à la palpation ( <i>distance à partir du gril costal gauche</i> ) par rapport à la situation initiale ou splénomégalie nouvellement décelable
4	MF post-TE : augmentation des LDH	
5	Mise en évidence de $> 1$ des 3 symptômes généraux : perte de poids $> 10\%$ en 6 mois, sudations nocturnes, fièvre inexpiquée ( $> 37,5^{\circ}\text{C}$ )	

*Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4<sup>th</sup> ed. 2008; IARC, Lyon.*

<sup>1</sup> Valeurs inférieures aux intervalles de référence compte-tenu de l'âge, du sexe et de l'altitude

# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE THROMBOCYTOSE

## DEFINITION

Numération plaquettaire > 350 – 400 G / L

## CAUSE D'ERREUR

Importante microcytose érythrocytaire, présence de nombreux schizocytes

## CLASSIFICATION

### THROMBOCYTOSE PRIMAIRE

Néoplasie myéloproliférative (*v. p. 119-135*)

Thrombocytémie essentielle, Polycythemia Vera, leucémie myéloïde chronique, myélofibrose primaire

Syndrome myélodysplasique (*v. p. 137-146*)

Syndrome 5q-

### THROMBOCYTOSE SECONDAIRE

Carence en fer  
Splénectomie, asplénie<sup>1</sup>  
Acte chirurgical  
Infection, inflammation  
Connectivite

Cancer métastatique  
Néoplasie lymphoïde  
Phase aiguë (ou de régénération) d'une hémorragie aiguë ou d'une hémolyse

<sup>1</sup> Présence de corps de Howell-Jolly dans les érythrocytes

# MYELOFIBROSE PRIMAIRE (MP) DIAGNOSTIC

<b>CRITERES MAJEURS</b>	1	Prolifération de mégacaryocytes atypiques <sup>1</sup> avec une fibrose réticulinique ou collagène ou : En absence de fibrose réticulinique significative, altérations des mégacaryocytes + hypercellularité médullaire avec hyperplasie granuleuse et souvent érythropoïèse diminuée <i>(maladie en phase cellulaire préfibrotique)</i>
	2	Exclusion de : PV, LMC <i>BCR-ABL1</i> +, syndrome myélodysplasique <sup>2</sup> , ou autre néoplasie myéloïde
	3	Présence de la mutation <i>JAK2 V617F</i> ou d'un autre marqueur clonal <sup>3</sup> ou : En absence de marqueur de clonalité, exclusion d'une fibrose de la moelle osseuse ou d'altérations secondaires à une infection, une connectivite ou un autre processus inflammatoire chronique, à une leucémie à tricholeucocytes ou autre néoplasie lymphoïde, à un cancer métastatique ou encore à une myélopathie <sup>4</sup> (chronique) toxique
<b>CRITERES MINEURS</b>	1	Erythroblastomyélémie
	2	Augmentation des LDH sériques
	3	Anémie <sup>5</sup>
	4	Splénomégalie <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Mégacaryocytes le plus souvent en amas denses (clusters) avec anisocytose; rapport nucléocytoplasmique aberrant, noyaux hyperchromes d'aspect "bulbeux" ou irrégulièrement lobés

<sup>2</sup> Absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse

<sup>3</sup> *JAK2* : 60-65%, *MPL* : 10%, *CALR* : env. 90% des *JAK2 / MPL* négatifs; autres : 10%

<sup>4</sup> Des conditions associées à une myélofibrose réactionnelle n'excluent pas une myélofibrose primaire. Le diagnostic peut entrer en ligne de compte si d'autres critères sont réunis

<sup>5</sup> De degré variable : "borderline" ou marqué

**DIAGNOSTIC : LES 3 CRITERES MAJEURS + 2 MINEURS**



# MYELOFIBROSE PRIMAIRE (2)

**HEMOGRAMME :** Numérations érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire en relation avec le stade de la maladie  
Présence de dacryocytes, érythroblastomyélie, anisocytose plaquettaire

## SCORE SEMIQUANTITATIF DE LA MYELOFIBROSE (MF)

MF - 0	Réticuline disposée de manière linéaire, sans intersections ( <i>"cross-overs"</i> ), correspondant à une moelle d'aspect normal
MF - 1	Perte de l'aspect "en réseau" de la réticuline avec de nombreuses intersections, spécialement dans les zones périvasculaires
MF - 2	Augmentation diffuse et dense de la réticuline avec de nombreuses intersections, avec parfois, focalement, des faisceaux de fibres collagène et / ou une ostéosclérose
MF - 3	Augmentation diffuse et dense de la réticuline avec de nombreuses intersections et des faisceaux épais de collagène, souvent associés à une ostéosclérose

## SCORE IPSS (International Prognostic Scoring System)<sup>1</sup>

Groupe de risque	Nb de facteurs	% des patients (n = 1054)	Médiane de survie (mois)
Faible	0	22	135
Intermédiaire-1	1	29	95
Intermédiaire-2	2	28	48
Elevé	≥ 3	21	27

### Facteurs :

- 1) Fièvre, sudations nocturnes, perte de poids > 10%
- 2) Age > 65 ans
- 3) Hb < 100 g / L
- 4) Leucocytes > 25 G / L
- 5) Blastes (SP) ≥ 1%

## COMPLICATIONS

Infarctus splénique  
Infections (*neutropénie*)  
Hémorragie (*thrombopénie et / ou altérations plaquettaires*)  
Leucémie aiguë (5-30%)

## TRAITEMENT

Abstention (*"wait and watch"*)  
Hydroxyurée, support transfusionnel  
Radiothérapie splénique sectorielle, splénectomie  
Greffe de moelle allogénique avec conditionnement non myéloablatif  
*α-Interféron pégylé; Thalidomide ou Lénalidomide* ( $\pm$  Prednisone), *Pomalidomide* (immunomodulateurs)  
*Ruxolitinib* (inhibiteur sélectif de JAK1 / JAK2), *Etanercept* (inhibiteur du TNF- $\alpha$ )

<sup>1</sup> Cervantes F. et al : New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113 : 2895-2901.

# LEUCEMIE CHRONIQUE A NEUTROPHILES

CRITERES MAJEURS		CRITERES MINEURS	
A1	Leucocytes (sang pérphérique : SP) $\geq 13$ G / L	B1	Moelle osseuse : hypercellulaire, augmentation des précurseurs granuleux sans déviation gauche ni signes de dysgranulopoïèse
A2	Neutrophiles (SP) $> 80\%$	B2	Sang périphérique : neutrophiles immatures $< 10\%$ , myéloblastes $< 2\%$ , monocytes $\leq 1,0$ G / L (ou $< 10\%$ ), absence de dysgranulopoïèse
A3	Présence de la mutation <i>CSF3R</i> T618I ou autre mutation membrane-proximale du gène <i>CSF3R</i>	B3	Présence d'un marqueur clonal ou absence d'éléments en faveur d'une neutrophilie réactionnelle
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <b>Le diagnostic requiert A1 + A2 + A3 ou A1 + A2 + B1 - B5</b> </div>		B4	Absence de <i>BCR-ABL 1</i>
		B5	Absence de critères pour une autre néoplasie myéloïde

Modifié d'après Tefferi et al.: Leukemia 2014; 28 : 1407-1413.

# LEUCEMIE CHRONIQUE A EOSINOPHILES, NOS<sup>1</sup>

1	Eosinophilie $\geq 1,5$ G / L
2	Absence de gène de fusion <i>BCR-ABL 1</i> ou d'une autre néoplasie myéloproliférative ou d'une néoplasie myélodysplasique / myéloproliférative
3	Absence de gène de fusion <i>FIP1L1-PDGFR A</i> (ou d'autre réarrangement de <i>PDGFR A</i> ), pas de réarrangement de <i>PDGFR B</i> ou de <i>FGFR 1</i>
4	Blastes dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse $< 20\%$ , absence d'inv(16)(p13.1;q22), de t(16;16)(p13.1;q22) Aucun autre élément diagnostique en faveur d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM)
5	Présence d'une anomalie cytogénétique clonale ou moléculaire, ou blastes $> 2\%$ dans le SP ou $> 5\%$ dans la moelle osseuse

Si ces critères ne sont pas réunis, le diagnostic d'éosinophilie réactionnelle, d'hyperéosinophilie idiopathique ou de syndrome hyperéosinophile (SHE) peut être évoqué (v. p. 99)

<sup>1</sup>NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

# MASTOCYTOSES

## CLASSIFICATION

Mastocytose cutanée (urticaire pigmentaire, mastocytose cutanée diffuse, mastocytome cutané solitaire)  
Mastocytose systémique indolente ou agressive  
Leucémie à mastocytes  
Sarcome à mastocytes  
Mastocytome extracutané

## MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE

Prolifération clonale de mastocytes (basophiles tissulaires)  
sécrétant des médiateurs tissulaires : Histamine, héparine, leucotriènes,  
prostaglandines, PAF (Platelet Activating Factor), Cytokines (TNF)

Organes cibles : Moelle osseuse  
Ganglions lymphatiques  
Rate, foie  
Cœur

Présence ou non d'une atteinte cutanée  
Atteintes osseuses ostéocondensantes,  
plus rarement ostéolytiques

Symptômes : Flush cutané, prurit  
Douleurs abdominales  
Bronchospasme

Evolution : Formes indolentes  
Formes agressives d'emblée  
Mastocytose associée à une hémopathie myéloïde ou lymphoïde  
Leucémie à mastocytes

Traitement : Antihistaminiques,  $\alpha$ -Interféron, inhibiteurs de tyrosine-kinase, anti-leucotriènes

Survie : Pratiquement normale pour les formes indolentes  
Quelques mois pour les formes agressives

### Biochimie :

↗ de la tryptase sérique

### Immunophénotype :

CD9 +, CD33 +, CD45 +, CD68 +, CD117 +, CD2 + ou  
CD2 / CD25 +

### Génétique :

Mutations de *KIT* (surtout D816V) : > 95% des cas

# NEOPLASIES MYELOIDES ET LYMPHOIDES AVEC EOSINOPHILIE ET ANOMALIES DE *PDGFRA*, *PDGFRB* OU *FGFR1*

## NEOPLASIES MYELOIDES ET LYMPHOIDES AVEC REARRANGEMENT DE *PDGFRA*

1 Néoplasie myéloproliférative avec nette éosinophilie

2 Présence du gène de fusion *FIP1L1-PDGFR A*

La leucémie aiguë myéloïde et la leucémie / lymphome lymphoblastique avec éosinophilie et *FIP1L1-PDGFR A* sont également inclus dans cette catégorie. Si l'analyse moléculaire n'est pas disponible, le diagnostic est suspecté si : 1) néoplasie myéloproliférative Ph-nég. avec caractéristiques d'une leucémie chronique à éosinophiles; 2) splénomégalie; 3) valeur élevée de la vitamine B<sub>12</sub> 4) augmentation de la tryptase sérique; 5) augmentation des mastocytes dans la moelle osseuse

Activité tyrosine-kinase : réponse thérapeutique aux inhibiteurs de la TK

## NEOPLASIES MYELOIDES AVEC REARRANGEMENT DE *PDGFRB*

1 Néoplasie myéloproliférative avec fréquemment une nette éosinophilie, parfois neutrophilie ou monocytose

2 Présence de t(5;12)(q33;p13) ou variante; ou démonstration du gène de fusion *ETV6-PDGFRB* ou d'un réarrangement de *PDGFRB*

Aspects cliniques : leucémie myélomonocytaire chronique avec / sans éosinophilie, leucémie chronique à éosinophiles, leucémie myéloïde chronique Ph-nég. avec éosinophilie, myélofibrose primaire, leucémie myélomonocytaire juvénile avec éosinophilie, leucémie aiguë myéloïde, leucémie chronique à basophiles

## NEOPLASIES MYELOIDES ET LYMPHOIDES AVEC ANOMALIES DE *FGFR1*

1 Néoplasie myéloproliférative avec nette éosinophilie, parfois neutrophilie ou monocytose, ou leucémie aiguë myéloïde ou encore leucémie / lymphome lymphoblastique à précurseurs B ou T (*souvent associée dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse à une éosinophilie*)

2 Présence de t(8;13)(p11;q12) ou variante avec réarrangement de *FGFR1* dans les cellules myéloïdes et / ou les lymphoblastes

# SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD)

## CARACTERES GENERAUX

Mutation somatique d'une cellule souche en amont des précurseurs myéloïdes

Myélodysplasie ( <i>dysmyélopoïèse</i> ) :	Prolifération	++
	Maturation	+ / -
	Apoptose	++

1-3 cytopénie(s) en périphérie

Classification OMS tenant compte de :

La présence de signes de dysplasie touchant une seule lignée ("unilignée") ou plusieurs lignées myéloïdes ("multilignée")

La blastose périphérique et médullaire : < 20%

La présence ou non de bâtonnets d'Auer

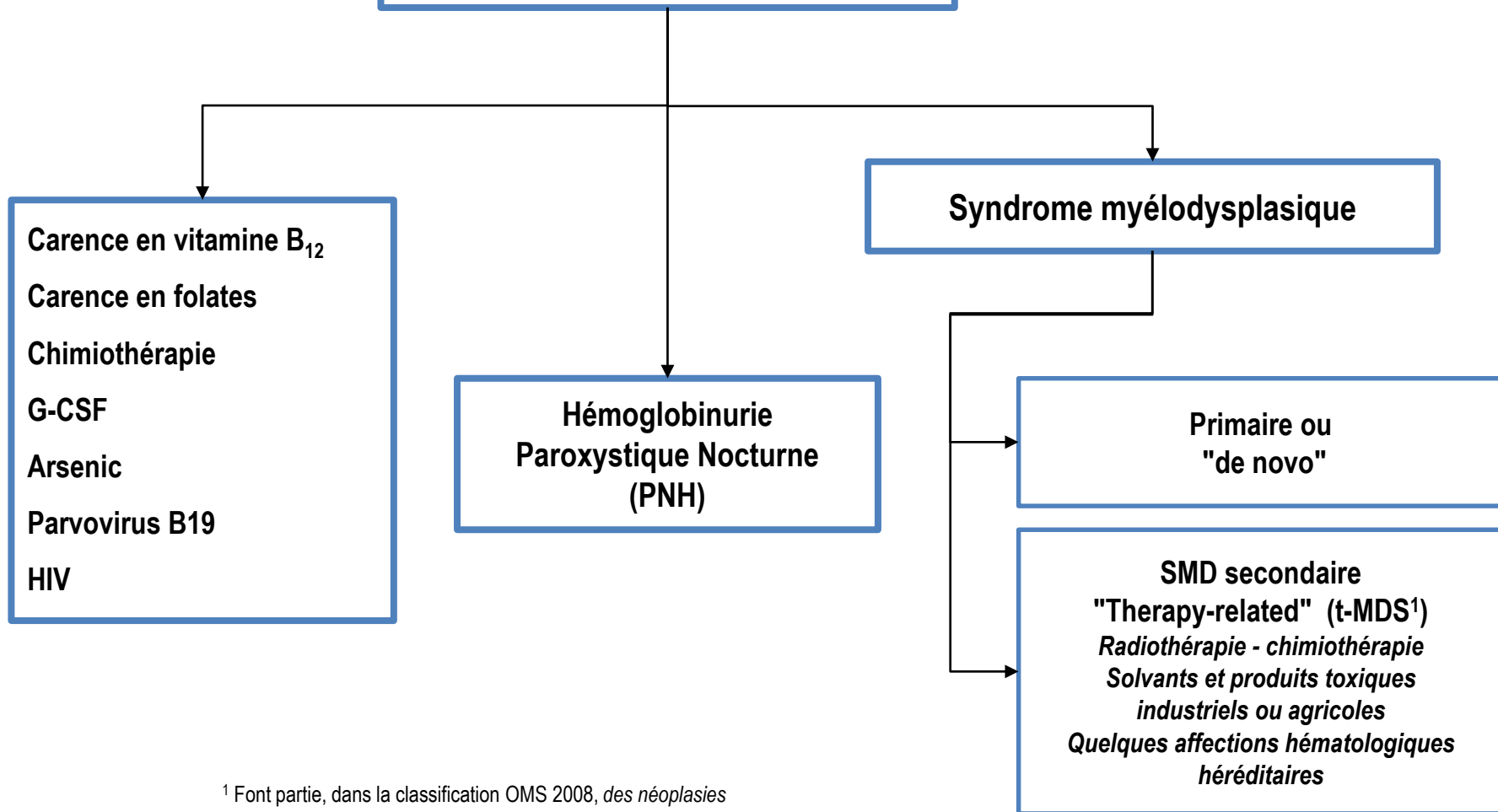
La présence ou non de sidéroblastes en couronne : < 15% ou ≥ 15% (moelle osseuse)

La monocytose périphérique : < 1,0 G / L

Transformation possible en leucémie aiguë

# MYELOYDYSPLASIE

## MYELOYDYSPLASIE



<sup>1</sup> Font partie, dans la classification OMS 2008, des néoplasies myéloïdes secondaires à des traitements ("Therapy-related myeloid neoplasms")

# SIGNES MORPHOLOGIQUES DE MYELOUDYPLASIE DYSMYELOPOIESE

	SANG PERIPHERIQUE	MOELLE OSSEUSE
Dysérythroïèse	<p><b>Macrocytose</b> (<i>fréquente</i>)</p> <p><b>Anisocytose</b></p> <p><b>Poïkilocytose</b></p> <p><b>Anisochromie</b></p> <p><b>Ponctuations basophiles grossières</b></p>	<p><b>Noyau</b></p> <p><b>Aspect mégaloblastoïde</b></p> <p><b>Bi- ou multinucléarité, caryorrhéxis</b></p> <p><b>Lobulation nucléaire</b></p> <p><b>Cytoplasme</b></p> <p><b>Vacuoles</b></p> <p><b>Sidéroblastes en couronne</b></p> <p><b>Coloration de PAS<sup>1</sup> positive</b></p>
Dysgranulopoïèse	<p><b>Eléments de petite, plus rarement de grande taille</b></p> <p><b>Pseudo-Pelger</b></p> <p><b>Hypersegmentation occasionnelle</b></p> <p><b>Hypo- ou agranularité</b></p> <p><b>Pseudo Chediak-Higashi (<i>granules</i>)</b></p> <p><b>Bâtonnets d'Auer</b></p>	
Dysmégacaryopoïèse (plaquettes)	<p><b>Plaquettes géantes, souvent hypo- ou agranulaires</b></p>	<p><b>Micromégacaryocytes</b></p> <p><b>Diminution ou augmentation de l'endomitose</b></p>

<sup>1</sup> Coloration à l'acide périodique de Schiff

# CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

## ASPECTS DU SANG PERIPHERIQUE ET DE LA MOELLE OSSEUSE

MALADIE	SANG PERIPHERIQUE	MOELLE OSSEUSE
Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Unilignée (CRDU) : AR, NR, TR <sup>1</sup>	Unicytopénie (rarement bicytopénie) Blastes absents ou rares (< 1%) <sup>2</sup>	Dysplasie unilignée : ≥ 10% d'éléments d'une lignée myéloïde; blastes < 5% Sidéroblastes en couronne (SC) < 15%
Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en Couronne (ARS)	Anémie Absence de blastes	Dysplasie uniquement de la lignée érythroïde, Sidéroblastes en couronne ≥ 15%, blastes < 5%
Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Multilignée (CRDM)	Cytopénie(s), blastes absents ou rares (< 1%) <sup>2</sup> , absence de bâtonnets d'Auer Monocytes < 1 G / L	Dysplasie ≥ 10% des cellules de ≥ 2 lignées myéloïdes, blastes < 5%, absence de bâtonnets d'Auer, sidéroblastes en couronne ± 15%
Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos-1 (AREB-1)	Cytopénie(s), blastes < 5%, absence de bâtonnets d'Auer, monocytes < 1 G / L	Dysplasie uni- ou multilignée Blastes 5-9%, absence de bâtonnets d'Auer
Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos-2 (AREB-2)	Cytopénie(s), blastes 5-19%, bâtonnets d'Auer ± <sup>3</sup> , monocytes < 1 G / L	Dysplasie uni- ou multilignée Blastes 10-19%, bâtonnets d'Auer ± <sup>3</sup>
Syndrome Myélodysplasique - Non Classable (SMD-NC)	Cytopénies Blastes ≤ 1%	Dysplasie dans moins de 10% de cellules d'une ou plusieurs lignées myéloïdes avec anomalie cytogénétique de type SMD, blastes < 5%
Syndrome myélodysplasique associé à del(5q) isolé	Anémie Plaquettes en nombre normal ou ↗ Blastes absents ou rares (< 1%)	Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés, blastes < 5%, absence de bâtonnets d'Auer, del(5q) isolé

<sup>1</sup> AR : Anémie Réfractaire; NR : Neutropénie Réfractaire; TR : Thrombopénie Réfractaire

<sup>2</sup> Si le pourcentage de blastes médullaires est < 5%, mais que 2-4% de blastes sont présents dans le sang, le diagnostic est celui d'AREB-1. Les CRDU et CRDM avec 1% de blastes dans le sang sont considérés comme SMD-NC

<sup>3</sup> Les cas avec bâtonnets d'Auer et < 5% de blastes dans le sang et < 10% dans la moelle osseuse sont considérés comme AREB-2



# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UN SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE ET D'UNE LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE

## IMPORTANCE DU POURCENTAGE D'ERYTHROBLASTES MEDULLAIRES (en % du total des cellules nucléées)

<b>&lt; 50%</b>		<b>≥ 50%</b>	
<b>Blastes en % du total des cellules nucléées de la moelle</b>		<b>Blastes en % des cellules nucléées non érythroïdes de la moelle</b>	
<b>≥ 20%</b>	<b>&lt; 20%</b>	<b>&lt; 20%</b>	<b>≥ 20%</b>
<b>LAM</b>	<b>SMD</b>		<b>LAM</b>

*D'après Bennett J.M. & al. : Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. Ann Intern Med 1985; 103 : 620-625. Modifications selon la classification OMS 2008.*

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

SMD : Syndrome myélodysplasique

## ANOMALIES CONSTATEES LORS DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

### ALTERATION FONCTIONNELLE

Neutrophiles :      Mobilité, adhésion, phagocytose, bactéricidie  
Plaquettes :        Agrégation

### TROUBLE IMMUNITAIRE

Gammapathie polyclonale  
Hypogammaglobulinémie  
Paraprotéine  
Autoanticorps  
Diminution du nombre de lymphocytes CD4 + et NK

### HEMOGLOBINOPATHIE ACQUISE

ATMDS (α-Thalassemia Myelodysplastic Syndrome)

# SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

## SCORE PRONOSTIQUE IPSS

Score	0	0,5	1,0	1,5	2,0		Groupe de risque	Score
Cytopénies	0 – 1	2 – 3					Faible	0
Blastes % (moelle)	< 5	5 – 10	–	11 – 19	20 – 30 <sup>1</sup>	➔	Intermédiaire-1	0,5 – 1,0
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable				Intermédiaire-2	1,5 – 2,0
							Elevé	≥ 2,5

**Cytopénie(s) :**

- Hémoglobine** < 100 g / L
- Neutrophiles** < 1,8 G / L
- Plaquettes** < 100 G / L

**Caryotype :**

- Favorable :** Caryotype normal; -Y, del(5q), del(20q) en tant qu'anomalies uniques
- Défavorable :** Anomalies du 7, anomalies complexes (≥ 3)
- Intermédiaire :** Autres anomalies

<sup>1</sup> Ce pourcentage de blastes correspond à une leucémie aiguë selon la classification OMS 2008

# SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

## SCORE PRONOSTIQUE IPSS REVISE 2012 (IPSS - R)

### 1 IMPACT PRONOSTIQUE DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES

CYTOGENETIQUE GROUPES PRONOSTIQUES	ANOMALIES CYTOGENETIQUES
Très bon	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Y</li> <li>del(11q)</li> </ul>
Bon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune</li> <li>Anomalie unique: del(5q) del(12p) del(20q)</li> <li>anomalie double dont del(5q)</li> </ul>
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>del(7q)</li> <li>+8</li> <li>+19</li> <li>i(17q)</li> <li>tout autre anomalie unique ou double, clones indépendants</li> </ul>
Défavorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>-7</li> <li>inv(3)</li> <li>t(3q)</li> <li>del(3q)</li> <li>anomalie double dont -7 / del(7q)</li> <li>anomalies complexes</li> </ul>
Très défavorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 3 anomalies complexes</li> </ul>

### 2 CALCUL DU SCORE

Addition des points correspondant aux valeurs des variables pronostiques

CRITERES PRONOSTIQUES	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Cytogénétique	Très bon		Bon		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes moëlle osseuse (%)	≤ 2		> 2 - < 5		5 - 10	> 10	
Hémoglobine (g / L)	≥ 100		80 - < 100	< 80			
Thrombocytes (G / L)	≥ 100	50 - < 100	< 50				
Neutrophiles (G / L)	≥ 0.8	< 0.8					

### 3 RISQUE PRONOSTIQUE en fonction du score calculé

RISQUE PRONOSTIQUE	SCORE
Très bas	≤ 1,5
Bas	> 1,5 - 3,0
Intermédiaire	> 3,0 - 4,5
Haut	> 4,5 - 6,0
Très haut	> 6,0

Un calculateur de l'IPSS-R est disponible sur le site web de la MDS Foundation. Il tient compte également, uniquement pour l'estimation de la survie, de l'âge des patients :

<http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>

### 4 IMPACT PRONOSTIQUE DU SCORE IPSS-R

RISQUE		Très bas	Bas	Intermédiaire	Haut	Très haut
<b>SURVIE</b>						
Patients (n = 7012)	(%)	19	38	20	13	10
Survie médiane	(années)	8,8	5,3	3,0	1,6	0,8
<b>EVOLUTION AML</b>						
Patients (n = 6485)	(%)	19	37	20	13	11
Durée médiane → 25% d'évolution en AML	(années)	non atteinte	10,8	3,2	1,4	0,73

## SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES DEFAVORABLES

Age > 60 ans	Augmentation de la $\beta_2$ -microglobuline sérique
Etat clinique, présence de comorbidités	Mutations des gènes : <i>ASXL1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>EZH2</i> , <i>ETV6</i> , <i>TP53</i> <sup>1</sup>
Leucocytes > 20 G / L	↗ du taux de TNF- $\alpha$
Lymphocytes < 1,2 G / L	Dépendance transfusionnelle
Anémie sévère	Présence d'une fibrose médullaire
Thrombopénie réfractaire	Taux abaissé de cellules endothéliales circulantes
Pourcentage élevé de précurseurs médullaires exprimant CD34	expression de <i>WT1</i> (gène de la tumeur de Wilms)
MCV < 100 fL	Présence d'ALIP ( <i>Abnormal Localization of Immature Precursors</i> ) en histologie médullaire

<sup>1</sup> D'après NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines V2.2014 : Myelodysplastic Syndromes.

# SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

## COMPLICATIONS / EVOLUTION / SURVIE

### COMPLICATIONS

Infection récurrente  
Manifestation hémorragique  
Trouble immunitaire

### RISQUE CUMULE A 5 ANS D'EVOLUTION EN LEUCEMIE AIGUE<sup>1</sup>

AR, ARS : < 2%  
CRDM, syndrome 5q- : ~ 10%  
AREB-1 : 11%  
AREB-2 : 40%

AR : Anémie Réfractaire  
ARS : Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en couronne  
CRDM : Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Multilignée  
AREB : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos

### SURVIE EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES (score IPSS-R)<sup>2</sup>

Score ≤ 1,5 : 8,8 ans  
Score > 1,5 - 3,0 : 5,3 ans  
Score > 3,0 - 4,5 : 3,0 ans  
Score > 4,5 - 6,0 : 1,6 ans  
Score > 6,0 : 0,8 ans

<sup>1</sup> Germing U., Strupp C., Kuendgen A., Isa S., Knipp S., Hildebrandt B., Giaconidis A., Aul C., Gattermann N., Haas R.: Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006; 91 : 1596-1604.

<sup>2</sup> Greenberg P.L. & al. : Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012; 120 : 2454 - 2465.

# TRAITEMENT DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

## TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Support transfusionnel (*érythrocytes, plaquettes*)

Chélateurs du fer par voie parentérale ou orale

Antibiotiques

Erythropoïétine + G-CSF, IL11 (↗ *plaquettes*<sup>1</sup>)

## CHIMIOThERAPIE

Antimétabolites : Azacitidine, Décitabine, Cytarabine, Clofarabine

Médicaments antiangiogéniques, anticytokines : Thalidomide, Lénalidomide (*syndrome 5q-*)

**IMMUNOSUPPRESSION (SMD hypocellulaires) : ATG (globulines anti-lymphocytaires) ± cyclosporine**

## GREFFE ALLOGENIQUE DE CELLULES SOUCHES OU DE MOELLE OSSEUSE

(< 60 ans, donneur HLA identique, évt. conditionnement non myéloablatif)

### *En investigation :*

Inhibiteurs de TNF- $\alpha$  (Etanercept)

Trioxyde d'arsenic

Inhibiteurs de l'histone déacétylase (acide valproïque)

inhibiteurs de la farnésyl transférase

<sup>1</sup> Analogues de la thrombopoïétine (*Romiplostim*) : à proscrire en raison du risque accru de transformation d'un SMD en leucémie aiguë myéloïde !

# NEOPLASIES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIVES

## CLASSIFICATION

LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE ATYPIQUE *BCR-ABL 1* NEG.

LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE JUVENILE

ANEMIE REFRACTAIRE AVEC SIDEROBLASTES EN COURONNE (ARS) ASSOCIEE A UNE THROMBOCYTOSE

NEOPLASIES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIVES, NON CLASSABLES

## LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE

### CRITERES DIAGNOSTIQUES

1. Monocytose périphérique persistante > 1,0 G / L
2. Absence de chromosome Philadelphie (Ph) ou de gène de fusion *BCR-ABL 1*
3. Absence de réarrangement de *PDGFRA*, *PDGFRB* (doit être exclu en présence d'une éosinophilie)
4. < 20% de myéloblastes + monoblastes + promonocytes dans le sang périphérique et dans la moelle
5. Signes de dysplasie d'une ou plusieurs lignées myéloïdes

Si dysplasie minime ou absente : 1 + 2 + 3 + 4 avec :

Présence d'une anomalie cytogénétique ou :

Monocytose persistante (> 3 mois) et exclusion de toute autre cause de monocytose (v. p. 102)

**VARIANTES :**  
LMMC-1 : blastes (et promonocytes) < 5% (sang périphérique), < 10% (moelle osseuse)  
LMMC-2 : blastes (et promonocytes) 5-19% (sang périphérique), 10-19% (moelle osseuse) ou présence de bâtonnets d'Auer

**CRITERES PRONOSTIQUES DEFAVORABLES :** Monocytes > 10 G / L, Hb < 100 g / L, Plaquettes < 100 G / L, présence d'une myélémie ("*Mayo CMML prognostic model*") , mutation de *ASXL1*

**EVOLUTION :**  
Progression en leucémie aiguë myéloïde : 15-30%  
Médiane de survie : 16-97 mois<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Patnaik MM. et coll. : *ASXL1* and *SETBP1* mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia : a two-center study of 466 patients. *Leukemia* 2014; 28 : 2206-2212.

# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM) *EPIDEMIOLOGIE*

**RADIATIONS IONISANTES**

**AGENTS ALKYLANTS**

**BENZENE ET DERIVES**

**NEOPLASIE MYELOPROLIFERATIVE / SYNDROME MYELOPROLIFERATIF (SMP)**

**SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE (SMD)**

**NEOPLASIE MYELOYDYSPLASIQUE / MYELOPROLIFERATIVE (SMD / SMP)**

**TRISOMIE 21**

**DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF**

**ANEMIE DE FANCONI** (*aplasie médullaire d'origine génétique*)

**HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (PNH)**



# PRESENTATION CLINIQUE DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

## SIGNES D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE

Anémie	→	fatigue, dyspnée
Neutropénie	→	infections
Thrombopénie	→	hémorragies

## SIGNES TUMORAUX PAR INFILTRATION BLASTIQUE

Souvent absents  
Atteinte gingivale<sup>1</sup>  
Atteinte cutanée<sup>1</sup>  
Atteinte neuroméningée<sup>1</sup>  
Adénopathies, splénomégalie

## COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE (CIVD)

Surtout lors de leucémie aiguë promyélocytaire

## LEUCOSTASE

Leucémie aiguë hyperleucocytaire, principalement à composante monocytaire

## AUTRES ATTEINTES

Tubulopathie au lysozyme<sup>1</sup>  
Néphropathie urique  
Troubles électrolytiques (↗ K<sup>+</sup>, ↗ Ca<sup>++</sup>)

<sup>1</sup> En particulier, lors de leucémie aiguë myélomonocytaire, monoblastique ou monocytaire

# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

## MOELLE OSSEUSE ET SANG PERIPHERIQUE

MOELLE OSSEUSE

### ≥ 20 % BLASTES

SANG PERIPHERIQUE

SANG PERIPHERIQUE	1	2	3	4	5
HEMOGLOBINE g / L	78	117	82	97	56
MCV fL					112
LEUCOCYTES G / L	320	0,9	7,6	115	3,1
PLAQUETTES G / L	12	12	97	426	76

1. Leucémie aiguë myéloïde hyperleucocytaire
2. Leucémie aiguë myéloïde "aleucémique" (*blastés absents ou peu nombreux en périphérie*)
3. Leucémie aiguë myéloïde avec numération leucocytaire normale (*blastés : 85% à la répartition*)
4. Acutisation d'une néoplasie myéloproliférative (*thrombocytose persistante*)
5. Acutisation d'un syndrome myélodysplasique (*macrocytose !*)

# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

## CLASSIFICATION OMS 2008

### CRITERES

CYTOLOGIE - CYTOCHIMIE - IMMUNOPHENOTYPISATION - CYTOGENETIQUE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

### CLASSIFICATION

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM) AVEC ANOMALIES GENETIQUES ET / OU MOLECULAIRES

Cytogénétique	Réarrangement	Caractéristiques
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	LAM avec généralement maturation de la lignée granuleuse
inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)	<i>CBFB-MYH11</i>	LAM myélomonocytaire avec éosinophiles anormaux dans la moelle osseuse
t(15;17)(q24;q21)	<i>PML-RARA</i>	LAM promyélocytaire et variante microgranulaire
t(9;11)(p22;q23)	<i>MLL3-KMT2A (MLL)</i>	LAM habituellement avec différenciation monocytaire
t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214</i>	LAM avec souvent basophilie, dysplasie multilignée ± monocytose
inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2)	<i>RPN1-MECOM (EVI1)</i>	LAM avec souvent plaquettes en nombre normal ou ↗ dans le sang périphérique; ↗ de mégacaryocytes atypiques dans la moelle osseuse; dysplasie multilignée
t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15-MKL1</i>	LAM avec présentation dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse identique à la LAM mégacaryoblastique, NOS <sup>1</sup> (v. p. 154)

*Entités provisoires : LAM avec mutations de NPM1 ou de CEBPA (caryotype normal) (v. p. 155)*

<sup>1</sup> NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

## CLASSIFICATION OMS 2008 (2)

### LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES AVEC SIGNES DE DYSPLASIE

- LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique ou à une néoplasie myélodysplasique / myéloproliférative
- LAM avec anomalie cytogénétique caractéristique d'un syndrome myélodysplasique
- LAM avec dysplasie multilignée

### NEOPLASIES MYELOIDES SECONDAIRES A DES TRAITEMENTS ("Therapy-related myeloid neoplasms")

t-LAM, t-SMD, t-SMD / SMP

*Agents alkylants, radiations ionisantes, inhibiteurs de la topoisomérase II, antimétabolites, agents antitubulines*

### LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES, NOS

*(v. p. 153-154)*

- Leucémie aiguë à basophiles
- Panmyélose aiguë avec myélofibrose

### SARCOME MYELOIDE

### PROLIFERATIONS MYELOIDES EN RELATION AVEC LE SYNDROME DE DOWN

### NEOPLASIE BLASTIQUE PLASMACYTOIDE A CELLULES DENDRITIQUES

### LEUCEMIES AIGUES D'ORIGINE INCERTAINE

- Leucémie aiguë indifférenciée
- Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL 1* : B (ou T) et lignée myéloïde
- Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t(v;11q23); réarrangement de *MLL*
- Leucémie aiguë de phénotype mixte B / myéloïde, NOS
- Leucémie aiguë de phénotype mixte T / myéloïde, NOS (*Not Otherwise Specified*)

# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

## CLASSIFICATION OMS 2008 (3)

### LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES, NOS

#### ***Avec différenciation minimale :***

Blastes  $\geq 20\%$  des CNM<sup>1</sup>, P<sup>2</sup> et NS<sup>3</sup> + < 3%, présence de marqueurs myéloïdes : CD34 +, CD13 + et / ou CD117 +, CD33 + (60%); marqueur T : CD7 + (40%)

#### ***Sans maturation :***

Blastes  $\geq 90\%$  des CNNE<sup>4</sup>, P + et NS +  $\geq 3\%$ , promyélocytes  $\rightarrow$  neutrophiles  $\leq 10\%$  des CNNE, CD34 +, CD13 +, CD33 +, CD117 +, généralement CD15 -, CD65 -

#### ***Avec maturation :***

Blastes 20-89% des CNNE, P +, NS +, promyélocytes  $\rightarrow$  neutrophiles  $\geq 10\%$  des CNNE, CD34 +, CD13 +, CD33 +, CD65 +, CD11b +, CD15 +

#### ***Avec différenciation myélomonocytaire :***

Blastes 20-79% des CNNE. Monoblastes  $\rightarrow$  monocytes  $\geq 20\%$  des CNNE et / ou monocytose périphérique  $\geq 5$  G / L, P +, ANBE<sup>5</sup> +, DE<sup>6</sup> +, CD34 +, CD13 +, CD33 +, CD65 +, CD15 + [différenciation monocytaire : CD14 +, CD4 +, CD11b +, CD11c +, CD64 +, CD36 +, CD68 + (PGM1<sup>7</sup>), CD163 +, lysozyme +]

<sup>1</sup> CNM : Cellules Nucléées de la Moelle; <sup>2</sup> P : Peroxydase; <sup>3</sup> NS : Noir Soudan; <sup>4</sup> CNNE : Cellules Nucléées Non Erythroïdes; <sup>5</sup> ANBE :  $\alpha$ -naphthyl-butyrate estérase; <sup>6</sup> DE : double estérase [ANBE + CAE (chloroacétate estérase)]; <sup>7</sup> PGM1 : phosphoglucomutase 1

# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

## CLASSIFICATION OMS 2008 (4)

### LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES, NOS (2)

**Avec différenciation monoblastique ou monocyttaire :**

**Monoblastique :** Monoblastes  $\geq 80\%$  des CNNE<sup>1</sup>

**Monocytaire :** Monoblastes  $< 80\%$  des CNNE, présence de promonocytes et de monocytes, P<sup>2</sup>  $\pm$  , ANBE<sup>3</sup> +, CD34 +, CD13 +, CD33 +, CD15 +, CD65 +, CD14 +, CD4 +, CD11b +, CD11c +, CD64 +, CD68 +, CD36 +, lysozyme +

**Avec différenciation érythroblastique :**

**Erythroleucémie (érythroïde / myéloïde) :**  $\geq 50\%$  de précurseurs érythroïdes (avec signes de dysplasie, PAS<sup>4</sup>  $\pm$ , glycophorine +) des CNM<sup>5</sup>,  $\geq 20\%$  myéloblastes des CNNE (marqueurs myéloïdes des LAM avec différenciation minimale ou sans maturation)

**LAM érythroblastique pure :**  $\geq 80\%$  de précurseurs érythroïdes dysplasiques (basophilie, vacuoles, PAS +, glycophorine +, sans composante myéloblastique)

**Avec différenciation mégacaryoblastique :**

**Blastes  $\geq 20\%$  des CNM;  $\geq 50\%$  des blastes doivent exprimer des marqueurs de la lignée mégacaryocyto-plaquettaire :** CD34 +, CD41 + (glycoprotéine IIb/IIIa) et I ou CD61 + (glycoprotéine IIIa), CD42  $\pm$  (glycoprotéine Ib), vW<sup>6</sup> +. **Autres marqueurs :** CD13  $\pm$ , CD33  $\pm$ , CD36 +

<sup>1</sup> CNNE : Cellules Nucléées Non Erythroïdes; <sup>2</sup> P : Peroxydase; <sup>3</sup> ANBE :  $\alpha$ -naphtyl-butyrates estérases; <sup>4</sup> PAS : acide periodique de Schiff

<sup>5</sup> CNM : Cellules Nucléées de la Moelle; <sup>6</sup> vW : von Willebrand

# FACTEURS PRONOSTIQUES DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

		FAVORABLES	DEFAVORABLES
Age		< 50 ans	> 60 ans
Indice de Karnofsky <sup>1</sup>		> 60%	< 60%
Phénotype		MDR1 <sup>2</sup> nég.	MDR1 pos.
Status après chimio- et / ou radiothérapie, antécédents hématologiques : SMP, SMD, autres		Non	Oui
Cytogénétique		t(8;21), inv(16) / t(16;16), t(15;17)	Anomalies caryotypiques complexes, -5, -7, t(6;9), anomalies 3q26, 11q23 [excepté t(9;11)(p22;q23)], "caryotype monosomique" <sup>3</sup>
Anomalies moléculaires génétiques	Mutations	<i>NPM1</i> <sup>4</sup> , <i>CEBPA</i> <sup>5</sup>	<i>FLT3-ITD</i> <sup>6</sup> , <i>MLL-PTD</i> <sup>7</sup> , <i>IDH1</i> <sup>8</sup> et / ou <i>IDH2</i>
	Surexpression		<i>BAALC</i> <sup>9</sup> , <i>EVI1</i> <sup>10</sup>
Blastes médullaires après le traitement d'induction		< 5%	> 20%

<sup>1</sup> Index de Karnofsky : indice de performance du patient, v. page suivante; <sup>2</sup> MDR : Multidrug Resistance; <sup>3</sup> Monosomie = une seule copie d'un chromosome; "caryotype monosomique" : deux monosomies autosomiques ou une seule monosomie autosomique et au moins une anomalie structurale; <sup>4</sup> *NPM1* : Nucleophosmine, member 1; <sup>5</sup> *CEBPA* : CCAAT / Enhancer Binding Protein  $\alpha$ ; <sup>6</sup> *FLT3-ITD* : Fms-Like Tyrosine Kinase 3-Internal Tandem Duplication (Récepteur de tyrosine-kinase); <sup>7</sup> *MLL-PTD* : Myeloid / Lymphoid or Mixed Lineage Leukemia-Partial Tandem Duplication; <sup>8</sup> *IDH* : Isocitrate dehydrogenase; <sup>9</sup> *BAALC* : Brain and Acute Leukemia, Cytoplasmic; <sup>10</sup> *EVI1* : Ecotropic Virus Integration site 1

Modifié d'après Schiffer C.A. : Prognosis of acute myeloid leukemia; February 2015, UpToDate.

# INDICE DE PERFORMANCE DE KARNOFSKY

	%	CRITERES
<b>Activité normale</b> <b>Pas de prise en charge particulière</b>	100	Etat général normal, aucun symptôme ou signe de la maladie
	90	Activité normale, symptômes et signes mineurs de la maladie
	80	Difficultés dans l'activité normale, symptômes et signes cliniques
<b>Incapacité de travail</b> <b>Prise en charge ambulatoire</b> <b>Assistance nécessaire</b>	70	Incapacité de travailler normalement Indépendance individuelle conservée
	60	Assistance occasionnelle nécessaire Capacité d'assumer l'essentiel des soins quotidiens
	50	Assistance constante indispensable Soins médicaux spécifiques fréquents
<b>Assistance indispensable</b> <b>Soins en milieu hospitalier souhaitables</b>	40	Invalidité. Besoins en soins médicaux permanents
	30	Invalidité complète. Indication à une hospitalisation Décès non imminent
	20	Invalidité complète. Hospitalisation indispensable Traitement intensif
<b>Situation terminale</b>	10	Moribond. Phase terminale de la maladie
	0	Décès



# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

## PRINCIPES THERAPEUTIQUES

### TRAITEMENT DE SOUTIEN

ANTI-INFECTIEUX

SUPPORT TRANSFUSIONNEL (*Erythrocytes, plaquettes*)

FACTEURS DE CROISSANCE (*G-CSF, GM-CSF*)

### CHIMOTHERAPIE

INDUCTION

CONSOLIDATION

INTENSIFICATION

### GREFFE DE CELLULES SOUCHES OU DE MOELLE OSSEUSE

ALLOGENIQUE (→ 60 ans)

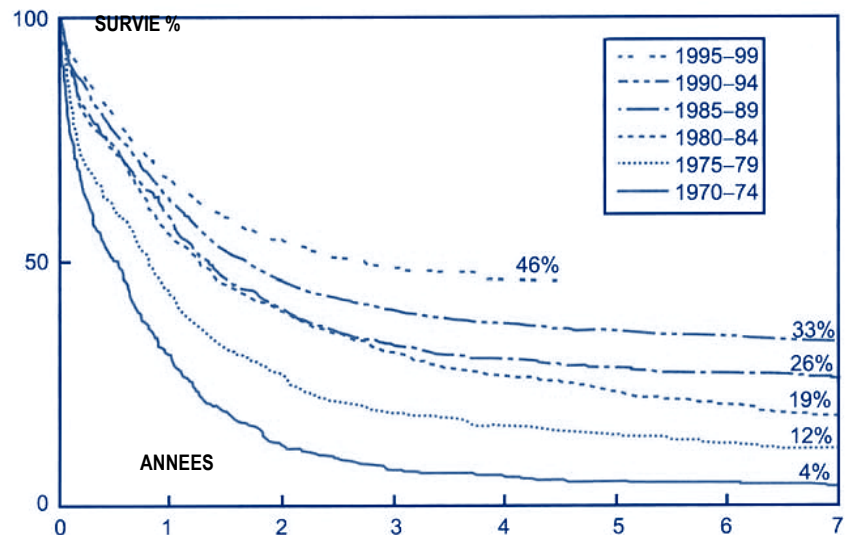
MINI-ALLOGREFFE

*Chimiothérapie de conditionnement non myéloablative*

Donneur apparenté : 20-30% des patients ont un frère ou une soeur HLA identique

Donneur non apparenté

AUTOLOGUE (*moelle osseuse ou cellules souches périphériques*)



Amélioration de la survie de patients âgés de 15-59 ans de 1970-1999  
(UK MRC : United Kingdom Medical Research Council)

Burnett A.K. : *Treatment of acute myeloid leukaemia in younger patients.*  
*Clinical Haematology* 2001; 14 : 95-118.

# TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

## CHIMIOOTHERAPIE<sup>1</sup>

Age : < 60 ans

AD : Cytarabine (ARA-C) + Daunorubicine : "7 + 3"; ADC : AD + Cladribine; ADF : AD + Fludarabine; ADE : AD + Etoposide

Age : > 60 ans

Cytarabine + Anthracycline (Daunorubicine, Mitoxantrone ou Idarubicine)

Taux de rémissions complètes (après premier ou deuxième cycle d'induction), taux de survie après consolidation et intensification : extrême variabilité en fonction de la présence ou non des principaux facteurs de risques défavorables :  
(v. p. 155)

Amélioration de la survie lors de greffe autologue ou allogénique (sans conditionnement myéloablatif pour les patients âgés de plus de 60 ans)

*Survie à 5 ans sans récurrence, greffe allogénique, donneur HLA-identique : 18-59 %*

Leucémie aiguë promyélocytaire t(15;17)(q24;q21); *PML-RARA*

ATRA (acide tout trans-rétinoïque) + Trioxyde d'arsenic en première intention

TRAITEMENT DES FORMES REFRACTAIRES ET DES RECHUTES<sup>2</sup>

*Azacitidine, Decitabine, Clofarabine, inhibiteurs de la farnésyl transférase (Tipifarnib), de MDR1<sup>2</sup>, de BCL2<sup>3</sup>, de FLT3<sup>4</sup>, de tyrosine kinase, drogues antiangiogéniques (anti-VEGF : Bevacizumab), anti-CD33 (Gemtuzumab, Lintuzumab)*

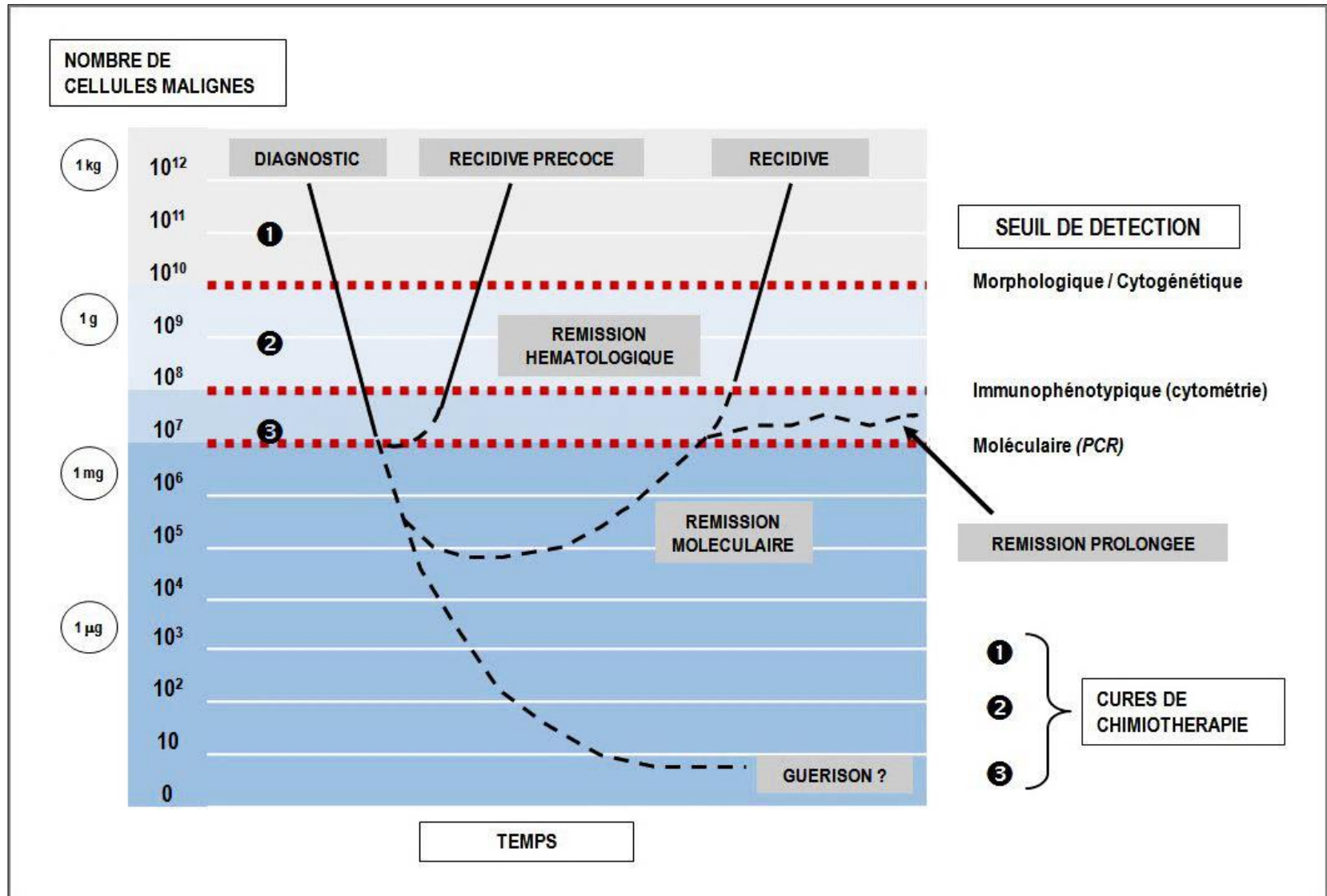
<sup>1</sup> La liste des drogues et des schémas proposés est loin d'être exhaustive. Pour plus de détails, consulter : Larson R.A. : Induction therapy for acute myeloid leukemia in younger adults; September 2014, UpToDate. Treatment of acute myeloid leukemia in older adults; October 2014, UpToDate.

<sup>2</sup> MDR : Multidrug Resistance

<sup>3</sup> BCL2 : B-Cell Leukemia / Lymphoma 2 (protooncogène, inhibiteur de l'apoptose)

<sup>4</sup> FLT3 : Fms-Like Tyrosine Kinase 3 (récepteur de tyrosine-kinase)

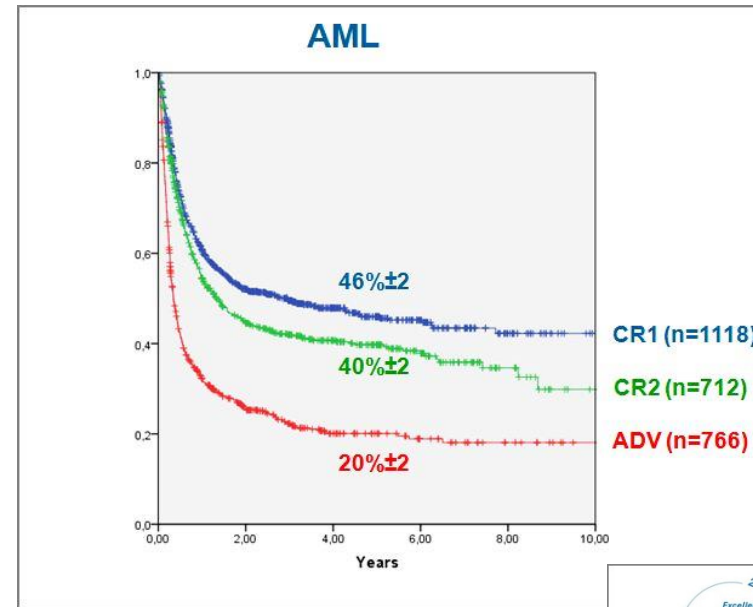
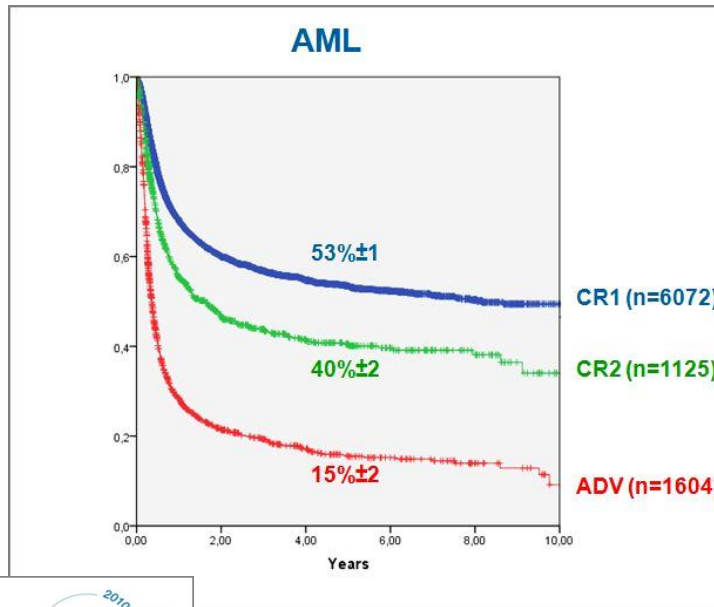
# CINETIQUE DES CELLULES LEUCEMIQUES SOUS L'EFFET DES TRAITEMENTS



# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES : GREFFE DE MOELLE ALLOGENIQUE

ADULTES TRANSPLANTES ENTRE 1999 ET 2009  
GREFFE ALLOGENIQUE  
DONNEUR HLA COMPATIBLE APPARENTE

ADULTES TRANSPLANTES ENTRE 1999 ET 2009  
GREFFE ALLOGENIQUE  
DONNEUR HLA COMPATIBLE NON APPARENTE



CR 1 : First complete remission  
CR 2 : Second complete remission  
ADV : Advanced disease



D'après EBMT Registry 2010. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

# **NEOPLASIES LYMPHOIDES<sup>1</sup>**

*(OMS 2008)*

## **NEOPLASIES LYMPHOIDES A PARTIR DE PRECURSEURS DES CELLULES B OU T**

**Leucémie / lymphome lymphoblastique à cellules B**

**Leucémie / lymphome lymphoblastique à cellules T**

## **NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES** *(v. p. 173-194)*

## **NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES T ET NK MATURES** *(v. p. 195-199)*

## **LYMPHOME DE HODGKIN** *(v. p. 200-203)*

## **MALADIES LYMPHOPROLIFERATIVES ASSOCIEES A UNE IMMUNODEFICIENCE**

<sup>1</sup> Anciennement syndromes lymphoprolifératifs, lymphomes malins

# NEOPLASIES LYMPHOIDES (2)

## DEMONSTRATION DE MONOCLONALITE

Expression d'un seul type de chaîne légère ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) à la surface des lymphocytes (B)

Réarrangement des gènes des Ig (B)

Présence d'une paraprotéine (B)

Réarrangement des gènes du TCR<sup>1</sup> (T)

Cytogénétique (B,T, NK)

## ETAT CLINIQUE / CRITERES D'ACTIVITE DE L'EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)

GRADE	ETAT CLINIQUE
0	Absence de symptômes
1	Symptômes, mais activité ambulatoire normale
2	Sujet alité < 50% de la journée
3	Sujet alité > 50% de la journée
4	Sujet alité en permanence, aide nécessaire pour les soins quotidiens

## FACTEURS PRONOSTIQUES

Histologie (bas degré → haut degré de malignité)

Bilan d'extension

Volume des masses tumorales (*"bulky disease"*)

Etat clinique (*échelle de l'ECOG*)

Taux des LDH

Présence ou non d'un syndrome inflammatoire

## EVOLUTION CLINIQUE (*survie sans traitement*)

Indolente

**années**

Agressive

**mois**

Hautement agressive

**semaines**

<sup>1</sup> TCR : T-Cell Receptor

## NEOPLASIES LYMPHOIDES (3)

### *BILAN D'EXTENSION (CLASSIFICATION D'ANN ARBOR)*

STADES	EXTENSION
<b>I</b>	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
<b>IE</b>	Atteinte localisée d'un seul territoire extraganglionnaire
<b>II</b>	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
<b>IIIE</b>	Atteinte extraganglionnaire unique avec une ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
<b>III</b>	Atteintes ganglionnaires des deux côtés du diaphragme
<b>IIIS</b>	Avec atteinte splénique
<b>IIIE</b>	Avec atteinte extraganglionnaire localisée
<b>IIIES</b>	Avec atteinte extraganglionnaire et splénique
<b>IV</b>	Atteinte diffuse d'une ou plusieurs aires extraganglionnaires ( <i>système digestif, foie, poumons, moelle osseuse, os...</i> ) avec ou sans atteinte ganglionnaire

# NEOPLASIES LYMPHOIDES (4)

## BILAN INITIAL

**Biopsie ganglionnaire ou tissulaire et / ou examen sanguin** (*leucémie lymphoïde chronique*)

Histologie, cytologie, immunophénotypisation, biologie moléculaire, cytogénétique

**Bilan d'extension :**

Examen clinique

Bilan biologique : *VS, FSC, LDH, électrolytes, créatinine, tests hépatiques*

Tomographie computerisée (éventuellement PET-SCAN)

Cytologie et histologie médullaires

(Ponction lombaire : LCR)

**Evaluation du pronostic :**

Type histologique (indolent vs. hautement agressif)

Score IPI<sup>1</sup> (néoplasies lymphoïdes agressives) : 5 critères (1 pt. / critère) :

- 1) Age > 60 ans; 2) état clinique (ECOG<sup>2</sup>) ≥ 2; 3) stade Ann Arbor III-IV;
- 4) Localisations extraganglionnaires > 1; 5) LDH > intervalle de référence

Score aalPI adapté à l'âge (≤ 60 ans ou > 60 ans) : 3 critères (1 pt. / critère) :

- 1) Stade Anne-Arbor III-IV; 2) ECOG ≥ 2; 3) LDH > intervalle de référence

**Recherche de facteurs de prédisposition :**

Antécédents d'immunosuppression (EBV)

Antécédents de chimiothérapie et / ou de radiothérapie

Sérologies HIV, HTLV-1 (*en zone endémique*)

**Examens complémentaires :**

Recherche d'une paraprotéine, β<sub>2</sub>-microglobuline, sérologies hépatites B et C et ECG (*avant chimiothérapie*)

SCORE IPI	TTT SANS RITUXIMAB SURVIE GLOBALE A 5 ANS (%)	TTT AVEC RITUXIMAB SURVIE GLOBALE A 3 ANS (%)
0 - 1	73	91
2	51	81
3	43	65
4 - 5	26	59

SCORE aalPI	≤ 60 ans SURVIE GLOBALE A 5 ANS (%)	> 60 ans SURVIE GLOBALE A 5 ANS (%)
0	83	56
1	69	44
2	46	37
3	32	21

D'après Freedman A.S. & Aster J.C : Prognosis of diffuse large B cell lymphoma; October 2014, UpToDate.

<sup>1</sup> IPI : International Prognostic Index

<sup>2</sup> ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group



# NEOPLASIES LYMPHOIDES (5)

## TRAITEMENT

**NEOPLASIES LYMPHOIDES HAUTEMENT AGRESSIVES** (par ex. leucémie / lymphome lymphoblastique B ou T)

Traitement de type LLA : Prednisone - Vincristine - Anthracycline - Asparaginase - Methotrexate - Cytarabine ± Imatinib (*LLA Ph +*) en différentes combinaisons  
(v. p. 172)

Intensification avec greffe autologue ou réinfection de cellules souches

*Environ 25% de survie à 5 ans*

**NEOPLASIES LYMPHOIDES AGRESSIVES** (par ex. lymphome diffus à grandes cellules B : DLBCL)

CHOP<sup>1</sup>, CHOP + Rituximab (anticorps anti-CD20)

Eventuellement intensification avec ACVBP<sup>2</sup>, DA-EPOCH<sup>3</sup>, CHOEP<sup>4</sup>

*Environ 30-40% de survie à 5 ans (le pourcentage dépend du score IPI) (v. p. 164)*

**NEOPLASIES LYMPHOIDES INDOLENTES** (par ex. lymphome folliculaire grade 1-2)

Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) seul ou en association, Cyclophosphamide, Bendamustine, Fludarabine, CVP<sup>5</sup>, CHOP<sup>1</sup>, FCR<sup>6</sup>, radiothérapie

*Environ 50-70% de survie à 5 ans*

<sup>1</sup> CHOP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Prednisone

<sup>2</sup> ACVBP : Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vindésine + Bléomycine + Prednisone

<sup>3</sup> DA-EPOCH : Dose adjusted EPOCH : Etoposide + Prednisone + Vincristine + Cyclophosphamide + Doxorubicine

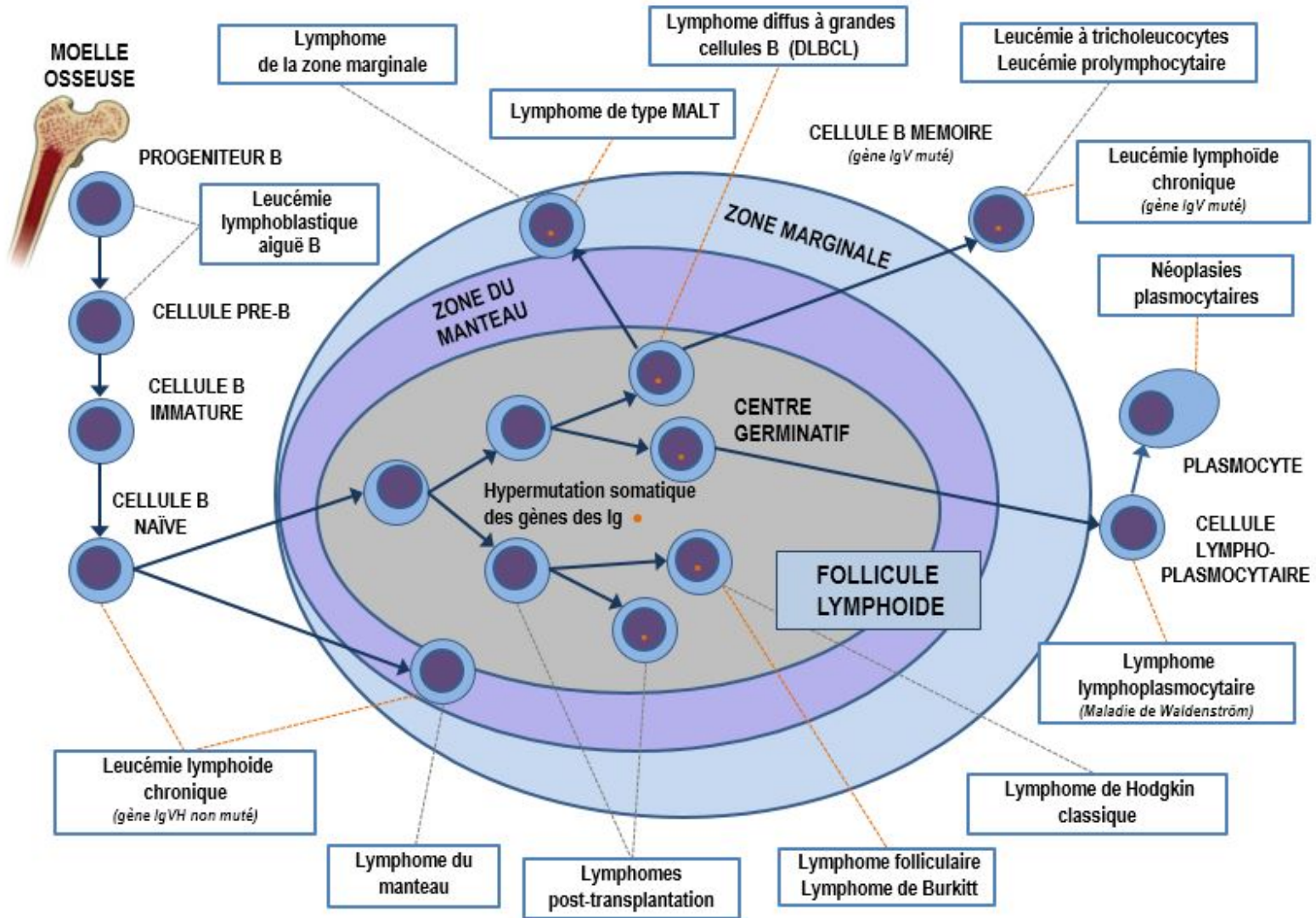
<sup>4</sup> CHOEP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Etoposide + Prednisone

<sup>5</sup> CVP : Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisone

<sup>6</sup> FCR : Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab

# DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES B

## RELATION AVEC LES PRINCIPALES NEOPLASIES LYMPHOIDES B



# NEOPLASIES LYMPHOIDES A PARTIR DE PRECURSEURS DES CELLULES B OU T

## LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES

**Leucémie / lymphome lymphoblastique B, NOS<sup>1</sup> (LAL-B / LL-B)**

**Leucémie / lymphome lymphoblastique B avec anomalies génétiques récurrentes**

**Leucémie / lymphome lymphoblastique T**

<sup>1</sup> NOS : Not Othewise Specified (sans autre spécification)

# LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES B, NOS

## LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE (LAL-B)

Atteinte constante de la moelle osseuse, fréquente  
du sang périphérique

Atteintes extramédullaires

Système nerveux central (SNC)

Ganglions lymphatiques, rate, foie

Testicules

Pancytopénie

Numération leucocytaire diminuée, normale ou  
très élevée

## LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE B (LL-B)

Atteintes les plus fréquentes

Peau

Tissus mous

Moelle osseuse

Ganglions lymphatiques

# LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES B AVEC ANOMALIES GENETIQUES RECURRENTES

DEFAVORABLE	INTERMEDIAIRE	FAVORABLE <sup>1</sup>
t(9;22)(q34;q11.2) : <i>BCR-ABL 1</i>	t(1;19)(q23;p13.3) : <i>TCF3-PBX1</i>	t(12;21)(p13;q22) <sup>2</sup> : <i>ETV6-RUNX1</i>
t(v;11q23) <sup>3</sup>		
Hypodiploïdie (< 46 chromosomes)		
Délétions focales / mutations du gène <i>IF1KZ</i> <sup>5</sup>	t(5;14)(q31;q32) : <i>IL3-IGH</i>	Hyperdiploïdie <sup>4</sup> (51-65 chromosomes)
iAMP21 <sup>6</sup>		
BCR-ABL-like ALL <sup>7</sup>		

<sup>1</sup> En absence de facteurs de pronostic défavorables : âge > 10 ans, hyperleucocytose initiale, réponse lente au traitement initial, maladie résiduelle minimale après traitement, atteinte du système nerveux central lors du diagnostic initial

<sup>2</sup> Fréquente chez l'enfant

<sup>3</sup> Anomalie la plus commune dans la LLA à précurseurs B de l'enfant de moins d'une année. Les translocations impliquent le gène *KMT2A(MLL)* en 11q23 et différents partenaires dont le plus fréquent est le gène *AFF1* situé sur le chromosome 4 en q21

<sup>4</sup> Fréquente chez l'enfant (~ 25% des LLA à précurseurs B)

<sup>5</sup> *IKZF1* : Ikaros Zinc finger 1. La t(4;11) génère le gène de fusion *KMT2A-AFF1 IKZF1* situé en 7p13 : les délétions du gène *IKZF1* s'observent dans 10 à 17 % des LLA à précurseurs B de l'enfant où elles identifient un sous-groupe de patients à pronostic défavorable<sup>8</sup>

<sup>6</sup> Amplification intra-chromosomique du chromosome 21 qui entraîne l'amplification d'une région du chromosome 21 incluant le gène *RUNX1*. S'observe dans 2 à 5% des LLA à précurseurs B de l'enfant où elle s'associe à un pronostic défavorable. Des études récentes ont montré que l'usage d'une chimiothérapie de type "high risk" entraîne une amélioration significative de l'évolution clinique de ces patients, d'où l'importance majeure de détecter l'iAMP au diagnostic et le besoin exprimé par Harrison CJ et al.<sup>9</sup> de voir reconnaître ce sous-groupe comme une entité WHO distincte

<sup>7</sup> Groupe de LLA à précurseurs B identifié sur la base du profil d'expression génique des cellules leucémiques, similaire à celui des LLA *BCR-ABL 1* positives, ceci en l'absence de la translocation t(9;22). Cette signature qui s'observe dans 10 à 25 % des cas d'enfants, adolescents et jeunes adultes représente un facteur de mauvais pronostic. Dans l'étude récente d'une cohorte de 1128 enfants avec une LLA à précurseurs B, la signature *BCR-ABL 1* s'est avérée constituer un facteur de pronostic indépendant au même titre que les délétions de *IKZF1* (présentes d'ailleurs dans une large proportion des LLA *BCR-ABL 1*-like). L'introduction de la signature *BCR-ABL 1*-like en tant que facteur de haut risque est en voie de considération dans différents protocoles cliniques<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Van der Veer A. et al.: Independent prognostic value of *BCR-ABL 1*-like signature and *IKZF1* deletion, but not high *CRLF2* expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013; 122 : 2622-2629.

<sup>9</sup> Harrison CJ et al.: An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) : cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* 2014; 28 : 1015-1021.

# LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES T

**Atteinte médiastinale (*thymus*) fréquente**

**Adénopathies**

**Atteintes extraganglionnaires : peau, amygdales, foie, rate, système nerveux central, testicules**

**Hyperleucocytose**

**Maladie à haut risque chez l'enfant (*échec de l'induction, rechute précoce, rechute isolée du SNC*)**

**Chez l'adulte, le pronostic est meilleur que pour les LAL-B avec anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic**

# LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES

## MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES

### LAL-B :

PRO-B ou EARLY PRE-B CD10 -

EARLY PRE-B ou EARLY PRE-B CD10 +  
ou COMMON PRE-B ALL

PRE-B

B MATURE (LAL type Burkitt)  
*(v. p. 185)*

MARQUEURS	PRO-B	EARLY PRE-B	PRE-B	B MATURE
CD19	+	+	+	+
CD10	-	+	+	-
CD20	-	+ / -	+	+
CD22	+ cyto	+	+	+
CD34	++	+	-	-
HLA-DR	+	+	+	+
TdT	+++	++	+	+ / -
clgM <sup>1</sup>	-	-	+	
slgM <sup>2</sup>	-	-	-	+

### LAL-T :

PRE-T

EARLY-T

T CORTICAL

T MATURE OU T MEDULLAIRE

MARQUEURS	PRE-T	EARLY-T	T CORTICAL	T MATURE
CD7	+	+	+	+
CD2	-	+	+	+
CD5	-	+	+	+
CD1a	-	-	+	-
cCD3 <sup>1</sup>	+	+	-	-
CD3	-	-	+ / -	+
CD4 & CD8	-	-	+	-
CD4 ou CD8	-	-	-	+
TdT	+	+	+	+

<sup>1</sup> clgM, cCD3 : IgM, CD3 intracytoplasmiques

<sup>2</sup> slgM : IgM exprimé à la surface

# TRAITEMENT DES LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES

**CHIMIOThERAPIE :** Prednisone, Vincristine, Anthracycline, Daunorubicine, Asparaginase, Methotrexate, Cytarabine en différentes combinaisons ± Imatinib (ou ITK de 2e génération)  
(LLA Ph + voir tableau)

**PRINCIPES :** Induction - Consolidation - Entretien

**RESULTATS :** Adultes<sup>1</sup> (1990-2002) : RC (Rémission Complète) : 64-93%  
DFS (Disease Free Survival \*) : 20-42% (à 5 ans)  
Enfants : RC : 88-96% (2 enfants / 3 guéris à 5 ans)

LAL BCR-ABL 1 +	Chimiothérapie seule (%) (contrôles historiques)	Chimiothérapie + Imatinib (%) (n = 45) <sup>3</sup>
RC hématologiques	71	96
RC moléculaires		29
Survie globale (à 18 mois)	39	65
DFS * (à 18 mois)	31	51

Suivie, si possible,  
(âge ≤ 55 ans, donneur apparenté  
ou non apparenté) d'une greffe  
de moelle allogénique en RC

\* Survie sans signe de  
maladie

## Développements concernant l'attitude thérapeutique :

### Stratification selon les facteurs de risque

**Allogreffe chez les patients avec facteurs de risques défavorables, greffe autologue précoce avec progéniteurs du sang périphérique Analogues nucléosidiques (Clofarabine, Nélarabine), FmDc (inhibiteur de la ribonucléotide réductase), Trimetrexate (inhibiteur de la dihydrofolate réductase), Vincristine liposomiale, Flavopiridol (inhibiteur de CDK : Cyclin-Dependent Kinase), Anticorps monoclonaux (anti-CD20, anti-CD52), Trioxyde d'arsenic, inhibiteurs des protéasomes, des tyrosine-kinases**

<sup>1</sup> Hoelzer D., Gökbuget N. : Acute lymphocytic leukemia in adults, in Hoffman R. et al., Hematology : Basic Principles and Practice 2005; Elsevier : p. 1181.

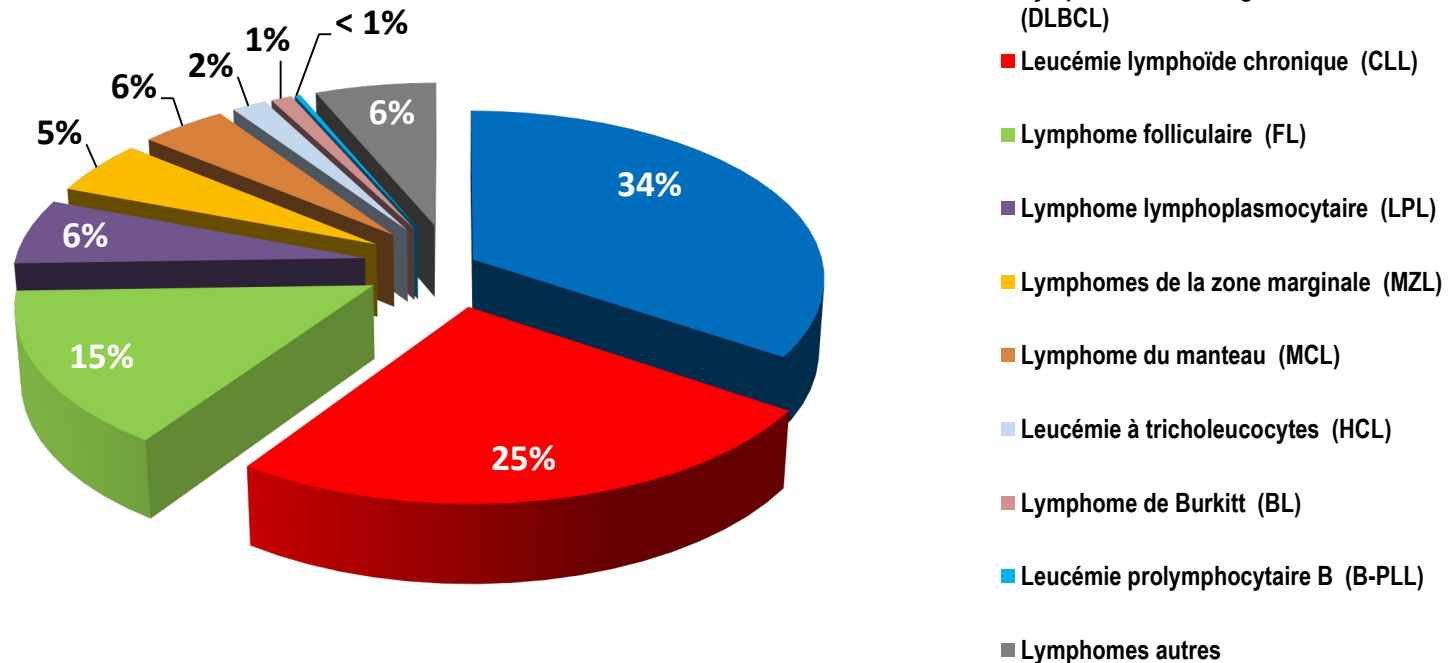
<sup>2</sup> Larson R.A. : Induction therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults; September 2014, UpToDate.

<sup>3</sup> Labarthe A. et al. : Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : results of the GRAAPH-2003 study. Blood 2007; 109 : 1408-1413.



# NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

## FREQUENCE RELATIVE DES LEUCEMIES / LYMPHOMES A CELLULES B MATURES



Représentent environ 85% des néoplasies lymphoïdes (néoplasies lymphoïdes T / NK : env. 15%)  
Le myélome plasmocytaire (prolifération plasmocytaire) n'est pas inclus dans cette répartition des leucémies / lymphomes à cellules B matures. Sa fréquence est de 10-15% de l'ensemble des hémopathies malignes

# LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B

**Epidémiologie :** Env. 30-40 % des lymphomes non hodgkiniens, prédominance masculine, âge médian à la présentation : 64 ans

**Clinique :** Masse ganglionnaire cervicale ou abdominale de croissance rapide  
**Symptômes B** (*fièvre, sudations, perte de poids*) dans 30% des cas  
Stade I-II (~ 40%), III-IV (~ 60%) à la présentation initiale  
**Localisations extranodales et extramédullaires (> 40%) :**  
Tractus gastro-intestinal (*estomac et région iléo-caecale*)  
Os, testicules, seins, rate, anneau de Waldeyer, glandes salivaires, thyroïde, foie, reins, surrénales, peau, moelle osseuse (11-27%)

**Morphologie :** Grandes cellules, nucléole(s) proéminent(s), cytoplasme basophile  
**Principales variantes :** Centroblastique  
Immunoblastique  
Anaplasique

**Sous-groupes moléculaires :** Type centre germinatif (*Germinal Centre B-cell-like : GCB*)  
Type lymphocytes B activés (*Activated B-cell-like : ABC*)

**Sous-types de DLBCL :** 1) DLBCL riche en cellules T / histiocytes  
2) DLBCL primaire du système nerveux central  
3) DLBCL primaire cutané localisé aux membres inférieurs ("*Leg type*")  
4) DLBCL associé à une inflammation chronique

**Pronostic :** Dépend de l'aalPI (*International Prognostic Index ajusté à l'âge*) (v. p. 164)

**Traitement :** Initial : CHOP (v. p. 165) + Rituximab (R), R-ACVBP<sup>1</sup> ou DA-EPOCH<sup>2</sup> + R, chimiothérapie + radiothérapie ("*Bulky disease*"), chimiothérapie intra-thécale prophylactique

Résistance ou rechutes : R-ICE<sup>3</sup> ou DHAP<sup>4</sup> suivi d'une greffe autologue

## Immunophénotype :

slg (50-75%) : slgM > slgG > slgA, CD19 +, CD20 +, CD22 +, cCD79a +, CD45 +, CD10 + (30-60%), CD5 - (10% +)

## Immunohistochimie :

Expression de BCL2 + (25-80%), BCL6 + (~ 70%), Ki67+ (*indice de prolifération*) : > 40%

## Génétique et biologie moléculaire :

Anomalies en 3q27 (plus de 20 translocations différentes avec réarrangement du gène *BCL6* (20-40%). Surexpression anormale de *BCL6*

t(14;18)(q32;q21) avec réarrangement *IGH / BCL2* (20-30% des cas); t(8;14)(q24;q32) ou variantes t(2;8)(p12;q24) et t(8 ;22)(q24;q11) (~10%) avec réarrangements *MYC / IGH*, *MYC / IGK* ou *MYC / IGL* respectivement

<sup>1</sup> ACVBP : Adriamycine + Cyclophosphamide + Vincristine + Bléomycine + Prednisone

<sup>2</sup> DA-EPOCH : Etoposide + Prednisone + Vincristine + Cyclophosphamide + Adriamycine (Dose Adaptée)

<sup>3</sup> R-ICE : Rituximab + Ifosfamide + Carboplatine + Etoposide

<sup>4</sup> DHAP : Dexaméthasone + Adriamycine + Cisplatine

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

## DEFINITION

Prolifération lymphoïde monoclonale B

## SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Découverte fortuite

Adénopathies

Splénomégalie

Infections à répétition

Syndrome anémique sévère

Manifestations hémorragiques

## HEMOGRAMME

Lymphocytose relative et absolue

Monoclonalité démontrée par les marqueurs de surface :

Coexpression CD5 / CD19

Expression de  $\kappa$  ou  $\lambda$

CD200 +

## STADES CLINIQUES *(voir page suivante)*

Rai

Binet

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (2)

## STADES SELON RAI (1975)

STADES	CRITERES	MEDIANE DE SURVIE (MOIS)
0	Lymphocytose monoclonale isolée (sang périphérique et moelle osseuse)	150
I	0 + adénopathies <sup>1</sup>	101
II	0 et I + splénomégalie <sup>2</sup> et / ou hépatomégalie <sup>2</sup>	71
III	0 et Hb < 100 g / L ± syndrome tumoral	19
IV	0 et plaquettes < 100 G / L ± syndrome tumoral	19

## STADES SELON BINET (1981)

STADES	AIRES LYMPHOIDES <sup>3</sup>	Hb ET PLAQUETTES	MEDIANE DE SURVIE (MOIS)
A	< 3	Hb ≥ 100 g / L Plaquettes ≥ 100 G / L	Comparable à celle d'une population saine d'âge correspondant
B	≥ 3		84
C	Indifférent	Hb < 100 g / L <u>ou</u> plaquettes < 100 G / L	24

<sup>1</sup> Ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux à l'examen clinique

<sup>2</sup> A la palpation abdominale

<sup>3</sup> Ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux, splénomégalie, hépatomégalie à l'examen clinique

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (3)

## COMPLICATIONS ET EVOLUTION

Infection secondaire à :

Déficit immunitaire B

Neutropénie éventuelle (en particulier favorisée par la chimiothérapie)

Manifestation autoimmune<sup>1</sup>

Anémie hémolytique à test de Coombs positif (stade tardif : 11%)

Thrombopénie immune (stade précoce : 2-3%)

Erythroblastopénie : "Pure Red Cell Aplasia" (stade précoce : 6%)

Transformation prolymphocytoïde (~ 10%)

Transformation en lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) : syndrome de Richter (1-10%)

↗ du risque de développer une autre néoplasie : os, peau, thyroïde, sphère ORL, poumon

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Lymphocytose virale ou bactérienne (v. p. 113)

Autre néoplasie lymphoïde

<sup>1</sup> Diehl L.F., Ketchum L.H.: Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia : autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 1998; 25 : 80-97.

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (4)

## FACTEURS PRONOSTIQUES

	FAVORABLES	DEFAVORABLES
Stades Rai ou Binet	Bas	Elevés
Infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse	Interstitielle ou nodulaire	Diffuse
Temps de doublement de la lymphocytose périphérique	> 12 mois	< 12 mois
Immunophénotypisation	CD38 -, (ZAP-70) <sup>1</sup>	CD38 +, (ZAP-70 +), ↗ CD20, ↗ CD52
Cytogénétique conventionnelle, FISH, génétique moléculaire	Caryotype normal del(13)(q14.3) isolée	del (11)(q22.3) del (17)(p13.1) / mutation TP53
Gènes IgV ( <i>région variable des immunoglobulines</i> )	Mutés	Non mutés
Divers		Dysfonction ou augmentation de l'expression de p53, ↗ TNF- $\alpha$ , $\beta_2$ -microglobuline, IL-6, 8, 10, LDH, VEGFR-2 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ZAP-70 : Zeta chain-Associated Protein : tyrosine-kinase restreinte dans les conditions physiologiques aux lymphocytes T et NK (utilité discutée)

<sup>2</sup> Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (5)

## TRAITEMENT

### Traitement initial :

Abstention le plus longtemps possible

Agents alkylants [*Chlorambucil ± Rituximab (anti-CD20), Bendamustine ± Rituximab*]

Analogues des purines (*Fludarabine ± Rituximab, Cladribine ± Rituximab*)

Polychimiothérapie (*Cyclophosphamide + Fludarabine + Rituximab*)

Stéroïdes (*en cas d'anémie hémolytique autoimmune*)

Immunoglobulines polyvalentes (*lors d'infections à répétition en rapport avec un déficit immunitaire B*)

### Formes réfractaires ou en rechute :

Alemtuzumab : anti-CD52 humanisé (MabCampath)

Ofatumumab : Anti-CD20 humanisé (affinité ↗ pour CD20)

Ibrutinib (*inhibiteur de la tyrosine-kinase de Bruton*)

Idelalisib (*inhibiteur de la phosphoinositide 3-kinase*) + **Rituximab**

Greffe de moelle [*patients jeunes, maladie agressive, présence de del (11)(q22.3) ou del (17)(p13.1)*]

# LYMPHOME FOLLICULAIRE

Environ 20 % des lymphomes non hodgkiniens, âge médian : 60 ans, sex ratio 1 : 1,7

**Origine :** Centrocytes et centroblastes du centre germinatif des follicules lymphoïdes

**Histologie :** Architecture folliculaire avec centrocytes (cellules de taille petite à moyenne, noyau clivé) et centroblastes  
**Agressivité fonction de la proportion de centroblastes :**  
**Grade I :** 0-5 centroblastes / champ<sup>1</sup>  
**Grade II :** 6-15 centroblastes / champ<sup>1</sup>  
**Grade III :** > 15 centroblastes / champ<sup>1</sup> <sup>1</sup>Grossissement 40 x

**Localisations :** Adénopathies périphériques, hilaires, médiastinales, rate (40%), foie (50%), moelle osseuse (60-70%)  
 Masses tumorales du tube digestif, de l'arbre urinaire symptomatiques ou non, épidurales

**Symptômes B dans 20% des cas :** fièvre, sudations, perte de poids

## Immunophénotype :

slg + (IgM : 50-60%, IgG : 40%), CD19 +, CD20 +, cCD79a +, CD10 + (60%), CD5 -, CD11c -  
 CD23 - / +, CD43 -

## Cytogénétique :

t(14;18)(q32;q21) (~ 85% des cas) ou variantes t(2;18)(p12;q21) et t(18;22)(q21;q11) (très rares) avec réarrangement *IGH / BCL2*, *IGK / BCL2* ou *IGL / BCL2* respectivement; anomalies en 3q27 [t(3q27)] avec réarrangement du gène *BCL6* (plus fréquentes dans les grades III : lymphomes folliculaires agressifs)

## Biologie moléculaire :

Fusion *BCL2-JH* détectée par PCR (sauf rares points de cassure du gène *BCL2*)

**Pronostic :** dépend du FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) : **facteurs de risque (0-5)**

### Facteurs de risque (1 point / facteur présent) :

Age > 60 ans  
 ⚡ LDH  
 Hb < 120 g / L  
 Stades III-IV d'Ann Arbor  
 Aires ganglionnaires atteintes > 4

Score	Groupes de risque	Taux de survie à 5 ans (%)	Taux de survie à 10 ans (%)
0-1	Faible	91	71
2	Intermédiaire	78	51
3-5	Elevé	52	36

FLIPI calculator :  
<http://www.qxmd.com>

**Traitement :** Formes localisées asymptomatiques : abstention et surveillance  
 Formes localisées et symptomatiques : radiothérapie, éventuellement exérèse chirurgicale  
 Formes agressives : Rituximab, Bendamustine, CVP ou CHOP (v. p.165) + Rituximab, Fludarabine + Rituximab  
 Radioimmunoconjugués anti-CD20 (Ibritumomab, Ositumomab) pour patients âgés ou fragiles  
 Greffe allogénique (patient jeune, donneur HLA identique)



# LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE - MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse

Splénomégalie, hépatomégalie et / ou adénopathies : 15-30% des cas

Atteinte possible du sang périphérique : présence de petits et grands lymphocytes, parfois avec un noyau excentrique et un cytoplasme à basophilie intense

En général, paraprotéine IgM : syndrome d'hyperviscosité (IgM > 30 g / L)

Présence possible (~ 10%) d'une cryoglobuline (*syndrome de Raynaud, vasculite*)

Anémie de sévérité variable :

Hémodilution

Insuffisance médullaire

Anémie hémolytique autoimmune (*agglutinines froides*)

Polyneuropathie avec troubles sensitifs et moteurs (*anticorps anti-MAG<sup>1</sup>*)

Manifestations hémorragiques (*thrombopénie + thrombopathie*)

Néoplasie lymphoïde indolente

Diagnostic différentiel : MGUS<sup>2</sup> à IgM : IgM < 30 g / L, absence d'anémie, d'hépatosplénomégalie, d'adénopathies, de symptômes généraux; infiltration lymphoplasmocytaire médullaire < 10%

Traitement :

Plasmaphérèse lors de syndrome d'hyperviscosité

Rituximab seul ou en association avec analogues des purines (*Fludarabine, Cladribine*)

Bortezomib ± Rituximab

Cyclophosphamide + Rituximab, corticostéroïdes

Médiane de survie : 5-10 ans

## Immunophénotype :

sIgM +, CD5 - / +, CD10 -, CD19 +,  
CD20 +, CD23 -, CD103 -, composante  
plasmocytaire : CD138 +

## Biologie moléculaire :

Mutation MYD88 LPL265P (80-90% des cas)

<sup>1</sup> Myelin Associated Glycoprotein

<sup>2</sup> MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

# LYMPHOME SPLENIQUE B DE LA ZONE MARGINALE

## Splénomégalie

Présence variable dans le sang périphérique de lymphocytes villeux

Occasionnellement, thrombopénie ou anémie autoimmune

Paraprotéine en faibles quantités dans 1/3 des cas

Evolution clinique indolente

Traitement : splénectomie / év. Rituximab

## Immunophénotype :

CD20 +, cCD79a +, CD5 -, CD25 + / -,  
CD11c + / -, CD103 -, CD123 - (env. 3%  
de cas +)

# LYMPHOME / LEUCEMIE SPLENIQUE B, NON CLASSABLE

## *Lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules*

Splénomégalie souvent massive

Lymphocytes fréquemment diminués, présence de lymphocytes villeux

Parfois, infiltration cutanée (papules prurigineuses)

Lymphome indolent, non curable; effet bénéfique de la splénectomie

## Immunophénotype :

CD20 +, CD25 -, CD5 -, CD103 -,  
CD123 -, CD11c -, CD10 -, CD23 -, IgG +, IgD -

## Immunohistochimie :

Annexine A1 -

## *Variante de la leucémie à tricholeucocytes (v. p. 184) - "Variante polymphocytaire"*

Numération leucocytaire en moyenne ~ 35 G / L

⊗ plaquettes (~ 50%), ⊗ érythrocytes (~ 25%)

Lymphocytes : aspect hybride entre leucémie polymphocytaire

et leucémie à tricholeucocytes classique

Absence de monocytopénie

Traitement : Rituximab

Habituellement, absence de réponse aux  
analogues des purines et à l'α-Interféron

## Immunophénotype :

Identique à la forme classique,  
sauf : CD25 -, CD123 - / +

## Cytochimie :

TRAP nég. ou faiblement +

# LYMPHOME DU MANTEAU

Environ 6% des lymphomes non hodgkiniens, âge médian : 68 ans, sex ratio 3 : 1

Origine : Lymphocytes B naïfs de la zone du manteau des follicules lymphoïdes

Histologie : 1) Petites cellules clivées de type centrocytaire  
2) Variante agressive blastoïde  
3) Variante agressive pléomorphe

Localisations : adénopathies, splénomégalie (45-60%), moelle osseuse (> 60%),  
sang périphérique, système digestif, anneau de Waldeyer

Symptômes B dans > 1/3 des cas : fièvre, sudations, perte de poids

Pronostic : selon IPI (*v. page 164*) ou

MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)<sup>1,2</sup>

Critères  
pronostiques

Points	Age (ans)	Indice de performance	LDH <sup>3</sup>	Leucocytes (G / L )
0	< 50	0-1	< 0, 67	< 6,7
1	50-59		0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,0-14,9
3	≥ 70		> 1,50	> 15

<sup>3</sup> LDH > valeur limite supérieure des IR

Pronostic

Score (points)	Groupe de risque	Survie médiane (mois)	Survie à 5 ans (%)
0-3	Faible	Pas atteinte	60
4-5	Intermédiaire	58	35
6-12	Elevé	37	20

MIPI calculator :

[www.european-mcl.net/en/clinical\\_mipi.php](http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php)

Immunophénotype :

slgM ± IgD, chaînes légères λ, CD19 +, CD20 +, CD5 + (rarement -), CD43 +, FMC-7 +, CD10 -, BCL6 -, CD23 - (ou faiblement +), CD200 -

Immunohistochimie :

Cycline D1 (BCL1) + (> 90%)

Génétique et biologie moléculaire :

t(11;14)(q13;q32) avec réarrangement *CCND1(BCL1) / IGH* (surexpression anormale de Cycline D1) : 50-65% par cytogénétique conventionnelle ~ 100 % par FISH

Fusion *BCL1 / JH*, détectée par PCR dans seulement ~ 40% des cas avec les techniques classiques

<sup>1</sup> Hoster E. et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111 : 558-565.

<sup>2</sup> Hoster E et al. : Erratum. *Blood* 2008; 111 : 576.

Traitement : Formes indolentes (absence de masse tumorale, de signes généraux) : possible abstention thérapeutique et surveillance

Patient < 65 ans : alternance R-CHOP / R-DHAP et chimiothérapie intensive de type BEAM (Carmustine + Etoposide + Cytarabine + Melphalan) et autogreffe. Formes réfractaires, rechutes : Bortezomib, Lénalidomide, Ibrutinib

Patient > 65 ans : R-CHOP ou association avec un analogue des purines ou encore Rituximab + Bendamustine  
Maintenance par Rituximab

# LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES - HAIRY CELL LEUKEMIA

**Splénomégalie sans adénopathies**

**Pancytopénie**

**Leucocytes généralement < 4 G / L, > 10 G / L (10-20%),**

**très rarement > 200 G / L, monocytopénie**

**Présence de tricholeucocytes, TRAP + (*Tartrate Resistant Alkaline Phosphatase*)**

**Fibrose médullaire**

**Complications :** Infections récurrentes  
Vasculite ou autre désordre immunitaire  
Atteintes neurologiques  
Manifestations hémorragiques  
Lésions osseuses

**Traitement :** Analogues des purines : Cladribine  
Rituximab en rechute

**Survie globale à 10 ans : > 90 %**

**Immunophénotype :**

CD19 +, CD11c +, CD22 +, CD25 +, CD103 +, CD123 +

**Immunohistochimie :**

Annexine A1 +, Cycline D1 ±

# LEUCEMIE PROLYMPHOCYTAIRE B

**Volumineuse splénomégalie, peu ou pas d'adénopathies**

**Lymphocytose > 100 G / L, anémie et thrombopénie (50% des cas)**

**Grandes cellules avec un gros nucléole**

**Traitement :** CHOP (*v. p.165*), analogues des purines (fludarabine, cladribine),  
chimiothérapie + Rituximab, splénectomie

**Médiane de survie : 30-50 mois**

**Immunophénotype :**

CD19 +, CD20 +, CD22 +, CD23 + (10-20%), cCD79a +,  
CD79b +, FMC-7 +, CD5 + (20-30%)

**Cytogénétique :**

del 17p, mutation TP53 (~ 50%), del 13q14 (~ 25%)  
(très peu de cas décrits)

# LYMPHOME DE BURKITT

**Formes :** 1) Endémique (*Afrique*); 2) Sporadique; 3) Liée au syndrome d'immunodéficience acquise (*SIDA*)

**Association :** A l'EBV (*Epstein-Barr Virus*), surtout dans la forme endémique

**Localisations :** Atteinte fréquente du système nerveux central dans toutes les formes

Tumeurs de la mâchoire et des autres os de la face dans la forme endémique

Tumeurs abdominales (*région iléo-caecale*), ovariennes, rénales, des seins dans la forme sporadique

Atteintes ganglionnaires et de la moelle osseuse dans la forme associée au SIDA

Progression rapide, aspect "bulky" fréquent : volumineuse(s) masse(s) tumorale(s)

**Traitement :** R-CODOX-M<sup>1</sup>/ IVAC<sup>2</sup> + Méthotrexate intrathécal  
DA-EPOCH<sup>3</sup> ± Rituximab (*patients > 60 ans*)

**Variante :** Leucémie aiguë lymphoblastique type Burkitt  
Atteinte médullo-sanguine  
Blastes avec cytoplasme hyperbasophile et vacuolisé  
Atteinte fréquente du SNC lors du diagnostic  
Traitement : v. traitement des LAL ([p. 172](#))  
Extrême chimiosensibilité (*risque de syndrome aigu de lyse tumorale*)

## Immunophénotype :

slgM +, CD19 +, CD20 +, CD22 +, CD10 +, BCL6 +, CD38 +, CD77 +, CD43 +, BCL2 +/- (20%), TdT -, Ki67 +

## Génétique et biologie moléculaire :

t(8;14)(q24;q32) (75-85% des cas), ou variantes t(2;8)(p12;q24) et t(8;22)(q24;q11) [15-25% des cas], t(8;22) plus fréquente que t(2;8) avec réarrangements MYC / IGH, MYC / IGK ou MYC / IGL respectivement

Dérégulation de l'oncogène MYC par translocation du gène MYC avec les éléments "enhancer" des gènes codant pour les chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines

Réarrangements des gènes des immunoglobulines  
Mutations du gène BCL6 (25-50% des cas)

<sup>1</sup> R-CODOX-M : Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicine + Méthotrexate haute dose + Rituximab (R)

<sup>2</sup> IVAC : Ifosfamide + Cytarabine + Etoposide

<sup>3</sup> DA-EPOCH : Etoposide + Vincristine + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Prednisone (Dose Ajustée)

# NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES

Expansion clonale de cellules B matures, après commutation isotypique des chaînes lourdes, sécrétant une immunoglobuline homogène appelée paraprotéine  
(*Rares expansions biclonales avec 2 paraprotéines*)

La présence de paraprotéine est aussi désignée sous le terme de gammopathie monoclonale :

1) Types IgG, IgA, chaînes légères

*Néoplasies plasmocytaires*

2) Types IgM ou chaînes lourdes

a) *Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström*  
(v. p. 181)

b) *Maladie à dépôts de chaînes lourdes*

## CLASSIFICATION OMS 2008

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée / MGUS

Myélome plasmocytaire

Myélome asymptomatique ("smoldering" / "indolent")

Myélome plasmocytaire symptomatique

Myélome plasmocytaire non sécrétant

Leucémie à plasmocytes

Plasmocytome

Plasmocytome solitaire osseux

Plasmocytome extraosseux (extramédullaire)

Maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales

Maladies à dépôts de chaînes légères ou lourdes monoclonales

Amyloïdose primaire

Myélome ostéosclérosant (POEMS) :

*Polyneuropathie*

*Organomégalie : rate, foie, ganglions*

*Endocrinopathie : diabète, gynécomastie, atrophie testiculaire*

*M-component : gammopathie monoclonale*

*Skin (peau) : hyperpigmentation, hypertrichose*

*En italiques : pathologies non traitées dans le didacticiel.*

	HISTOLOGIE	LOCALISATIONS CLINIQUES
Maladie des chaînes lourdes $\gamma$	Lymphome lymphoplasmocytaire	Ganglions, anneau de Waldeyer, moelle osseuse, rate, foie, sang
Maladie des chaînes lourdes $\mu$	Leucémie lymphoïde chronique	Rate, foie, moelle osseuse, sang
Maladie des chaînes lourdes $\alpha$ (IPSID) <sup>1</sup>	Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale (MALT) <sup>2</sup>	Intestin grêle, ganglions mésentériques

<sup>1</sup> IPSID : Immunoproliferative Small Intestinal Disease

<sup>2</sup> Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

# NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES

## DIAGNOSTIC

### Caractérisation de la paraprotéine :

**Sérum :** Electrophorèse des protéines, immunofixation, immunoglobulines quantitatives

Chaînes légères libres (CLL), rapport  $\kappa / \lambda$

**Urine :** Electrophorèse des protéines, immunofixation

Dosage des chaînes légères (*protéines de Bence Jones*), dans les urines de 24 heures

### Formule sanguine complète :

(inclus plaquettes, réticulocytes et examen microscopique du frottis sanguin / “rouleaux” érythrocytaires)

### Chimie sanguine :

Créatinine, Calcium, Albumine, LDH,  $\beta_2$ -microglobuline, CRP, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT

### Examen de moëlle osseuse :

Cytologie et histologie, immunophénotypisation, cytogénétique et FISH<sup>2</sup>

### Bilan osseux radiologique :

Bilan radiologique conventionnel : colonne vertébrale, crâne, bassin, os longs  $\pm$  CT scan, IRM (corps entier) / PET-CT  
(Scintigraphie osseuse peu fiable)

### TYPES DE PARAPROTEINES<sup>1</sup> / FREQUENCE

TYPE	%	TYPE	%
IgG	50	IgD, IgM, biclonal	< 10
IgA	20	Absence de paraprotéine	~ 3
Chaînes légères	20	IgE	< 1

<sup>1</sup> PARAPROTEINE = IMMUNOGLOBULINE (Ig) MONOCLONALE

<sup>2</sup> FISH : Fluorescent In Situ Hybridization



# NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES

## DIAGNOSTIC (2)

### DOSAGE DES CHAÎNES LEGERES LIBRES SERIQUES (CLLS)

Le dosage immunonéphélométrique des chaînes légères monoclonales kappa ( $\kappa$ ) ou lambda ( $\lambda$ ) sériques est un élément diagnostique, pronostique et de suivi important

Le rapport entre les taux de chaînes légères libres monoclonales  $\kappa$  et  $\lambda$  (*rapport  $\kappa / \lambda$* ) peut également être utilisé comme indicateur

#### Intervalles de référence :

CLLS  $\kappa$  : 3,3 – 19,4 mg / L

CLLS  $\lambda$  : 5,7 – 26,3 mg / L

Rapport  $\kappa / \lambda$  : 0,26 – 1,65

#### Exemples :

- CLLS  $\kappa$  : 9,6 mg / L    CLLS  $\lambda$  : 16,5 mg / L  
Rapport  $\kappa / \lambda$  :  $9,6 / 16,5 = 0,58$  (normal)

- CLLS  $\kappa$  : 2,5 mg / L    CLLS  $\lambda$  : 32,8 mg / L  
Rapport  $\kappa / \lambda$  :  $2,5 / 32,8 = 0,076$  ( $< 0,26$ )<sup>1</sup>

- CLLS  $\kappa$  : 28,0 mg / L    CLLS  $\lambda$  : 6,25 mg / L  
Rapport  $\kappa / \lambda$  :  $28,0 / 6,25 = 4,48$  ( $> 1,65$ )<sup>2</sup>

### CHAINES LEGERES LIBRES SERIQUES (CLLS) / RAPPORT $\kappa / \lambda$

#### INDICATIONS AU DOSAGE

Elément diagnostique du myélome plasmocytaire peu ou non sécrétant (~ 80% avec sécrétion CLLS)

Elément diagnostique du myélome plasmocytaire avec immunoglobuline monoclonale complète

Prédiction du risque de progression d'un MGUS vers un myélome plasmocytaire

Prédiction d'évolution d'un myélome indolent vers un myélome symptomatique

Prédiction du risque de progression / évolution d'un plasmocytome isolé (osseux ou extraosseux)

Indication pronostique (= *facteur de risque indépendant*) pour un myélome plasmocytaire sécrétant

Surveillance pendant et après le traitement d'un myélome plasmocytaire

*Indicateur précoce de la réponse*

*Indicateur de la qualité de la réponse (une normalisation des valeurs signe une rémission complète stricte)*

*Indicateur précoce de la récurrence*

*Modifié d'après : Dispenzieri A. & al. International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23 : 215-224.*

<sup>1</sup> Pathologiquement bas par excès de chaînes  $\lambda$

<sup>2</sup> Pathologiquement élevé par excès de chaînes  $\kappa$



# MGUS ET MYELOME PLASMOCYTAIRE

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL / EVOLUTION

### DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE MGUS, MYELOME INDOLENT ET MYELOME SYMPTOMATIQUE

	MGUS	MYELOME INDOLENT	MYELOME SYMPTOMATIQUE
Plasmocytes (moelle osseuse)	< 10%	10 - 60 %	≥ 10 % <sup>1</sup>
Ig monoclonale sérique	< 30 g / L ⊃ autres Ig : 30-40% des cas CLL <sup>2</sup> : no / lég. ↑	> 30 g / L ⊃ autres Ig : > 90% des cas CLL <sup>2</sup> : ↑ / Rapport κ / λ anormal	Ig monoclonale + ⊃ autres Ig de règle CLL <sup>2</sup> : ↑↑ / Rapport κ / λ anormal
CRAB <sup>3</sup>	0 <sup>4</sup>	0 <sup>4</sup>	CRAB <sup>3</sup> + / ++

<sup>1</sup> Une plasmocytose clonale > 60% ou un rapport chaîne légère pathologique / normale > 100 ou > 1 lésion osseuse sur l'IRM est un critère diagnostique suffisant

<sup>2</sup> CLLS : Chaînes Légères Libres Sériques. Rapport κ / λ : rapport entre les taux des chaînes légères libres κ et λ ou rapport CLL pathologique / CLL normale

<sup>3</sup> CRAB (atteintes organiques liées) : Hypercalcémie > 2,75 mmol / L (C). Insuffisance rénale : créatinine > 177 μmol / L / clairance < 40 ml / min (R)

Anémie : Hb < 100 g / L ou < 20 g / L de l'IR (A). Atteinte osseuse lytique : 1 ou plusieurs lésion(s) sur Rx du squelette ou CT-scan ou PET-CT (B) (Si plasmocytose médullaire < 10% plusieurs lésions lytiques nécessaires)

<sup>4</sup> Et absence d'amyloïdose

D'après Rajkumar S.V. : Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma; March 2015, UpToDate.

### RISQUE DE PROGRESSION D'UN MGUS OU D'UN MYELOME INDOLENT EN FONCTION DU RAPPORT κ / λ

Le dosage des chaînes légères libres sériques et le rapport κ / λ sont des critères centraux du suivi d'un MGUS et d'un myélome indolent

Indicateur pronostique fiable et indépendant

Le dosage initial permet de définir un groupe d'excellent pronostic pour lequel les contrôles peuvent être faits à intervalles larges (1x / an)

	CRITERES PRONOSTIQUES	RISQUE PROGRESSION	% PATIENTS
MGUS  (3 - 5 % des patients > 70 ans)	- rapport κ / λ normal <sup>1</sup> - paraprotéine < 15 g / L - type IgG	< 5% à 30 ans	± 40%
	Rapport κ / λ 0,25 - 4,0	± 20% à 30 ans	± 60% <sup>2</sup>
	Rapport κ / λ < 0,25 / > 4,0	± 45% à 30 ans	± 30%
MYELOME INDOLENT	Rapport κ / λ 0,125 - 8,0	± 50% à 15 ans	-
	Rapport κ / λ < 0,125 ou > 8,0	± 80% à 15 ans	-

<sup>1</sup> Rapport κ / λ normal : 0,26 - 1,65

<sup>2</sup> Inclus les 40% de très bon pronostic

# MYELOME PLASMOCYTAIRE

## FACTEURS PRONOSTIQUES

Taux de la paraprotéine sérique : IgG ou IgA

Type de paraprotéine : IgA défavorable

Taux de chaînes légères libres sériques

Rapport  $\kappa / \lambda$

$\beta_2$ - microglobuline sérique

CRAB (v. page précédente)

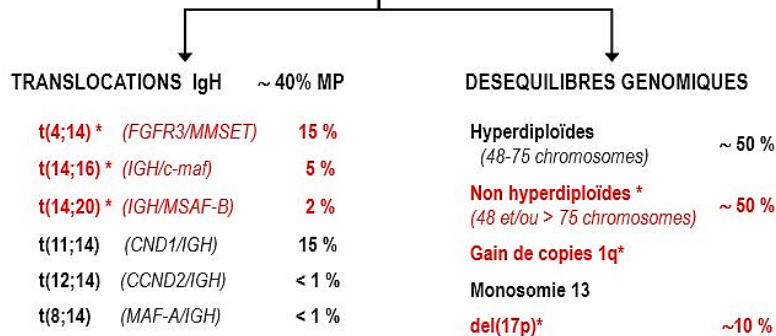
Infiltration médullaire > 50%

Indice élevé de prolifération plasmocytaire

Indice de performance  $\geq 3$

Anomalies cytogénétiques (FISH, caryotype)<sup>1</sup>

La définition de ces facteurs de risque est en évolution constante, influencée par les résultats des études thérapeutiques



\* : Pronostic défavorable

Génomique : GEP<sup>2</sup> signature "high risk"

MP STADES SELON DURIE & SALMON	
STADE	DESCRIPTION
I	<p><b>Masse tumorale faible</b></p> <p><b>Tous les éléments suivants :</b></p> <p>Hémoglobine &gt; 100 g / L</p> <p>IgG sérique &lt; 50 g / L ou IgA sérique &lt; 30 g / L</p> <p>Calcémie normale</p> <p>Paraprotéine urinaire &lt; 4 g / jour</p> <p>Ø de lésions osseuses généralisées</p>
II	<p><b>Valeurs intermédiaires entre I et III</b></p>
III	<p><b>Masse tumorale élevée</b></p> <p><b>Un ou plusieurs des éléments suivants :</b></p> <p>Hémoglobine &lt; 85 g / L</p> <p>IgG sérique &gt; 70 g / L ou IgA sérique &gt; 50 g / L</p> <p>Calcémie &gt; 3 mMol / L</p> <p>Paraprotéine urinaire &gt; 12 g / jour</p>
A	Créatinine sérique < 170 mMol / L
B	Créatinine sérique > 170 mMol / L

<sup>1</sup> D'après Chesi M., Bergsagel P.L. : Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. Int J Hematol. 2013; 97 : 313-323.

<sup>2</sup> Gene Expression Profile

# MYELOME PLASMOCYTAIRE

## FACTEURS PRONOSTIQUES (2)

ISS (International Staging System) : 8'449 patients<sup>1</sup>

STADE	PARAMETRES	MEDIANE DE SURVIE (MOIS)
1	$\beta_2\text{-m}^1 < 3,5 \text{ mg / L}$ Albumine $\geq 35 \text{ g / L}$	62
2	$\beta_2\text{-m}^1 < 3,5 \text{ mg / L}$ Albumine $< 35 \text{ g / L}$ ou $\beta_2\text{-m}^1 \geq 3,5 - < 5,5 \text{ mg / L}$	44
3	$\beta_2\text{-m}^1 \geq 5,5 \text{ mg / L}$	29

<sup>1</sup>  $\beta_2\text{-m}$  :  $\beta_2$ -microglobuline

<sup>1</sup> Modifié d'après Greipp P.R. et al. : International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23 : 3412-3420.

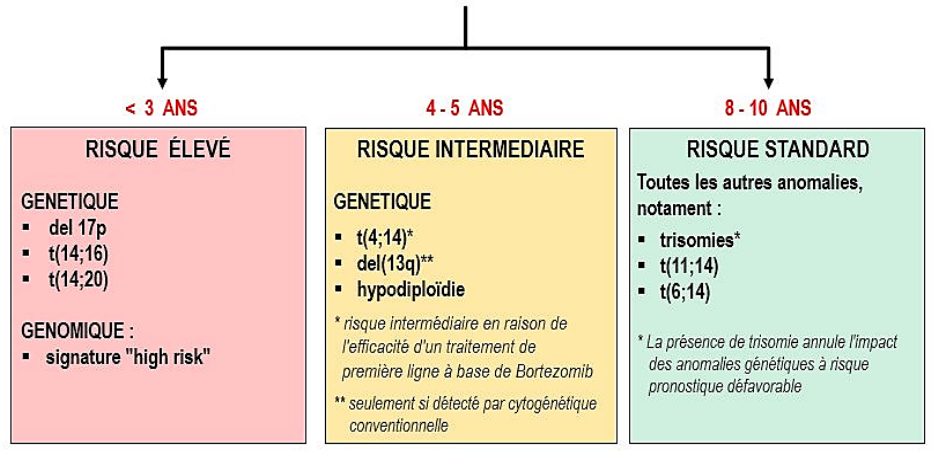
Impact pronostique du rapport  $\kappa / \lambda^1$  sur l'ISS

GROUPE DE RISQUE	% SURVIE A 1 AN	% SURVIE A 5 ANS	SURVIE MEDIANE (MOIS)
<b>ISS Stade I</b>			
Rapport $\kappa / \lambda$ 0,03 - 32	87,6	41,5	51
Rapport $\kappa / \lambda < 0,03 / > 32$	88,9	29,8	41
<b>ISS Stade II</b>			
Rapport $\kappa / \lambda$ 0,03 - 32	83,2	35,2	40
Rapport $\kappa / \lambda < 0,03 / > 32$	77,5	20,5	30
<b>ISS Stade III</b>			
Rapport $\kappa / \lambda$ 0,03 - 32	67,6	24,4	17
Rapport $\kappa / \lambda < 0,03 / > 32$	62,5	15,3	23

<sup>1</sup> Rapport des taux de chaînes légères libres sériques  $\kappa / \lambda$

D'après Snozek C.L.H., Katzmann J.A., Kyle R.A. & al. Leukemia 2008; 22 : 1933-1937.

SURVIE GLOBALE MEDIANE EN FONCTION DE LA CYTOGENETIQUE / GENOMIQUE



## COMPLICATIONS

**Syndrome d'hyperviscosité (surtout IgA, IgG3)**

**Neurologiques :** compression (radiculaire ou spinale)

**Rénale :** néphropathie à chaînes légères,

calcique ou urique

amyloïdose, infiltration plasmocytaire

**Infectieuses**

**Hématologiques :** insuffisance médullaire, thrombopathie

<sup>1</sup> D'après Chesi M., Bergsagel P.L. : Molecular pathogenesis of multiple myeloma : basic and clinical updates. Int J Hematol. 2013; 97 : 313-323.

# MYELOME PLASMOCYTAIRE

## TRAITEMENT

**INDICATION :** Myélome plasmocytaire symptomatique (*avec présence de symptômes de type CRAB*)

*La seule présence de critère(s) de pronostic péjoré au moment du diagnostic n'est pas une indication au traitement*

**Bortezomib, Lénalidomide, Thalidomide, en combinaison avec Dexaméthasone**

**Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexaméthasone** (*dose élevée ou réduite*)

**Carfilzomib (CFZ) :** *inhibiteur de protéasome, de 2e génération, lors d'échec Bortezomib et immunomodulateur(s)*

**Radiothérapie** (*plasmocytome solitaire*)

**Traitement de soutien** (*transfusions d'érythrocytes, de plaquettes, antibiotiques, antalgiques, biphosphonates*)

**Plasmaphérèse** (*syndrome d'hyperviscosité*)

**Intensification avec greffe autologue**<sup>1</sup> (*HST : Hematopoietic Stem cell Transplantation*)  $\leq 70$  ans<sup>2</sup>

**Greffe allogénique** (*cellules souches ou moelle osseuse*)  $< 55$  ans, **guérison possible, mortalité liée au traitement importante, GVH +++**

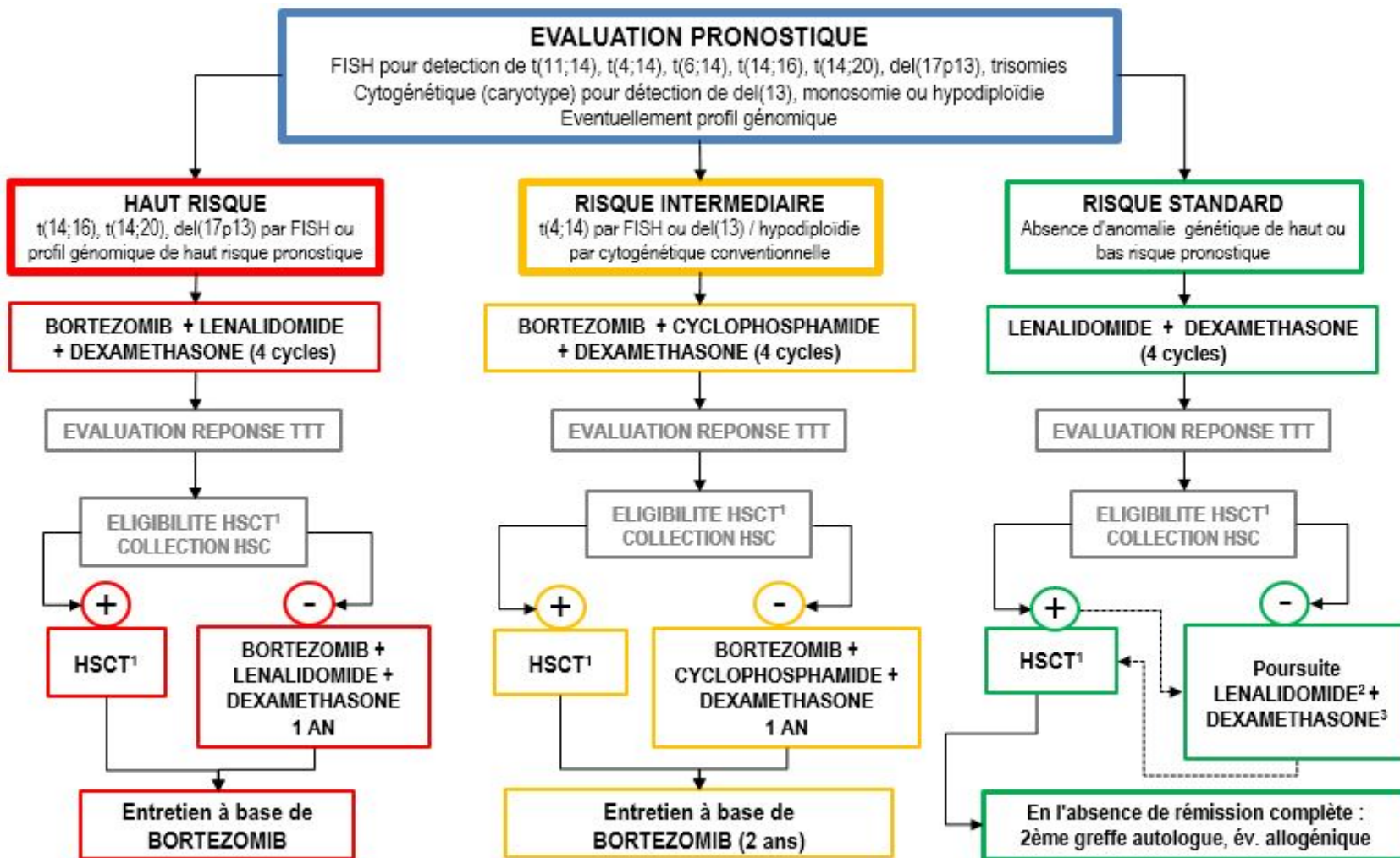
**Allogreffe avec conditionnement non myéloablatif dans certains cas particuliers mais pas en situation de risque pronostique élevé**

<sup>1</sup> Cellules souches hématopoïétiques (sang périphérique ou moelle osseuse)

<sup>2</sup> En fonction de la situation clinique et du score de performance la limite d'âge peut être repoussée jusqu'à 70 ans

# MYELOME PLASMOCYTAIRE SYMPTOMATIQUE

## OPTIONS THERAPEUTIQUES EN FONCTION DU RISQUE PRONOSTIQUE



<sup>1</sup>HSCT : Hematopoietic Stem Cell Transplant    <sup>2</sup>Lenalidomide jusqu'à progression ou intolérance    <sup>3</sup>Dexaméthasone pendant 12 mois

# NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

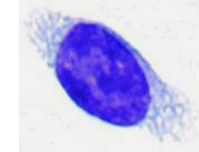
## Apport diagnostique des marqueurs immunologiques, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire

	slg	CD19	CD5	CD23	CYTOGENETIQUE	AUTRES
CLL	+ / -	+	+	+	FISH : del(13q) (~50%), +12 (~20%), del(11q), del 17p, del(6q) (~10%)	CD200 +
FL	+	+	-	-	t(14;18)(q32;q21), t(3q27)	CD10 +, BCL2
SMZL	+	+	-	-		
MCL	+	+	+	-	t(11;14)(q13;q32)	Cycline D1
HCL	+	+	-	-		TRAP +, CD11c + CD25 +, CD103 +
B-PLL	+	+	- / +	- / +	del 17p (~ 50%) del 13q14 (~ 25%)	

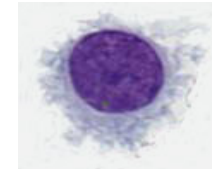
	CD123 <sup>1</sup>	CD25	CD11c	CD103
SMZL	1 / 29 3%	18 / 28 64%	10 / 26 38%	0 / 25 0%
HCL	22 / 23 95%	24 / 25 96%	25 / 25 100%	25 / 25 100%
HCL-v "variante"	1 / 11 9%	0 / 11 0%	11 / 11 100%	4 / 11 36%

CLL : Leucémie lymphoïde chronique  
 SMZL : Lymphome splénique de la zone marginale  
 HCL : Leucémie à tricholeucocytes  
 BCL2 : B-cell Leukemia / Lymphoma 2 (protooncogène, inhibiteur de l'apoptose ou mort cellulaire)  
 FL : Lymphome folliculaire  
 MCL : Lymphome du manteau  
 B-PLL : Leucémie prolymphocytaire B

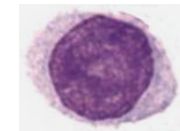
L'apport de la morphologie reste prépondérant dans le diagnostic différentiel de la leucémie prolymphocytaire B, de la leucémie à tricholeucocytes, de sa forme variante et du lymphome splénique B de la zone marginale



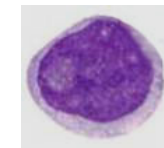
Lymphome splénique de la zone marginale  
(Lymphocytes vilieux : aspect "chevelu" au(x) pôle(s) du cytoplasme)



Leucémie à tricholeucocytes  
(Aspect "chevelu" du cytoplasme)



Variante de la leucémie à tricholeucocytes  
(Aspect "chevelu" du cytoplasme, présence d'un gros nucléole)



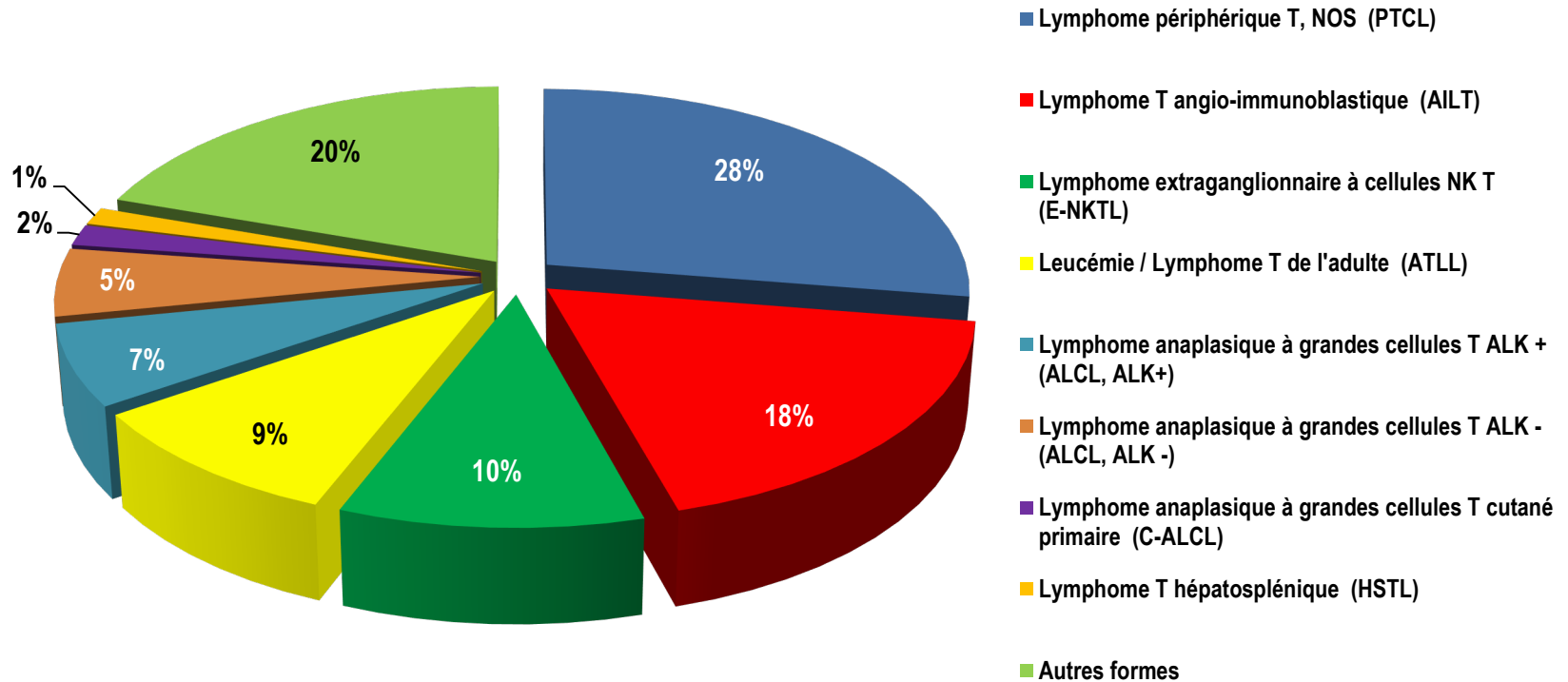
Leucémie prolymphocytaire  
(Présence d'une gros nucléole)

<sup>1</sup> Del Giudice I. et coll. : The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Haematologica 2004; 89 : 303-308.



# NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES T ET NK MATURES

## FREQUENCE RELATIVE DES LEUCEMIES / LYMPHOMES A CELLULES T / NK MATURES



Représentent environ 15% des néoplasies lymphoïdes (néoplasies lymphoïdes B : env. 85%)

# Lymphome périphérique T, NOS

Adénopathies isolées : 38%; adénopathies + atteintes extraganglionnaires : 49%  
(peau, système digestif, plus rarement poumons, glandes salivaires, système nerveux)

Atteintes extra-ganglionnaires sans adénopathies : 13%; splénomégalie : 24%;  
hépatomégalie : 17%

Moelle osseuse : 20%, symptômes B : ~ 35% des cas

↗ LDH : 50%, hypergammaglobulinémie : 14%

Présentation leucémique rare

Maladie agressive, réponse généralement médiocre à la chimiothérapie,  
(CHOP, CHOEP), rechutes fréquentes

Pronostic : dépend notamment du score IPI (âge, état clinique / ECOG,  
stades d'Ann-Arbor, atteintes extra-ganglionnaires, taux des LDH), de la présence  
ou non d'une atteinte de la moelle osseuse

## Immunophénotype :

CD3 + / -, CD2 + / -, CD5 + / -, CD7 - / +,  
CD 4 > CD8, pertes fréquentes de CD5,  
CD7, CD52; CD30 - / +, CD56 - / +, CD10 -,  
BCL6 -, CXCL13<sup>1</sup> -, PD1<sup>2</sup> -

## Cytogénétique :

Anomalies chromosomiques dans > 90%  
des cas toutefois sans spécificité

## Biologie moléculaire :

Réarrangement des gènes du TCR

# Lymphome T angio-immunoblastique

Polyadénopathies : 76-95%, hépatomégalie : 50-70%, splénomégalie : 70%,

rash cutané : 20-60%, polyarthrite : 20%, épanchement pleural,

ascite : 20-35%, moelle osseuse : 30-60%,

anémie symptomatique : 20-50% (Coombs + ~ 30%), ↗ LDH : 70%,

↗ vitesse de sédimentation : 45%

Hypergammaglobulinémie polyclonale : 30-80%

Symptômes B : 70-85%

Maladie agressive, rémission possible, rechutes fréquentes

Pronostic fonction du score IPI

## Immunophénotype :

CD3 +, CD2 +, CD5 +, CD4 + ou CD4 / 8 +,  
CD10 + / -, BCL6 + / -, CXCL13<sup>1</sup> +, PD1 +<sup>2</sup>

## Cytogénétique :

Nombreuses anomalies cytogénétiques non  
spécifiques, les plus fréquentes : +3 et / ou +5  
et / ou +X

## Biologie moléculaire :

Réarrangement des gènes du TCR (75-90%),  
des chaînes lourdes des Ig : 25%  
(expansion d'un 2<sup>e</sup> clone B), EBV, HHV-6<sup>3</sup>  
fréquents

<sup>1</sup> CXCL13 : C-X-C motif chemokine13

<sup>2</sup> PD1 : Programmed Death 1

<sup>3</sup> HHV-6 : virus de l'herpès



# LEUCEMIE / LYMPHOME T DE L'ADULTE

Japon (1977), Caraïbes, Afrique centrale

Variantes cliniques : **Aiguë** (la plus courante)  
**Lymphomateuse**  
**Chronique**  
**Indolente**

Adénopathies, hépatosplénomégalie

Atteinte cutanée (éruptions érythémateuses, papules, nodules)

Leucocytes : 5 – 100 G / L, lymphocytes à noyaux lobés

Association avec le virus HTLV-1, hypercalcémie

Facteurs pronostiques :

Type de variante clinique, âge, état clinique, calcémie, LDH, biologie *moléculaire*

(L'absence de mutation au sein des gènes *NOTCH1* et *FBXW7* et / ou la présence d'altération de *N-K-Ras* ou de *PTEN* et / ou la détection post-induction du réarrangement clonal des gènes *Ig / TCR* au-delà d'un certain seuil sont prédictifs de rechute)

**Immunophénotype :**

CD2 +, CD3 +, généralement CD4 +, CD5 +,  
CD 7 -, CD8 -, CD25 +,  
CD30 - / +

**Immunohistochimie :**

ALK négatif

**Cytogénétique :**

Aucune anomalie chromosomique spécifique

**Biologie moléculaire :**

Réarrangement des gènes du TCR

# LYMPHOME T ANAPLASIQUE A GRANDES CELLULES

Adénopathies et atteintes extraganglionnaires : peau, os, tissus mous, poumon, foie (plus rarement système nerveux et digestif), moelle osseuse : 10-30%

Variantes : **Classique**

**Atypiques :** A petites cellules  
Lymphohistiocytaire  
Monomorphe

Facteurs prédictifs : **Status ALK (+ ou -)**

**Score IPI**  
**β<sub>2</sub>-microglobuline**

Pronostic : **Plus favorable si ALK est exprimé**

**Immunophénotype :**

CD30 +, ALK + / -, CD25 +, CD4 + / -, CD23 - / +, CD43 +,  
EMA + (Epithelial Membrane Antigen)

**Génétique et biologie moléculaire :**

Lymphome ALK + : plusieurs translocations impliquant le gène *ALK* situé en 2p23 et différents partenaires. La translocation la plus fréquente est la t(2;5)(p23;q35) entraînant une fusion entre les gènes *ALK (2p23)* et *NPM* (nucléophosmine (5q35)) : 84% des cas

Réarrangements des gènes du TCR dans la majorité des cas,  
Réarrangement *ALK-NPM*

## LEUCEMIE PROLYMPHOCYTAIRE T

Hépatosplénomégalie, adénopathies multiples, parfois épanchements des séreuses (plèvres)

Leucocytose > 100 G / L (> 200 G / L dans 50% des cas)

Atteinte cutanée (20% des cas)

Maladie agressive

Traitement : anti-CD52 (Alemtuzumab) seul

FMC (*Fludarabine, Mitoxantrone, Cyclophosphamide*) suivi d'Alemtuzumab

### Immunophénotype :

CD2 +, CD3 + (parfois de faible intensité), CD7 +, CD52 +, CD4 + / CD8 - (60%); coexpression CD4 / CD8 (25%); CD4 - / CD8 + (15%), CD1a négatif même si 25% CD4 + / CD8 +, CD52 +

### Cytogénétique :

inv(14)(q11q32), t(14;14)(q11;q32), t(X;14)(q28;q11) (~90% des cas). Anomalies du chromosome 8, del(6q), del(11q), del(12p)

### Biologie moléculaire :

Réarrangement des gènes du TCR

## LEUCEMIE A GRANDS LYMPHOCYTES GRANULAIRES T

Neutropénie sévère, anémie ± (parfois profonde, par érythroblastopénie)

Splénomégalie

Présence fréquente d'autoanticorps, de complexes immuns et d'hypergammaglobulinémie

Association avec l'arthrite rhumatoïde

Evolution clinique généralement indolente, plus rarement agressive

Traitement : Méthotrexate (*dose faible*) ± corticoïdes ou Cyclophosphamide ± corticoïdes ou Cyclosporine

### Immunophénotype :

CD3 +, CD2 +, CD8 +, CD4 -/+, CD57 + et CD 16 + (> 80% des cas)

### Biologie moléculaire :

Réarrangement des gènes du TCR

# MYCOSIS FUNGOIDES / SYNDROME DE SEZARY

## MYCOSIS FUNGOIDES :

Lymphome à cellules T matures à présentation cutanée (*plaques ou zones localisées plus ou moins étendues avec érythrodermie éventuelle*)

Atteinte potentielle ganglionnaire, sanguine ou viscérale

## SYNDROME DE SEZARY:

Défini comme un lymphome cutané à cellules T distinct, avec érythrodermie prurigineuse et atteinte leucémique (*cellules de Sézary : expression en cytométrie de flux de CD4 + / CD7 - et CD4 + / CD26 -*)

Clonalité des lymphocytes T sanguins identique à celle des éléments cutanés

Atteinte ganglionnaire fréquente. Atteinte médullaire ou splénique possible (*incidence exacte mal connue*). Immunodéficience endogène associée

### Traitement :

Généralement combinaison d'un traitement topique (*p.ex. photophrèse extracorporelle*) et monochimiothérapie (*p.ex. Rétinoïdes, Interférons, Méthotrexate à faible dose*)

Nombreux autres agents chimiothérapeutiques ont une efficacité limitée

L'*Alemtuzumab (anti-CD52)* et le *Brentuximab vedotin (anti-CD30)* paraissent efficaces dans certaines formes sévères et / ou réfractaires

### Immunophénotype :

Anomalies phénotypiques inconstantes rendant la caractérisation difficile : CD2 +, CD3 +, CD5 +, CD4 + (généralement), CD8 -, CD26 -, CD7 - (ou de faible intensité), CD30 +, CD52 +

### Biologie moléculaire :

Réarrangement des gènes du TCR

D'après : Olsen A.E. & Rook A.H. *Clinical presentation, pathologic features and diagnosis of Sézary Syndrome*; May 2013, UpToDate.  
Kim E.J. & Rook A.H. *Treatment of Sézary Syndrome*; October 2014, UpToDate.  
NCCN Guidelines Version 1.2015 *Mycosis fungoides / Sézary Syndrome*.

## AUTRES LEUCEMIES / LYMPHOMES A CELLULES T / NK MATURES

Maladies lymphoprolifératives chroniques à cellules NK

Leucémie agressive à cellules NK

Maladie lymphoproliférative systémique de l'enfant à cellules T EBV +

Lymphome extraganglionnaire NK / T à localisation nasale

Lymphome T associé à une entéropathie

Lymphome T hépatosplénique

Lymphome T sous-cutané "panniculitis-like"

Maladies lymphoprolifératives cutanées primaires T CD30 +

Lymphome cutané primaire T gamma-delta

*En raison de leur rareté, ces entités ne font pas l'objet de développements dans le cadre de ce didacticiel*

# LYMPHOME DE HODGKIN

## SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

**Adénopathie(s)**

**Atteinte médiastinale surtout dans la variété sclérose nodulaire**

**Atteinte abdominale (*et splénique*) surtout dans la variété cellularité mixte**

**Symptômes B :**

**Fièvre inexpliquée persistante et récurrente > 38°C depuis un mois**

**Sudations nocturnes récurrentes depuis un mois**

**Perte de poids inexpliquée > 10% du poids habituel durant les 6 mois précédant le staging**

**Autres symptômes :**

**prurit**

**douleurs (*généralement abdominales*) après ingestion d'alcool**

## HISTOLOGIE

**Cellules de Reed-Sternberg (*le plus souvent d'origine B*)**

**5 types histologiques : Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire**

**Lymphomes de Hodgkin classiques**

**Type sclérose nodulaire**

**Type riche en lymphocytes**

**Type cellularité mixte**

**Type déplété en lymphocytes**

# Lymphome de Hodgkin (2)

## STAGING / REVISION COTSWOLDS (1989) DE LA CLASSIFICATION D'ANN ARBOR

STADE	DESCRIPTION
<b>I</b>	Atteinte d'une seule région ganglionnaire ou structure lymphoïde ( <i>p.ex. rate, thymus, anneau de Waldeyer</i> )
<b>II</b>	Atteinte de 2 ou plusieurs régions ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme ( <i>le médiastin correspond à un seul site; les ganglions hilaires sont atteints des 2 côtés</i> ). Le nombre de sites anatomiques atteints est indiqué par un suffixe ( <i>p.ex. II<sub>3</sub></i> )
<b>III</b>	Atteinte de régions ganglionnaires ou structures lymphoïdes de part et d'autre du diaphragme
<b>III<sub>1</sub></b>	Avec ou sans atteinte splénique et avec atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaques ou portes
<b>III<sub>2</sub></b>	Avec atteinte ganglionnaire paraaortique, iliaque ou mésentérique
<b>IV</b>	Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou plusieurs organes ou tissus extranodaux, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée

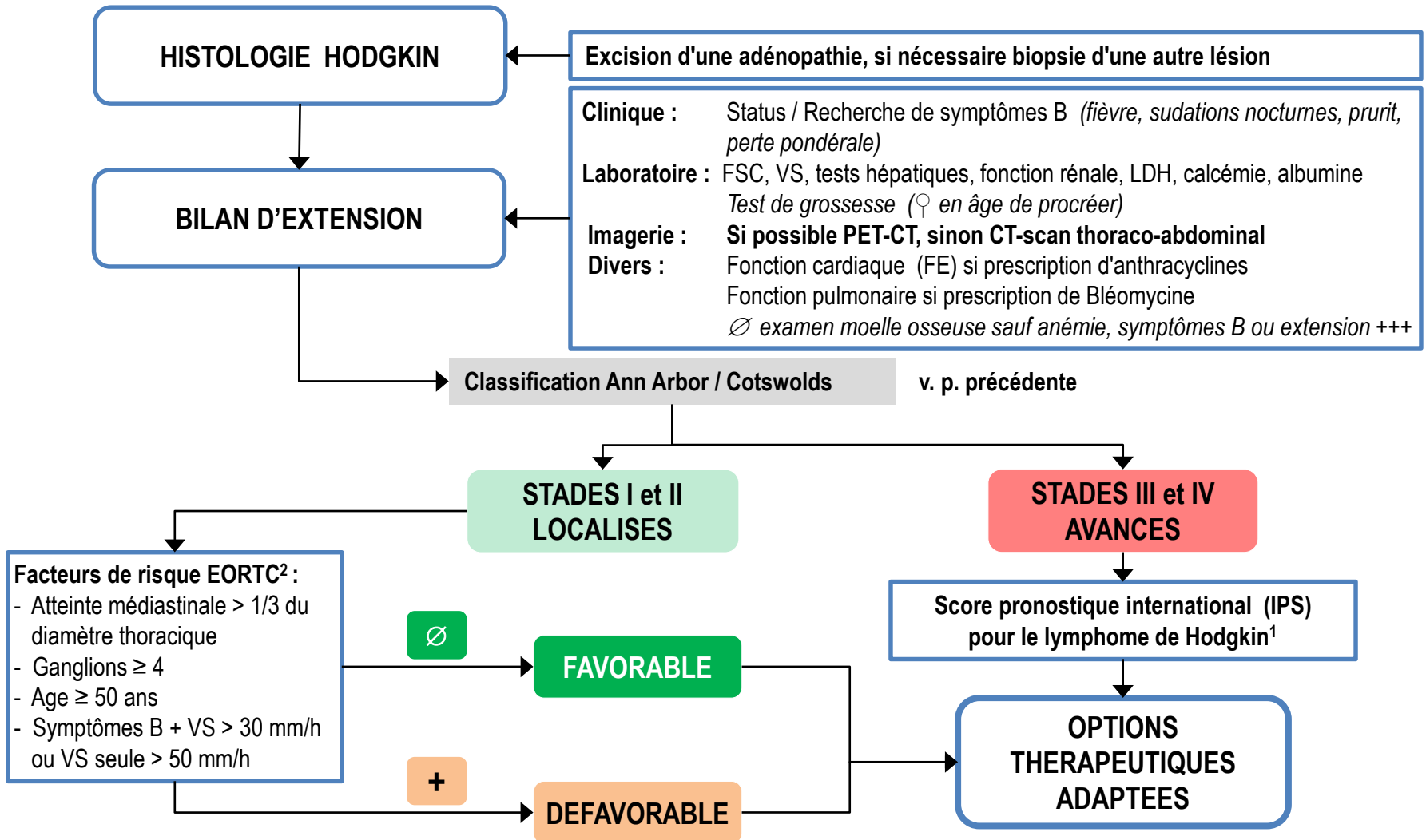
A tous les stades de la maladie :

- A** Absence de symptômes
- B** Fièvre, sudations, perte pondérale
- X** Atteinte volumineuse (*élargissement médiastinal  $\geq 1/3$  du diamètre interne transverse du thorax au niveau de l'espace intervertébral D5 / D6 ou avec une masse nodale d'un diamètre > 10 cm*)
- E** Atteinte d'un seul site extranodal en continuité ou en contact avec la localisation ganglionnaire connue

Modifié d'après Lister T.A. et al. : Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's Disease : Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7 : 1630-1636.

# LYMPHOME DE HODGKIN (3)

## DIAGNOSTIC ET BILAN PRONOSTIQUE



<sup>1</sup> Proportionnel au nombre de facteurs de risque présents : 1. Albumine sérique < 40 g / L. 2. Hémoglobine < 105 g / L. 3. Sexe ♂. 4. Age > 45 ans.

5. Stade IV. 6. Leucocytes ≥ 15 G / L. 7. Lymphocytes < 0,6 G / L

<sup>2</sup> EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

# LYMPHOME DE HODGKIN (4)

## TRAITEMENT

### TRAITEMENT

**Chimiothérapie : ABVD, BEACOPP**

**Radiothérapie**

**Maladie localisée (Stade I ou II) : Chimiothérapie suivie de radiothérapie**

**Bilan favorable : 2 - 4 cycles de chimiothérapie (ABVD) + radiothérapie des régions atteintes**  
**Survie globale : ± 94%**

**Bilan défavorable : 4 (- 6) cycles de chimiothérapie (ABVD) + radiothérapie des régions atteintes**  
**Survie globale : ± 86%**

**Maladie avancée (Stades III ou IV) : Chimiothérapie (ABVD év. BEACOPP) 6 - 8 cycles**  
*(p. ex. 2 cycles de plus que la réponse maximale)*  
**± Radiothérapie (consolidation sur grosses masses)**  
**± Autogreffe (formes avancées et / ou réfractaires)**

CRITERES PRONOSTIQUES (IPS)	Nombre de critères présents	Survie globale à 5 ans (%)
	0	98
1. Albumine sérique < 40 g / L	1	97
2. Hémoglobine < 105 g / L		
3. Sexe masculin	2	91
4. Age > 45 ans		
5. Stade IV	3	88
6. Leucocytes ≥ 15 G / L		
7. Lymphocytes < 0,6 G / L	4	85
	≥ 5	67

**Survie globale en fonction du score pronostique international (IPS) après chimiothérapie par ABVD<sup>1</sup>**

**ABVD : Adriamycine + Bléomycine + Vinblastine + Dacarbazine (DTIC)**

**BEACOPP : Bléomycine + Etoposide + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vincristine + Procarbazine + Prednisone (toxicité plus importante)**

**Brentuximab vedotin (anti-CD30) : après échec chimio + autogreffe dans les formes avancées et / ou réfractaires**

<sup>1</sup> Moccia A.A. et al. : International Prognostic score in Advanced-Stage Hodgkin's lymphoma : Altered Utility in the Modern Era. J Clin Oncol 2012; 30 : 3383-3388.

*Troisième partie*

# HEMOSTASE





# HEMOSTASE

## METHODES D'EXPLORATION

### HEMOSTASE PRIMAIRE

Résistance capillaire

Numération plaquettaire (IR : 150 – 350 G / L)

PFA-100™<sup>1</sup> (ou PFA-200™)

Mesure de l'agrégation plaquettaire (*ADP, acide arachidonique, adrénaline, collagène, TRAP-6, U46619, ristocétine*)

Mesure de la sécrétion plaquettaire

Quantification des récepteurs plaquettaires par cytométrie de flux

Examen de la morphologie plaquettaire par microscopie électronique

### HEMOSTASE SECONDAIRE

(*Coagulation*)

Temps de prothrombine (TP, Quick) (*Exploration de la voie extrinsèque*)

Temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) (*Exploration de la voie intrinsèque*)

Temps de thrombine (TT) (*Exploration de la fibrino-formation*)

Dosage du fibrinogène et des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII

Recherche d'un déficit en facteur XIII (*facteur stabilisateur de la fibrine*)

Recherche d'une activation (*monomères de la fibrine et D-dimères*)

### HEMOSTASE TERTIAIRE

(*Fibrinolyse*)

Temps de lyse des euglobulines

Dosage du fibrinogène

Mesure du taux des D-Dimères

Dosage du plasminogène

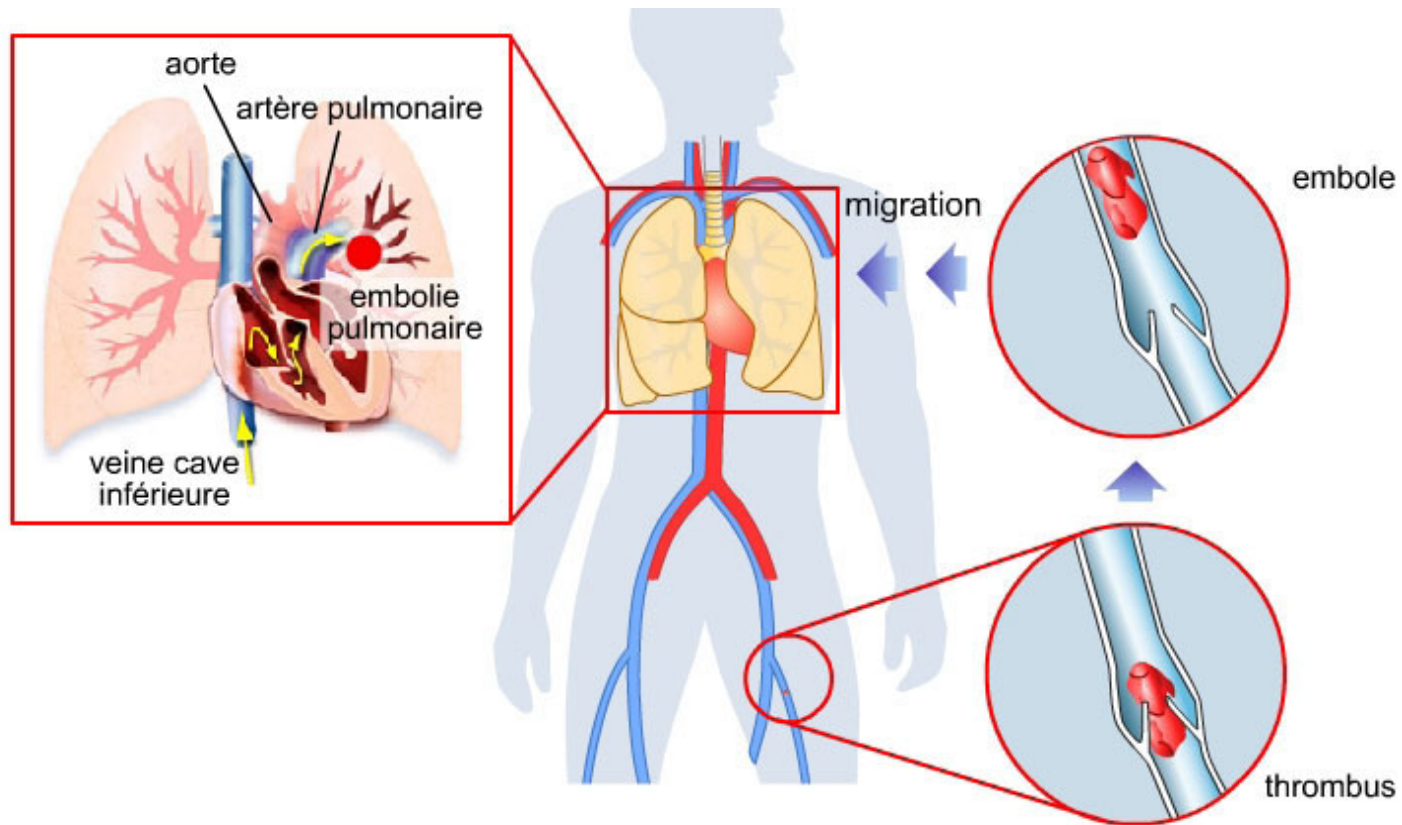
Dosage de l'α2-antiplasmine

Dosage du plasminogène

Dosage du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)

<sup>1</sup> PFA-100™ / PFA-200™ (Platelet Function Analyzer) : détermination du temps d'occlusion d'une membrane *in vitro* (mesure du processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire). La mesure remplace, si l'appareil est disponible, le classique temps de saignement

# THROMBUS ET EMBOLE



**Thrombus :** caillot formé de manière inappropriée à l'intérieur d'un vaisseau (artère ou veine)

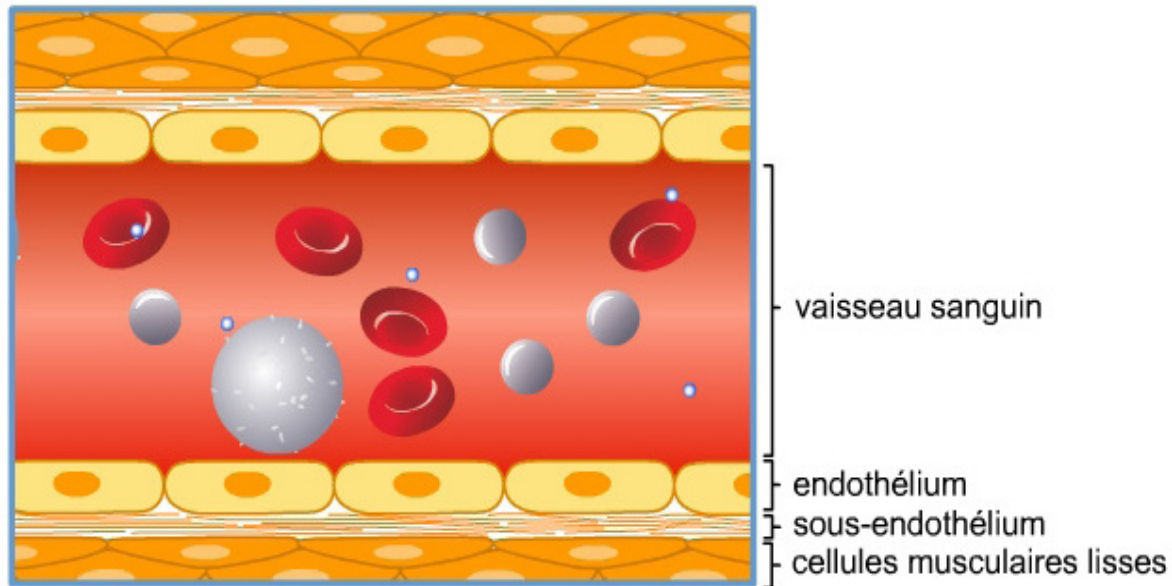
**Embole :** thrombus qui migre

# ACTEURS PRINCIPAUX DE L'HEMOSTASE

Vaisseaux

Plaquettes

Protéines de la coagulation



globule blanc



globule rouge



plaquette

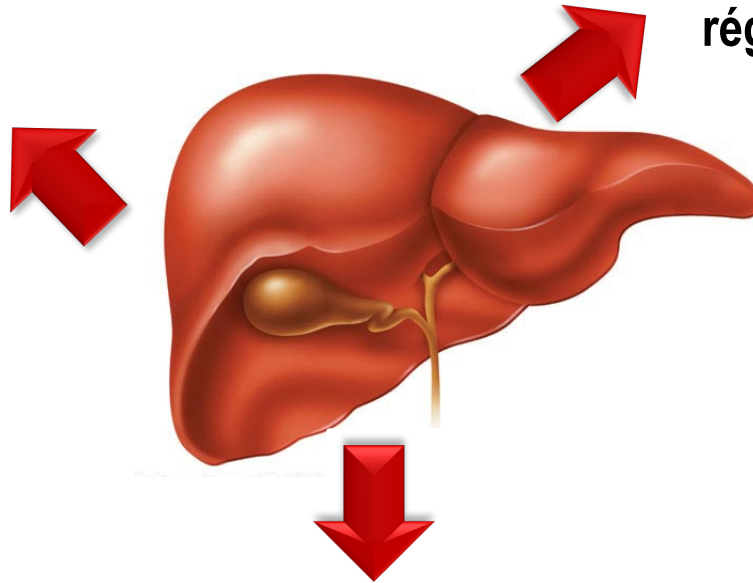


protéines de la coagulation

## ROLE DU FOIE DANS L'HEMOSTASE

Synthétise la majorité des protéines impliquées dans **la coagulation et sa régulation**

Synthétise la majorité des protéines impliquées dans **la fibrinolyse et sa régulation**



Synthétise la **thrombopoïétine** responsable de la **production des plaquettes** à partir des mégacaryocytes

# ETAPES DE L'HEMOSTASE

## HEMOSTASE PRIMAIRE

### Temps vasculaire

Vasoconstriction (*spasme vasculaire*)

### Temps plaquettaire

Adhésion des plaquettes à la brèche vasculaire

Formation et stabilisation du clou plaquettaire

## HEMOSTASE SECONDAIRE (*coagulation*)

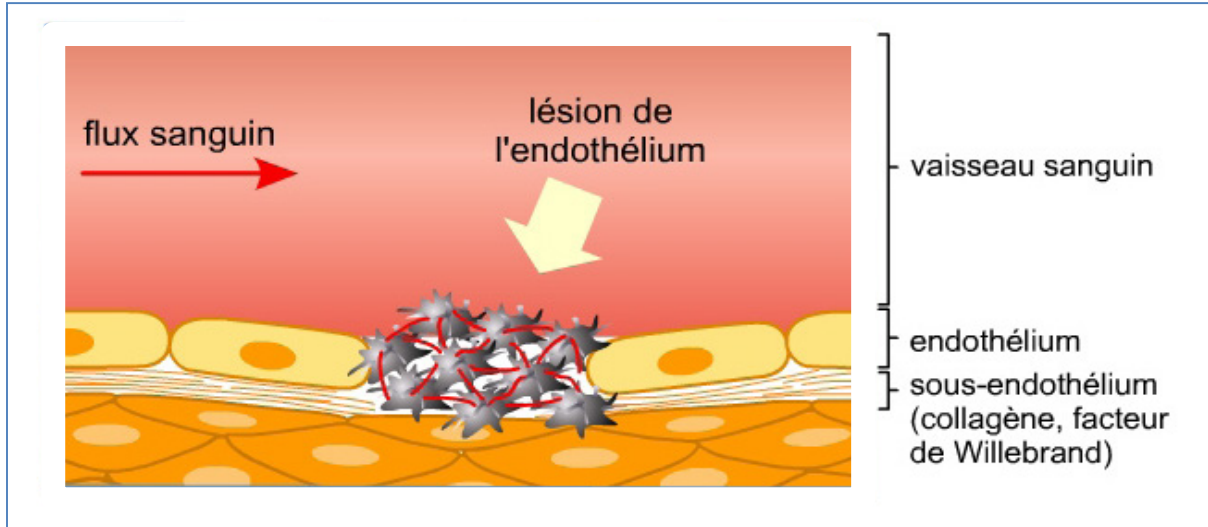
Cascade de la coagulation

Formation du caillot

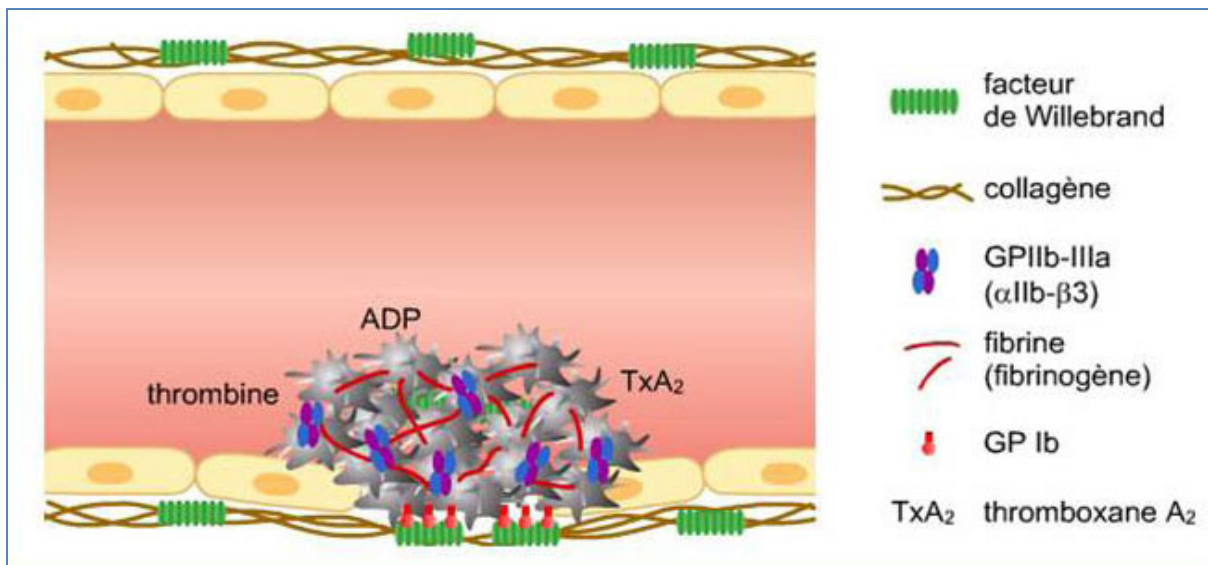
## HEMOSTASE TERTIAIRE (*fibrinolyse*)

Lyse du caillot

# ETAPES DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE



**Adhésion plaquettaire**  
**Activation plaquettaire**  
**Agrégation plaquettaire**



**Formation du clou plaquettaire**

# LE FACTEUR DE VON WILLEBRAND (FvW / FVW)

Synthétisé par la cellule endothéliale et les mégacaryocytes

Composé d'une série de multimères : les multimères de très haut poids moléculaire sont physiologiquement dégradés par une protéase spécifique (ADAMTS 13), ce qui a pour effet de prévenir la formation spontanée d'agrégats plaquettaires (TTP) (v. p. 87-88)

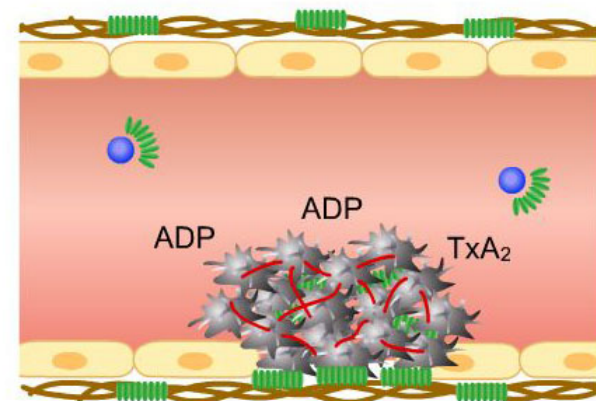
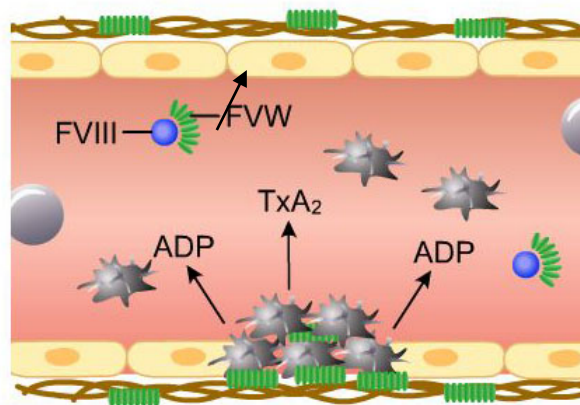
Intervient *in vivo* dans le processus d'adhésion entre plaquettes et fibres sous-endothéliales

Nécessaire *in vitro* à l'agrégation des plaquettes en présence de ristocétine

Transporte le facteur VIII au site de la lésion vasculaire

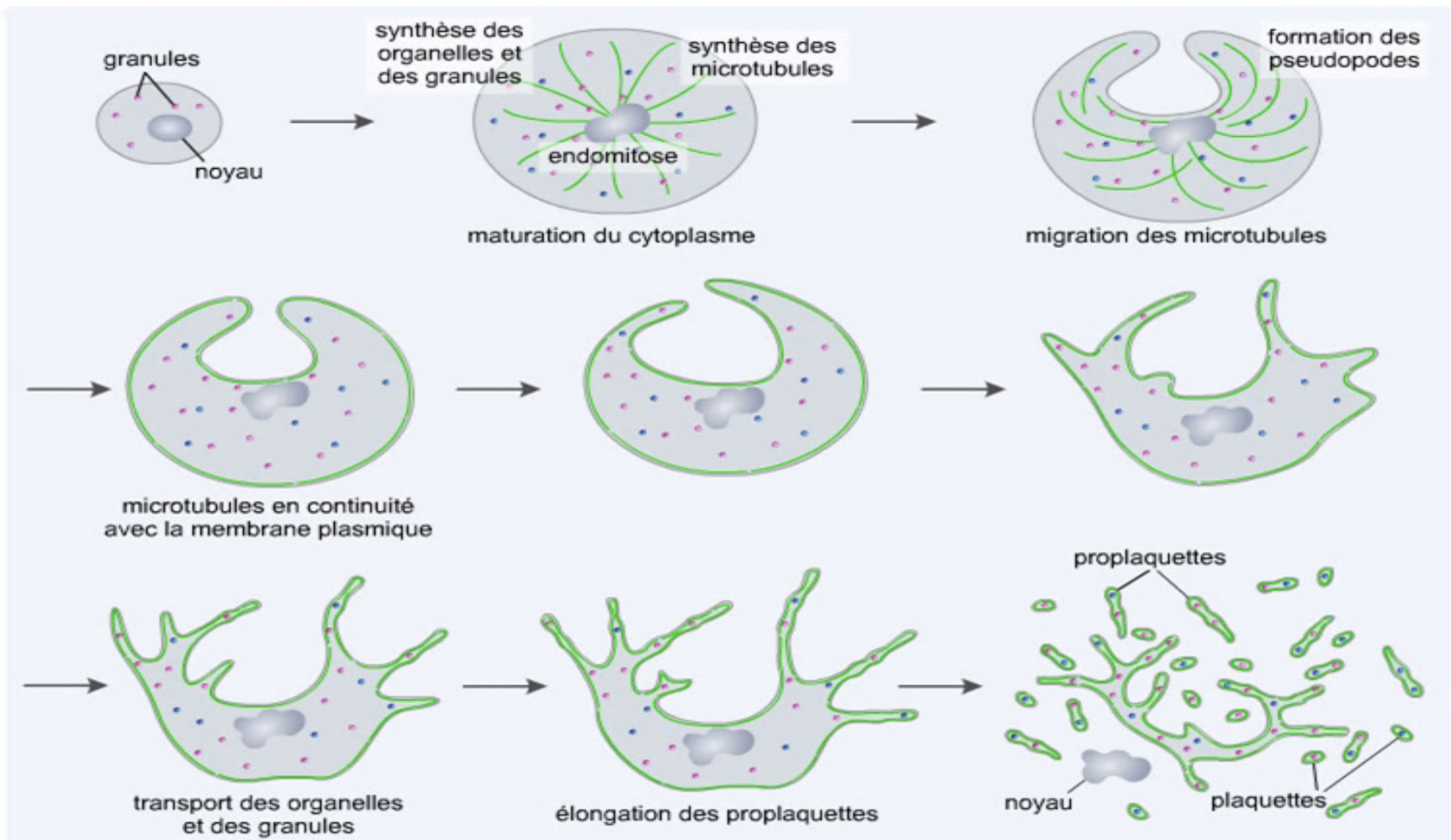
Lié au Facteur VIII circulant, il en prolonge la durée de vie

TxA<sub>2</sub> : Thromboxane A<sub>2</sub>  
FVW : Facteur de von Willebrand  
ADP : Adénosine Diphosphate  
FVIII : Facteur VIII





# PRODUCTION DES PLAQUETTES A PARTIR DU MEGACARYOCYTE



1 mégacaryocyte mûr produit 2'000 à 3'000 plaquettes



# HEMOSTASE SECONDAIRE COAGULATION

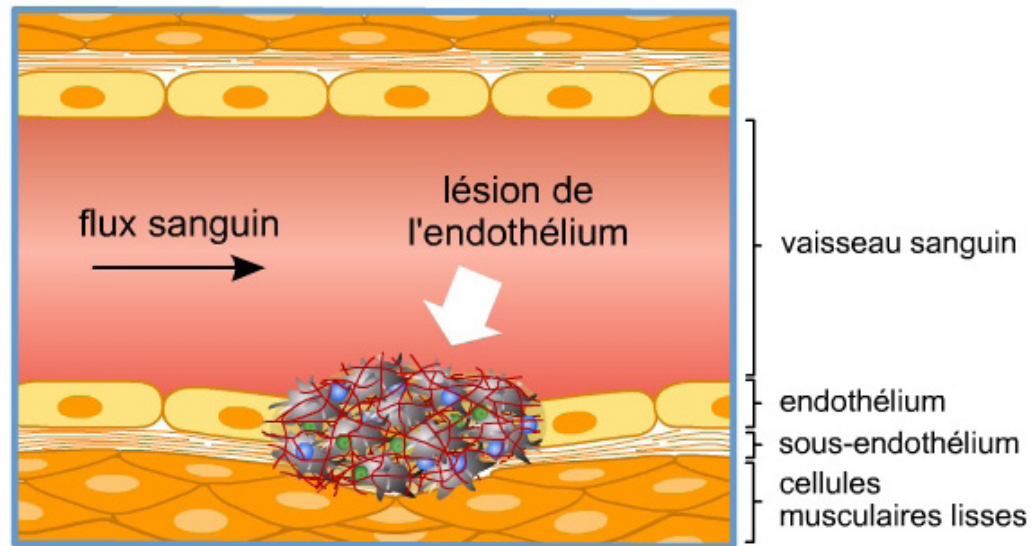
La coagulation fait intervenir :

**Des protéines plasmatiques** (*facteurs et inhibiteurs de la coagulation*)

**Une protéine tissulaire** (*facteur tissulaire*)

**Les plaquettes**

**Le calcium**



fibrine



plaquette

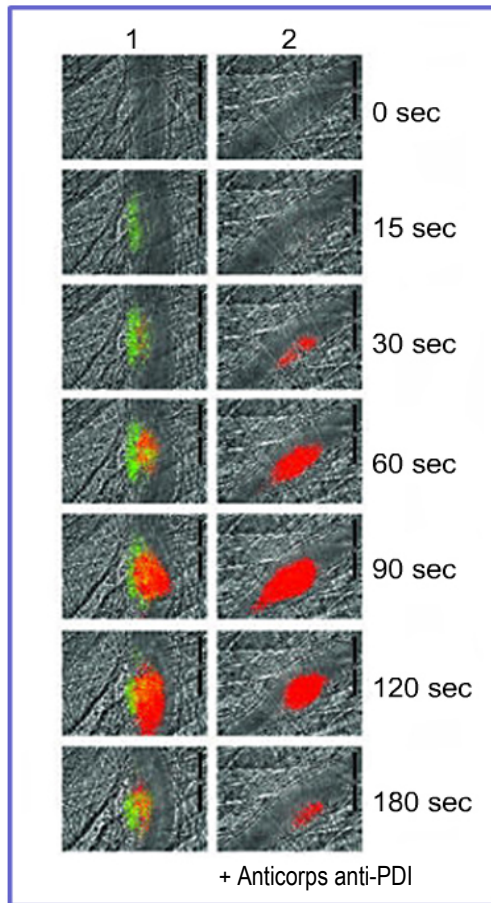


facteur  
tissulaire

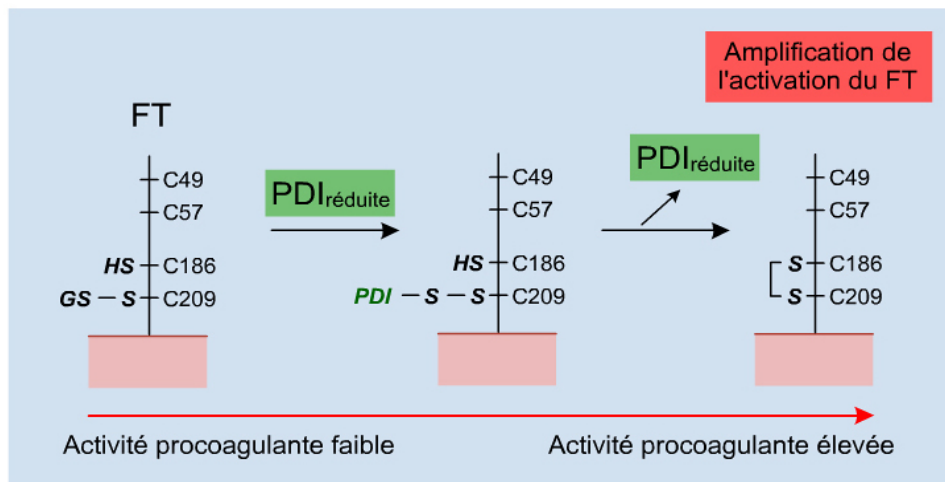
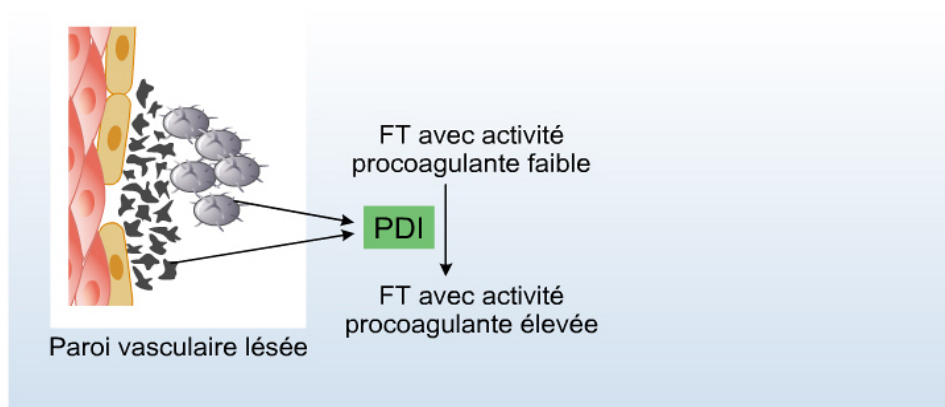


facteurs  
de coagulation

# LE FACTEUR TISSULAIRE : INITIATEUR PRINCIPAL DE LA COAGULATION



En rouge : Plaquettes  
 En vert : PDI (protéine disulfide isomérase)



FT : Facteur Tissulaire

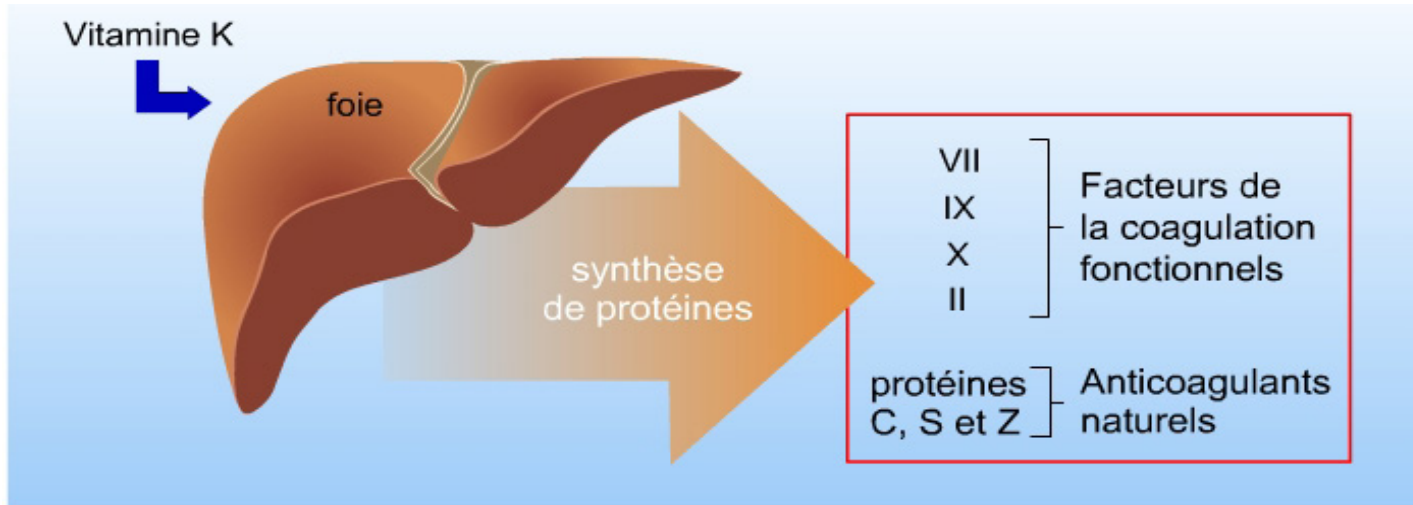
Adapté de Reinhardt C. & coll. : Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation. *J Clin Invest.* 2008; 118 : 1110-1122.

Cho J. & coll. : A critical role for extracellular protein disulfide isomerase during thrombus formation in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118 : 1123-1131.

# LES FACTEURS DE LA COAGULATION

FACTEUR	NOM	DEMI - VIE (heures)	PRODUCTION	VITAMINE K DEPENDANCE
Kininogène de haut poids moléculaire	Facteur de Fitzgerald	150	Foie	–
Prékallikréine	Facteur de Fletcher	35	Foie	–
Facteur I	Fibrinogène	90	Foie	–
Facteur II	Prothrombine	65	Foie	+
Facteur V	Proaccélélerine	15	Foie	–
Facteur VII	Proconvertine	5	Foie	+
Facteur VIII	Facteur antihémophilique A	12	Foie ( <i>cellules sinusoidales</i> )	–
Facteur IX	Facteur de Christmas ou facteur antihémophilique B	24	Foie	+
Facteur X	Facteur de Stuart-Prower	40	Foie	+
Facteur XI	Facteur antihémophilique C	45	Foie	–
Facteur XII	Facteur de Hageman	50	Foie	–
Facteur XIII	Facteur stabilisateur de la fibrine	200	Sous-unités $\alpha$ : monocytes, mégacaryocytes, plaquettes Sous-unité $\beta$ : foie	–
Facteur vW	Facteur de von Willebrand	15	Endothélium Mégacaryocytes	–

# FACTEURS DE LA COAGULATION VITAMINE K DEPENDANTS



**Ces facteurs de la coagulation sont synthétisés par les hépatocytes**

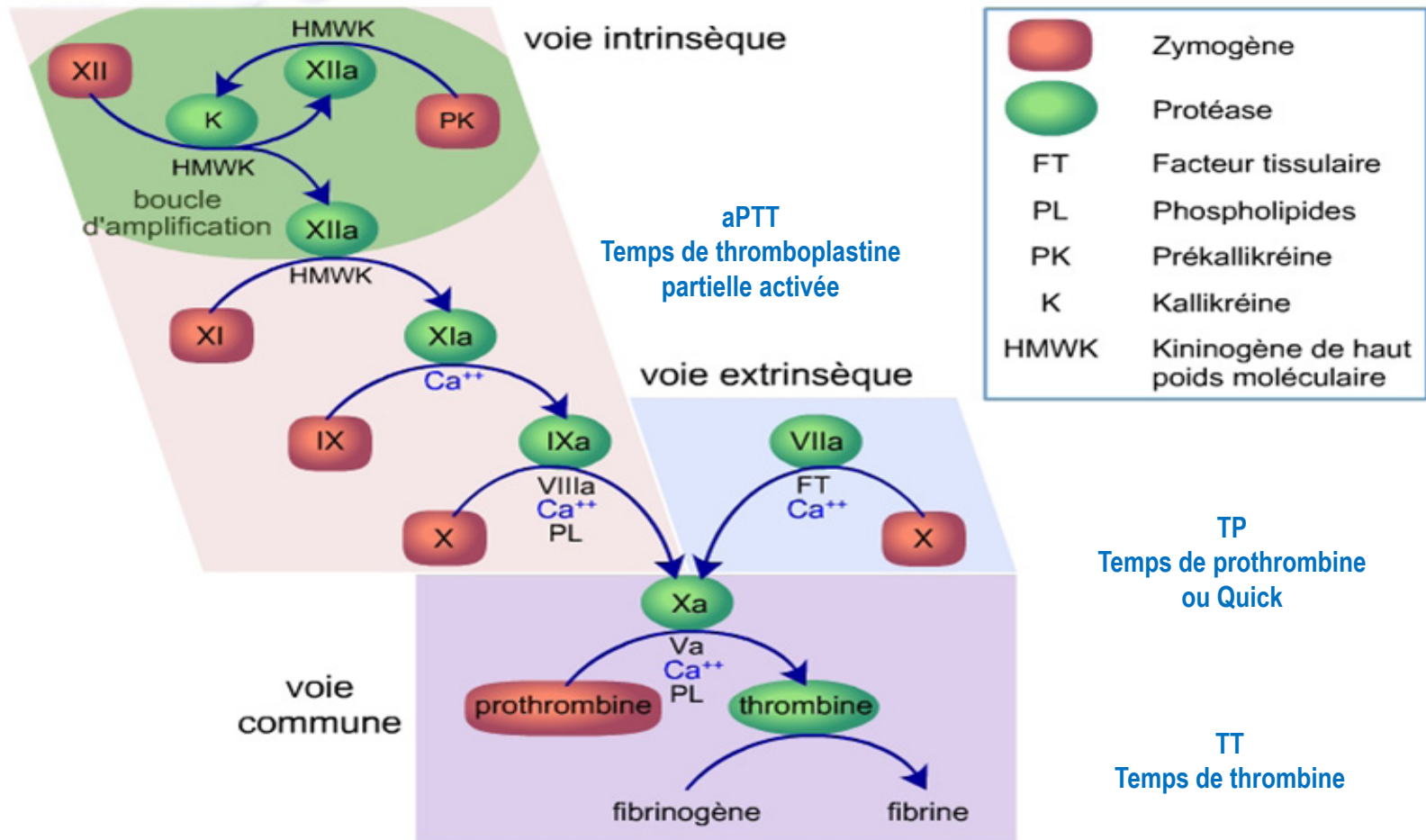
**Ils ont besoin de la vitamine K pour que leur synthèse soit complète**

**La vitamine K (liposoluble), sous forme réduite, joue le rôle de cofacteur à une carboxylase qui transforme 10-12 résidus d'acide glutamique (Glu) en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (Gla)**

**C'est par le domaine Gla que les facteurs vitamine K dépendants se lient aux membranes cellulaires en présence de  $Ca^{++}$**

# CASCADE DE LA COAGULATION

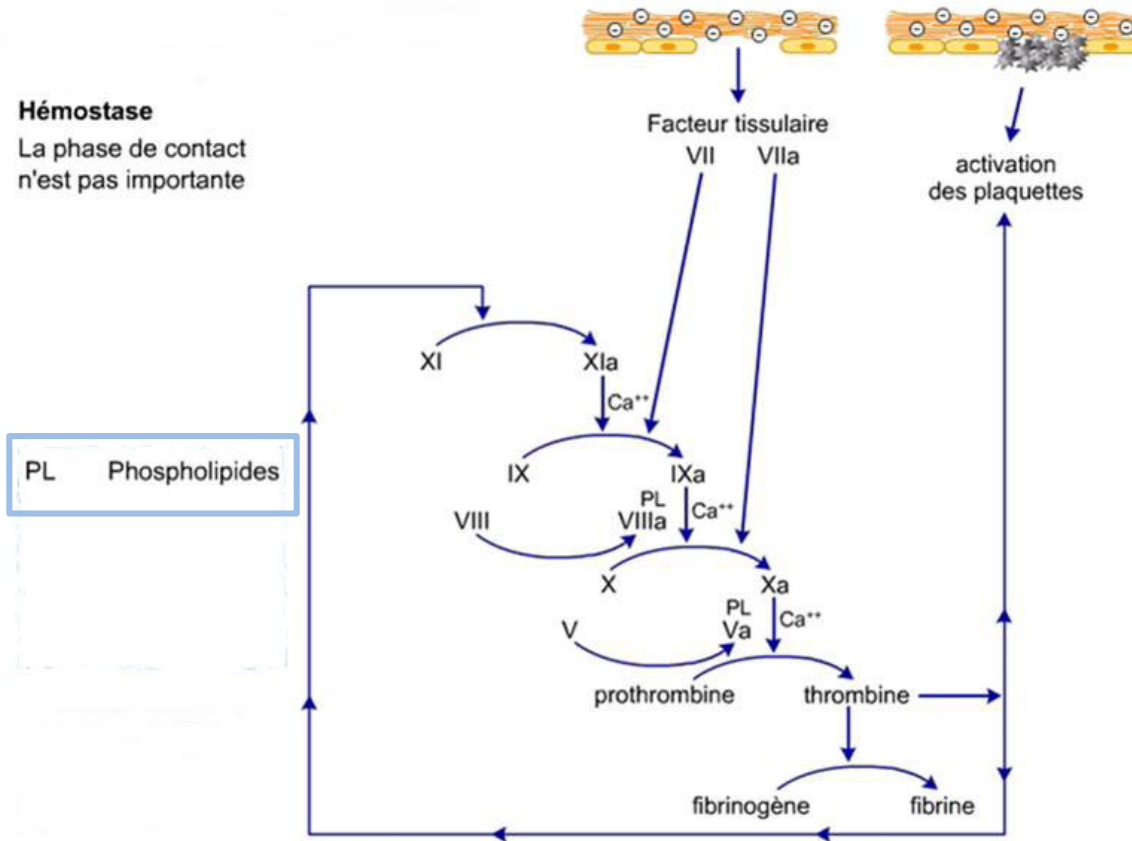
## SCHEMA CLASSIQUE



Fibrinogène  
Mesure fonctionnelle  
Dosage quantitatif

# CASCADE DE LA COAGULATION (2)

## MODIFICATIONS CONCEPTUELLES



Le facteur XI peut être activé par la thrombine aussi bien que par le facteur XIIa

Le déficit en facteur XI est responsable d'hémorragies alors que les déficits en facteur XII, en prékallikréine ou en kininogène de haut poids moléculaire n'entraînent pas de saignements

Dans les modèles expérimentaux, les déficits en facteurs XI et XII ont un effet antithrombotique

Le facteur XII est activé par les surfaces chargées négativement, les plaquettes activées et la surface du caillot

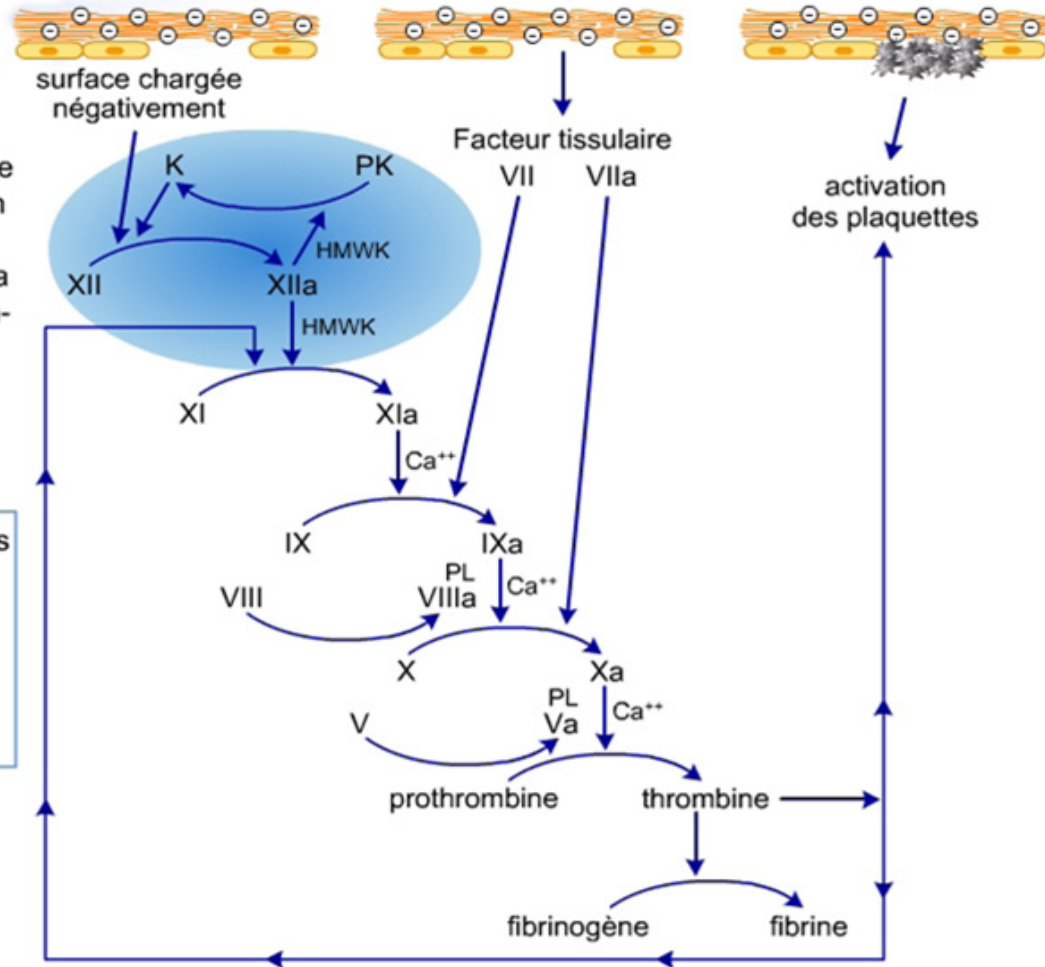
# CASCADE DE LA COAGULATION (3)

## MODIFICATIONS CONCEPTUELLES (2)

### Thrombose

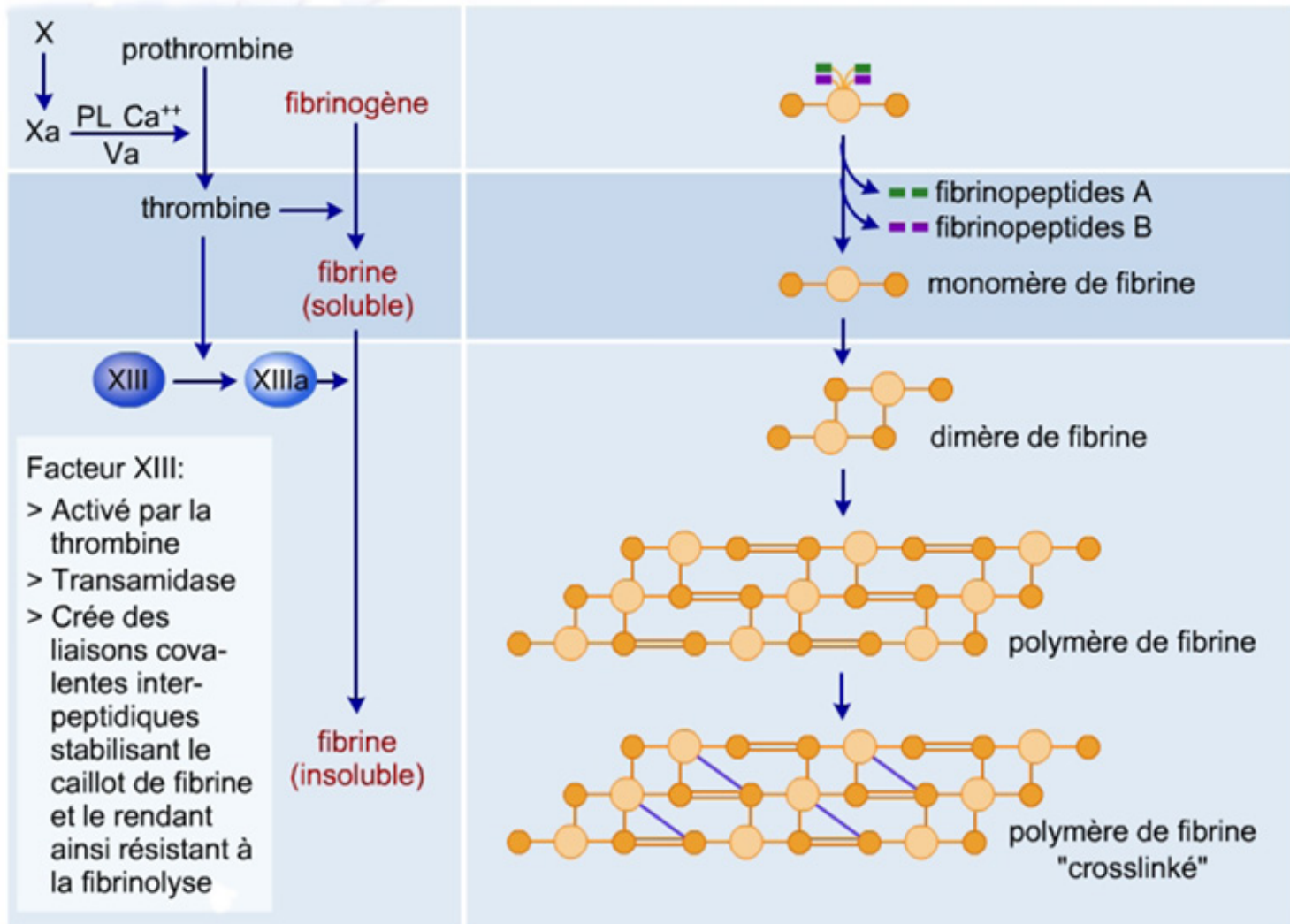
- > Situation pathologique
- > Boucle d'amplification
- > La phase de contact est nécessaire pour la propagation du thrombus

PL	Phospholipides
PK	Prékallikréine
K	Kallikréine
HMWK	Kininogène de haut poids moléculaire



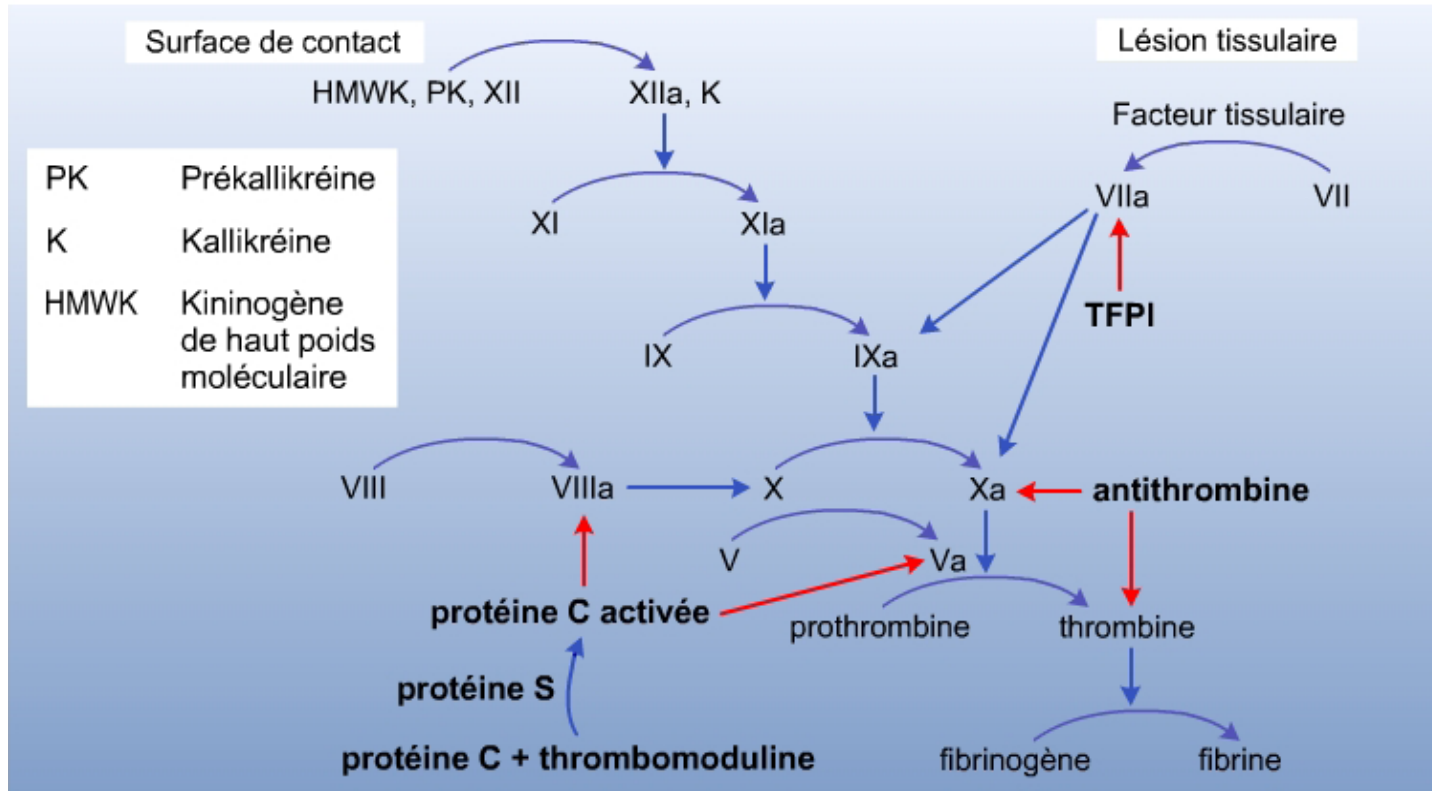


# FACTEUR XIII ET STABILISATION DE LA FIBRINE





# ANTICOAGULANTS NATURELS



Le TFPI ("Tissue Factor Pathway Inhibitor") est un inhibiteur efficace du complexe facteur VII - facteur tissulaire

L'antithrombine neutralise toutes les sérines protéases procoagulantes (thrombine, facteurs IXa, Xa et XIa)

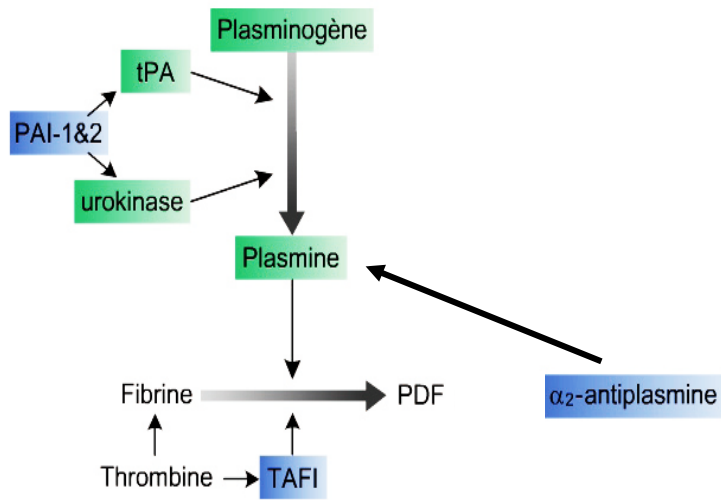
Le système protéine C - protéine S inhibe les facteurs Va et VIIIa

La protéine S agit aussi comme cofacteur du TPFPI

# HEMOSTASE TERTIAIRE

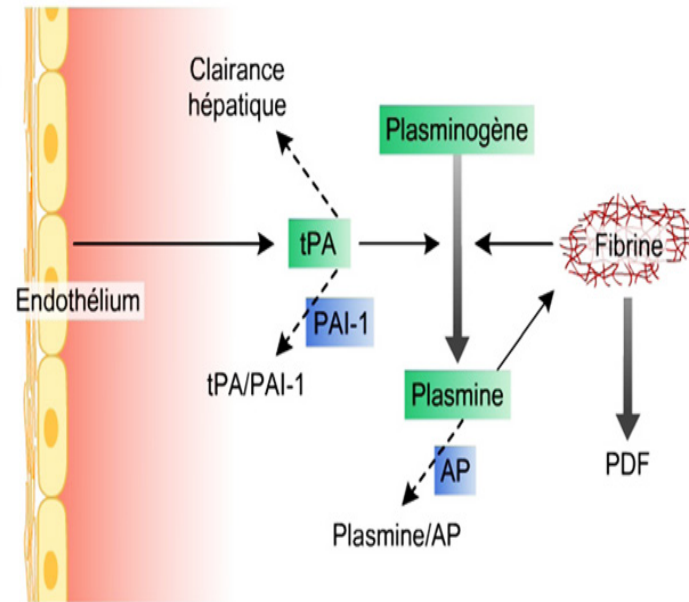
## FIBRINOLYSE

### Fibrinolyse intravasculaire



tPA: Activateur tissulaire du plasminogène  
 PAI: Inhibiteurs 1 et 2 des activateurs du plasminogène  
 PDF: Produits de Dégradation de la Fibrine  
 TAFI: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

Protéines pro-fibrinolytiques  
 Protéines anti-fibrinolytiques



PDF: Produits de Dégradation de la Fibrine  
 tPA: Activateur tissulaire du plasminogène  
 PAI-1: Inhibiteur 1 des activateurs du plasminogène  
 AP: α<sub>2</sub>-antiplasmine

Protéines pro-fibrinolytiques  
 Protéines anti-fibrinolytiques

# DIATHÈSE HÉMORRAGIQUE

## HEMOSTASE PRIMAIRE

**Résistance capillaire diminuée avec numération plaquettaire<sup>1</sup>, PFA-100<sup>TM 2</sup> (ou PFA-200<sup>TM 2</sup>) fonctions plaquettaires, tests de coagulation et de fibrinolyse dans les intervalles de référence**

## PURPURA VASCULAIRE

### NON INFLAMMATOIRE

Purpura sénile  
Syndrome d'Ehlers-Danlos (*anomalie du collagène*)  
Avitaminose A  
Traitement aux stéroïdes, maladie de Cushing  
Dermite chronique et pigmentaire (*dermite ocre*)  
Maladie de Rendu-Osler (*télangiectasies*)

### INFLAMMATOIRE (VASCULITE)

Médicaments (*Pénicilline, anti-inflammatoires non stéroïdiens*)  
Connectivite (*LED, PR, PAN*)  
Infection bactérienne  
Infection virale (*hépatite B, CMV, EBV, parvovirus*)  
Néoplasie lymphoïde  
Cancer  
Purpura rhumatoïde (*Henoch-Schönlein*)  
Cryoglobulinémie  
Hypergammaglobulinémie  
Idiopathique

LED : Lupus érythémateux disséminé  
PR : Polyarthrite rhumatoïde  
PAN : Périartérite noueuse  
EBV : Virus d'Epstein-Barr  
CMV : Cytomégalovirus

<sup>1</sup> Lors de vasculite, il est possible qu'une thrombopénie d'origine immune soit associée

<sup>2</sup> Remplacent le temps de saignement

# DIATHÈSE HÉMORRAGIQUE

## HEMOSTASE PRIMAIRE (2)

*Temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™) allongé<sup>1</sup>*

**Avec fonctions plaquettaires normales :**

Thrombopénie  
Thrombocytose secondaire

**Avec anomalie des fonctions plaquettaires et aPTT dans l'intervalle de référence :**

Thrombopathie :           acquise  
  héréditaire

Thrombocytose dans le cadre des néoplasies myéloprolifératives ([v. p. 119-135](#))

**Avec anomalie des fonctions plaquettaires et aPTT allongé :**

Maladie de von Willebrand ([v. p. 236-237](#))

<sup>1</sup>*Temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™)*

	Normal (secondes) <sup>1</sup>	Aspirine	von Willebrand	Glanzmann <sup>2</sup>	Bernard-Soulier <sup>2</sup>
Col / EPI <sup>3</sup>	84 – 160	↗	↗	↗	↗
Col / ADP <sup>4</sup>	68 – 121	normal	↗	↗	↗

<sup>1</sup> LCH-CHUV, 2015

<sup>2</sup> [v. p. 226](#)

<sup>3</sup> Col / EPI : Collagène / Epinéphrine

<sup>4</sup> Col / ADP : Collagène / Adénosine 5'-diphosphate

# THROMBOPATHIE ACQUISE

## MEDICAMENTS

<b>Aspirine</b>	Inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase
<b>Clopidogrel</b> ( <i>Plavix</i> ®)	Liaison irréversible de leur métabolite aux récepteurs de l'ADP de type P2Y <sub>12</sub> sur les plaquettes
<b>Prasugrel</b> ( <i>Efient</i> ®)	
<b>Ticagrelor</b> ( <i>Brilique</i> ®)	Antagoniste réversible des récepteurs de type P2Y <sub>12</sub> de l'ADP
<b>Abciximab</b> ( <i>ReoPro</i> ®)	Fragment Fab d'un anticorps chimérique humanisé dirigé contre les récepteurs de la glycoprotéine (GPIIb-IIIa)
<b>Eptifibatide</b> ( <i>Integrilin</i> ®)	Inhibition réversible des récepteurs GPIIb-IIIa
<b>Tirofiban</b> ( <i>Agrastat</i> ®)	

**INSUFFISANCE RENALE**

**PARAPROTEINEMIE**

**NEOPLASIE MYELOPROLIFERATIVE OU SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE**

# THROMBOPATHIE HEREDITAIRE

## THROMBASTHENIE (MALADIE DE GLANZMANN)

Hérédité autosomale récessive

Déficit en GP IIb-IIIa

Tests d'agrégation pathologiques à l'ADP, à l'adrénaline, au collagène et à l'acide arachidonique

Agrégation normale à la ristocétine (*phase primaire*)

Plaquettes dans l'intervalle de référence

Absence d'anomalie morphologique

## SYNDROME DU POOL VIDE (STORAGE POOL DISEASE)

Anomalie des granules denses (*déficit en ADP*)

Agrégation pathologique à l'ADP, à l'adrénaline, au collagène et fréquemment à l'acide arachidonique

Plaquettes dans l'intervalle de référence

Morphologie plaquettaire anormale en microscopie électronique

## SYNDROME DE BERNARD-SOULIER

Hérédité autosomale récessive (*rarement dominante*)

Déficit en GP Ib / IX / V

Absence d'agrégation aux concentrations élevées de ristocétine

Thrombopénie d'importance variable

Présence de plaquettes géantes

## SYNDROME DES PLAQUETTES GRISES

Anomalie des granules  $\alpha$

Agrégation plaquettaire habituellement anormale à l'ADP et au collagène

Thrombopénie d'importance variable

Plaquettes géantes, agranulaires, de couleur grise sur le frottis sanguin

Absence de granules  $\alpha$  normales et vacuolisation des plaquettes en microscopie électronique

# THROMBOPENIE

## DEFINITION

NUMERATION PLAQUETTAIRE < 150 G / L

## RISQUE HEMORRAGIQUE

*(En cas de fonctions plaquettaires normales)*

Faible si plaquettes comprises entre 50 et 150 G / L

Elevé si plaquettes < 20 G / L

## QUELQUES REGLES OU CONSEILS

Toute thrombopénie doit être contrôlée au frottis sanguin (*éliminer une pseudothrombopénie à l'EDTA*)

En cas de numération plaquettaire < 50 G / L, la mesure du temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™) ou d'un temps de saignement est inutile

La mesure du temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™) peut être perturbée lors d'anémie (Ht < 30-35%)

Si les fonctions plaquettaires sont conservées, le temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™) commence à s'allonger pour des valeurs plaquettaires < 100 G / L. Des plaquettes à 70 G / L et un temps d'occlusion normal ne permettent pas d'exclure un risque hémorragique accru lors d'un geste chirurgical

A valeurs plaquettaires égales, le risque hémorragique est plus important en cas de thrombopénie d'origine centrale que lors d'une thrombopénie périphérique

## THROMBOPENIE (2)

### DANS LE CADRE D'UNE BI- OU PANCYTOPENIE

**Hypersplénisme** (par ex. insuffisance hépatique sévère)

**Atteinte médullaire**

**Aplasia**

**Infiltration :** Néoplasie myéloïde ou lymphoïde, métastases ostéomédullaires de cancer

**Dysplasie :** Réversible (carence en vitamine B<sub>12</sub> et / ou en folates)  
Réfractaire (syndrome myélodysplasique)

**Fibrose**

**Diminution de la synthèse de la thrombopoïétine** (par ex. insuffisance hépatique sévère)

## THROMBOPENIE ISOLEE

	CENTRALE	PERIPHERIQUE
Mégacaryocytes	↘	Généralement ↗
Volume plaquettaire moyen (MPV <sup>1</sup> )	↘ <sup>2</sup>	↗
Etiologie	Thiazide (diurétique) Alcool	(v. p. 229-231)

<sup>1</sup> MPV : Mean Platelet Volume.  L'EDTA augmente la taille des plaquettes en fonction du temps entre le prélèvement et l'analyse

<sup>2</sup> Souvent augmenté dans les néoplasies myéloprolifératives et les syndromes myélodysplasiques



# THROMBOPENIE PERIPHERIQUE ISOLEE NON IMMUNOLOGIQUE

## ***PAR ANOMALIE DE DISTRIBUTION PLAQUETTAIRE***

Hypersplénisme

## ***PAR DESTRUCTION PLAQUETTAIRE***

Alcool

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Circulation extracorporelle

Purpura thrombotique thrombopénique (TTP<sup>1</sup>)

Syndrome hémolytique urémique (HUS<sup>2</sup>)

HELLP<sup>3</sup> syndrome (*10% des prééclampsies*)

Rejet de greffe rénale

Greffe allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques

<sup>1</sup> TTP : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

<sup>2</sup> HUS : Hemolytic Uremic Syndrome

<sup>3</sup> HELLP : Hemolysis, Elevated Liver function tests, Low Platelets

# THROMBOPENIE PERIPHERIQUE ISOLEE (2)

## IMMUNE

### PRIMAIRE

*Thrombopénie immune primaire (v. page suivante)*

### SECONDAIRE

*Par autoanticorps ou complexes immuns*

Médicaments : Quinine

Héparine : Thrombopénie induite par l'héparine (HIT<sup>1</sup>)

Type I : Thrombopénie précoce (< 24 h) et transitoire

Type II : 0,5-5% des patients traités par HNF<sup>2</sup>

Thrombopénie entre le 4<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour

Complications thrombotiques

Présence d'anticorps (IgG) anti-PF4<sup>3</sup>-héparine

Infection (*Helicobacter pylori*, hépatite C, HIV, CMV, varicelle, Herpes zoster, malaria)

Connectivite (LED<sup>4</sup>)

Syndrome d'Evans<sup>5</sup>

Syndrome des anticorps antiphospholipides

Déficit immunitaire commun variable

Néoplasie lymphoïde, cancer

Greffe de moelle / cellules souches allogéniques

*Par alloanticorps*

Thrombopénie néonatale

Purpura post-transfusionnel

<sup>1</sup> HIT : Heparin-Induced Thrombocytopenia

<sup>2</sup> HNF : Héparine Non Fractionnée

<sup>3</sup> PF4 : Platelet Factor 4

<sup>4</sup> Lupus érythémateux disséminé

<sup>5</sup> Anémie hémolytique et thrombopénie autoimmunes

# THROMBOPENIE IMMUNE PRIMAIRE (Primary ITP<sup>1</sup>)

Thrombopénie acquise (plaquettes < 100 G / L) isolée d'origine immune, sans association avec une autre maladie

Anticorps dirigés contre les plaquettes et les mégacaryocytes,  $\propto$  relative de la thrombopoïétine (TPO)

Diagnostic par exclusion de toute autre cause de thrombopénie

## Formes cliniques :

**Enfants :** Précédée souvent d'une infection virale  
Evolution généralement bénigne, rémission spontanée fréquente

**Adultes :** Thrombopénie persistante, souvent chronique ou récidivante  
Selon la durée :  
Nouvellement diagnostiquée :  $\leq$  3 mois  
Persistante : 3-12 mois  
Chronique : > 12 mois

Forme sévère en présence de saignements nécessitant un traitement

## Indications au myélogramme :

Age > 60 ans : Exclusion d'un syndrome myélodysplasique  
Age < 60 ans : Signes de néoplasie ou d'affection systémique  
Maladie réfractaire au traitement, rechute < 6 mois  
Avant splénectomie ou un autre traitement de 2ème ligne

<b>Traitement :</b>	<b>Saignements mineurs</b>	Prednisone 1-2 mg / kg / j per os, Dexaméthasone 40 mg / j per os pdt 4 j
	<b>Saignements majeurs</b>	Prednisone per os ou Méthylprednisolone 125-1'000 mg IV, j 1-5 Immunoglobulines IV 0,4 g / kg / j, j 1-5 ou 1 g / kg / j, j 1-2 Eventuellement transfusions plaquettaires
	<b>Forme réfractaire</b>	Splénectomie Rituximab, agonistes du récepteur de la TPO ( <i>Romiplostim, Eltrombopag</i> ) Azathioprine, Micophénolate mofétil, Danazol, Cyclosporine A Cyclophosphamide, Alemtuzumab ( <i>anti-CD52 humanisé</i> ), chimiothérapie combinée, Etanercept ( <i>inhibiteur du TNF-<math>\alpha</math></i> ), greffe allogénique

<sup>1</sup> ITP : Immune Thrombocytopenia

# INVESTIGATION D'UNE THROMBOPENIE

**Formule sanguine complète**

**Examen du frottis sanguin**

**Pseudothrombopénie ?**

**Fragmentation érythrocytaire (*schizocytes*) ?**

**Signes toxiques des neutrophiles ?**

**Lymphocytes stimulés ?**

**Lymphocytose absolue ?**

**Erythroblastomyélémie ?**

**Parasites ?**

**Grande crase avec recherche d'une activation de la coagulation (CIVD)**

**Myélogramme (*cytologie et histologie*)**

**Test de Coombs direct**

**Sérologie virale (*HIV, HCV, EBV, CMV*)**

**Sérologie lupique**

**Tests thyroïdiens**

**Recherche d'*Helicobacter pylori* (*à envisager dans les ITP<sup>1</sup> primaires réfractaires ou en récurrence*)**

**Anticorps anti-HLA**

***Anticorps antiplaquettaires*** (*leur recherche nécessite un taux plaquettaire sanguin résiduel rarement rencontré au moment du bilan diagnostique*)

<sup>1</sup> ITP : Immune ThrombocytoPenia (Thrombopénie immune primaire)

# DIATHÈSE HÉMORRAGIQUE

## HEMOSTASE SECONDAIRE (COAGULATION)

### ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES

Hémophilies (facteurs VIII, IX), maladie de von Willebrand (*v. p. 234-237*)

Déficits en fibrinogène, en facteurs II, V, VII, X, XI, XIII

### ANOMALIES ACQUISES

Insuffisance hépatocellulaire (*déficits en fibrinogène, en facteurs II, V, VII, X*)

Hypovitaminose K (*déficits en facteurs II, VII, IX, X*)

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Infections bactériennes et parasitaires

Cancers (*poumon, pancréas, prostate*)

Leucémie aiguë, en particulier leucémie aiguë promyélocytaire t(15;17)(q24;q21)

Complications obstétricales

Embolie de liquide amniotique

Rétention placentaire

Eclampsie

Avortement septique

Chirurgie lourde

Brûlures étendues

Accidents transfusionnels

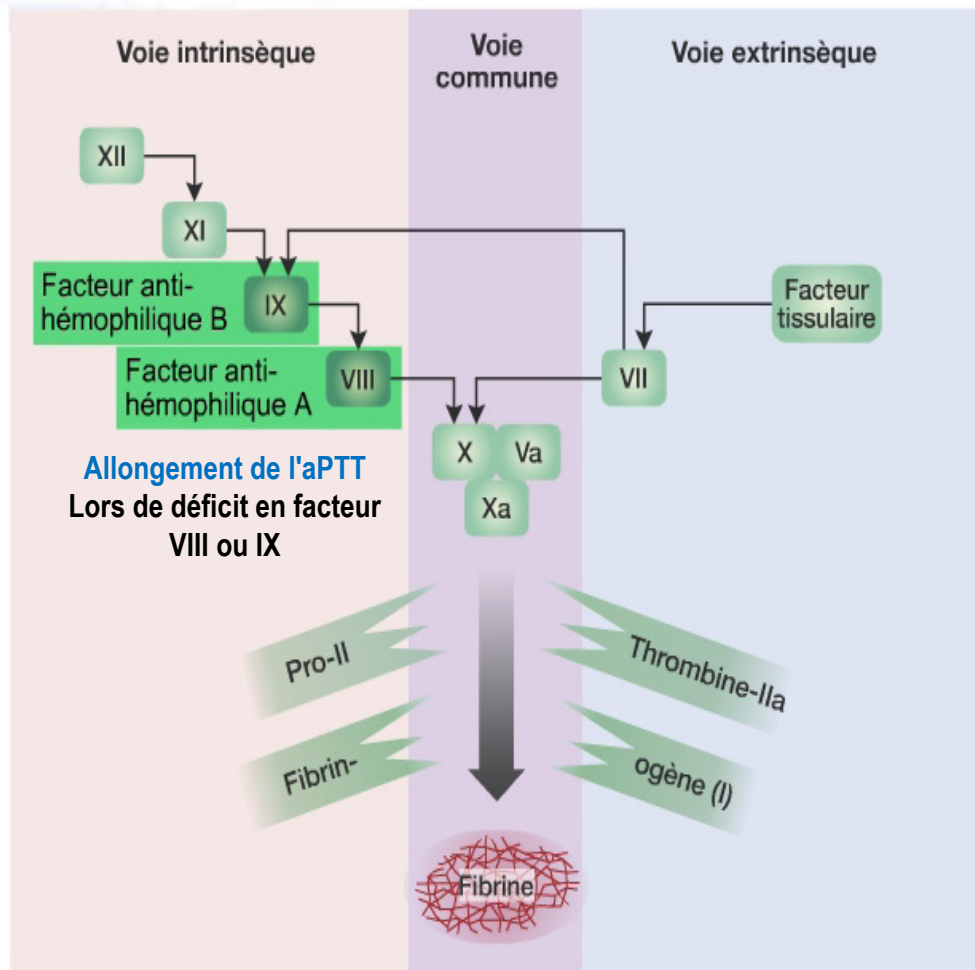
Malformations vasculaires (*syndrome de Kasabach-Merritt*)

Inhibiteurs de la coagulation (*anticoagulants circulants*)

Alloanticorps dirigés contre le facteur VIII (*5-10% des hémophiles*)

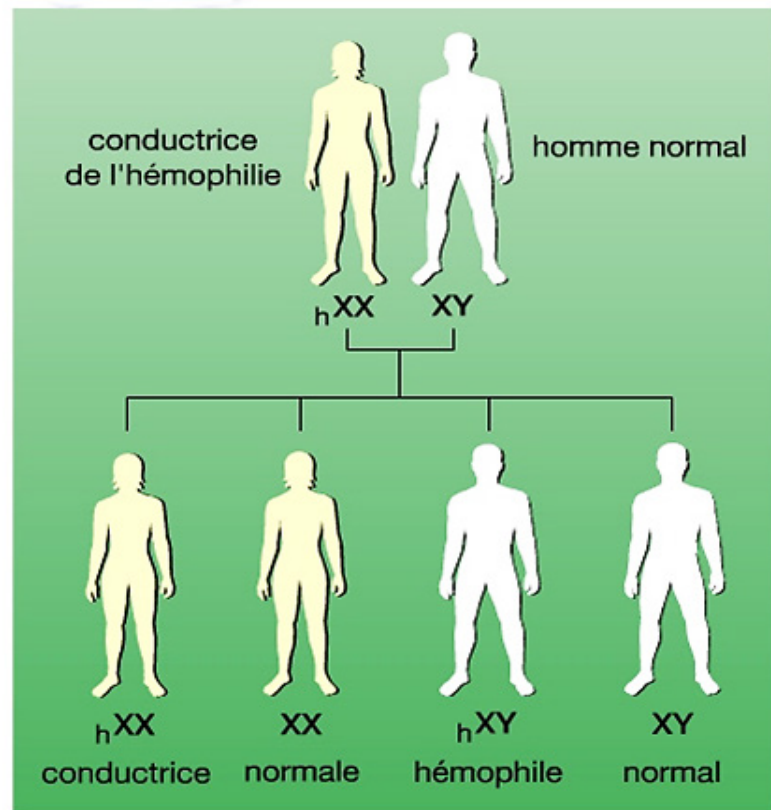
Autoanticorps anti-VIII (*hémophilie A acquise*) : **grossesse, postpartum, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, cancer, médicaments**

# HEMOPHILIE



**Transmission récessive liée à l'X**  
**Absence de contexte familial chez 30% des hémophiles : mutation de novo**

Descendance d'un couple formé d'une femme porteuse (conductrice) et d'un homme normal :  
**50% de garçons hémophiles**  
**50% de filles conductrices**



$hX$  = chromosome X porteur de l'hémophilie

# HEMOPHILIE (2)

## FREQUENCE

Hémophilie A : 1 / 10'000, 5 fois plus fréquente que l'hémophilie B

HEMOPHILIE	TAUX DE FACTEUR (%)	DIATHESE HEMORRAGIQUE
Légère <sup>1</sup>	5 – 40	Intervention chirurgicale Extraction dentaire Traumatisme grave
Modérée	1 – 5	Traumatisme léger ( <i>pratique d'un sport, par ex.</i> )
Sévère <sup>2</sup>	< 1%	Plusieurs hémorragies / mois Souvent saignements spontanés Hémarthrose(s) fréquente(s)

<sup>1</sup> Les femmes conductrices ont parfois les symptômes d'une hémophilie légère

<sup>2</sup> Les femmes ne sont gravement affectées que si le père est hémophile et la mère conductrice

## TRAITEMENT

Antalgie : paracétamol, tramadol, codéine, opiacés



Aspirine et anti-inflammatoires  
non stéroïdiens contre-indiqués,  
sauf Célécoxib

Concentrés de facteurs ou facteurs recombinants; Desmopressine (DDAVP) dans les formes légères

Facteur VIII : ½ vie de "distribution" 4 heures, ½ vie plasmatique 12 heures

Facteur IX : ½ vie de "distribution" 2 heures, ½ vie plasmatique 24 heures

Chirurgie orthopédique : hémarthrose(s)

En présence d'inhibiteurs : VIIa recombinant (*NovoSeven*®), "Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity" (*FEIBA NF*®)

# MALADIE DE VON WILLEBRAND

**Anomalie quantitative ou qualitative du facteur de von Willebrand (FvW)**

**La plus commune des maladies hémorragiques constitutionnelles** (*touche environ 1% de la population*)

**Transmission autosomale dominante ou récessive**

**Environ 1% des patients sont symptomatiques**

**6 variétés cliniques, le type 1 étant de loin le plus fréquent** (*75% des cas*), v. p. suivante

**Saignements cutanéomuqueux** (*épistaxis, ménorragies*)

**Signes biologiques :** PFA-100<sup>TM1</sup> ou PFA-200<sup>TM1</sup> allongé, Temps de Prothrombine (*TP, Quick*) normal, aPTT allongé, ↘ facteur VIII, ↘ facteur de von Willebrand (*antigène et activité*)

**Forme acquise occasionnelle** (*associée à des néoplasies lymphoïdes, plasmocytaires, myéloprolifératives, etc.*)

<sup>1</sup> Remplacent le temps de saignement



# MALADIE DE VON WILLEBRAND (2)

## CLASSIFICATION

TYPE	TRANSMISSION	ACTIVITÉ DU FvW	RIPA <sup>1</sup>	MULTIMÈRES FvW
TYPE 1 (↘ quantitative)	AD <sup>2</sup>	↘ ± sévère	↘	↘ uniforme / toutes tailles présentes
TYPE 2 (anomalie qualitative)				
2A	AD <sup>2</sup> év. AR <sup>3</sup>	↘	↘	↘ grands multimères
2B	AD <sup>2</sup>	↘	↗ <sup>4</sup>	↘ grands multimères
2M	AD <sup>2</sup> év. AR <sup>3</sup>	↘	↘	↘ uniforme / toutes tailles présentes
2N	AR <sup>3</sup>	↔	↔	↔
TYPE 3 (sévère)	AR <sup>3</sup>	↘↘ - Ø	↘↘ - Ø	non détectables

<sup>1</sup> RIPA : Ristocetin-Induced Platelet Aggregation

<sup>2</sup> AD : Autosomale Dominante

<sup>3</sup> AR : Autosomale Récessive

<sup>4</sup> A des concentrations de Ristocétine inférieures à 0,6 mg/mL

Adapté d'après : *The National Heart, Lung and Blood Institute. The Diagnosis, Evaluation and Management of Von Willebrand Disease, Bethesda, MD; National Institutes of Health Publication 2007, 08-5832.*

## TRAITEMENT

**Desmopressine** (DDAVP = 1-Deamino-8-D-Arginine VasoPressine : Octostim<sup>®</sup>, éventuellement Minirine<sup>®</sup>), IV, SC ou intranasale  
Augmente la sécrétion du facteur de von Willebrand et du facteur VIII. En principe dans le cadre d'un Type 1 seulement

**Concentrés de Facteur VIII et de facteur de von Willebrand** (p.ex. Haemate<sup>®</sup> P, Wilate<sup>®</sup>), concentré de facteur de von Willebrand (Willfact<sup>®</sup>)

**Antifibrinolytiques** : acide tranexamique (Cyklokapron<sup>®</sup>)

**Préparations topiques**



Les préparations de facteur VIII recombinant ne contiennent pas de facteur de von Willebrand

## TEST AU DDAVP

Permet, en phase asymptomatique, d'évaluer la réponse biologique après administration de Desmopressine

Lors de réponse favorable, la Desmopressine sera administrée à titre prophylactique avant une intervention chirurgicale ou une extraction dentaire

# MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

**TRIADE DE VIRCHOW** : Stase + lésions vasculaires + hypercoagulabilité sanguine

## PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE

### Thrombose artérielle

Hypertension artérielle  
Hyperlipidémie, diabète  
Tabagisme

### Thrombose veineuse

**Stase** (*alitement, immobilisation d'un membre inférieur, déshydratation, ↗ viscosité plasmatique, status variqueux*)

**Chirurgie** (*en particulier de la hanche et de l'abdomen*)

**Traumatisme**

**Grossesse et post-partum**

**Oestrogènes, contraception orale**

**Cancer**

**Maladie de Behçet**

**Anomalies constitutionnelles de la coagulation (*Thrombophilie*)**

(*cf. tableau*)

### Thrombose artérielle ou veineuse

Néoplasie myéloproliférative

Thrombopénie induite par l'héparine (HIT)

Hyperhomocystéinémie

Syndrome des anticorps antiphospholipides : SAAP (*v. p. 247-248*)

**Paradoxe d'un TP ou d'un aPTT allongé dans le cadre de thromboses veineuses ou artérielles, de pertes fœtales récurrentes ou d'autres pathologies de la grossesse**

**Parfois dans le contexte de pathologies systémiques telles que lupus érythémateux ("*anticoagulant de type lupique*"), infections, néoplasies, médicaments**

THROMBOPHILIE									
PREVALENCE ET AUGMENTATION DU RISQUE RELATIF DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)									
	Mutation F5 R506Q Facteur V Leiden <sup>1</sup>	Mutation F2 G20210A Prothrombine	Anticoagulant lupique	Anticorps anticardiolipine	Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	Déficit en antithrombine	Déficit en protéine C	Déficit en protéine S	Hyperhomocystéinémie
	Anticorps antiphospholipides								
Prévalence population générale	3 - 7 %	0,7 - 4 %	1 - 8 %	5 %	3,4 %	0,02 %	0,2 %	0,03 - 0,13 %	5 - 10 %
Risque relatif de 1 <sup>er</sup> événement	5 - 7	2 - 3	3 - 10	0,7	2,4	15 - 20	15 - 20	15 - 20	1,5 - 2,5
Risque relatif de récurrence	1,4	1,4	2 - 6	1 - 6	-	1,9 - 2,6	1,4 - 1,8	1 - 1,4	2,5

<sup>1</sup> Porteurs(-euses) hétérozygotes

D'après Abetel G., Angellilo-Scherrer A., Rev Med Suisse 2014; 10 : 1028-1033.

# MALADIE THROMBOEMBOLIQUE (2)

## TESTS DIAGNOSTIQUES DE THROMBOPHILIE

**Tests de base : TP, aPTT, FSC (Formule Sanguine Complète)**

Facteurs de risque	Tests de dépistage	Tests de confirmation	Pas de test dans les conditions suivantes :
<b>Déficit en antithrombine</b>	Activité de l'antithrombine	Antithrombine antigénique	HNF <sup>1</sup> , HBPM <sup>2</sup> , insuffisance hépatique, CIVD <sup>3</sup> , syndrome néphrotique
<b>Déficit en protéine C</b>	Activité de la protéine C	Protéine C antigénique et chromogénique	AVK <sup>4</sup> , carence en vitamine K, insuffisance hépatique, CIVD <sup>3</sup>
<b>Déficit en protéine S</b>	Protéine S libre	Protéine S totale et coagulante	AVK <sup>4</sup> , carence en vitamine K, insuffisance hépatique, CIVD <sup>3</sup> , grossesse, contraception orale, substitution hormonale
<b>Facteur V Leiden</b>	Résistance à la protéine C activée (RAPC)	Facteur V Leiden (PCR)	
<b>Mutation prothrombine</b>	Recherche par PCR de la mutation de la prothrombine		
<b>Anticoagulant lupique</b>	PTT-LA <sup>5</sup> et dRVVT <sup>6</sup> Diagnostic si un des 2 tests positif		Anticoagulation : Héparine affecte le PTT-LA <sup>5</sup> et les AVK <sup>4</sup> prolongent le dRVVT <sup>6</sup> ≤ 12 semaines post événement thromboembolique aigu
<b>Anticorps anticardiolipines</b>	ELISA pour les isotypes IgG et IgM		< 12 semaines post événement thromboembolique aigu
<b>Anticorps anti-β<sub>2</sub>-glycoprotéine I</b>	ELISA pour les isotypes IgG et IgM		< 12 semaines post événement thromboembolique aigu
<b>Hyperhomocystéinémie</b>	Dosage homocystéine à jeun		

<sup>1</sup> HNF : Héparine Non Fractionnée

<sup>4</sup> AVK : Anti-Vitamine K

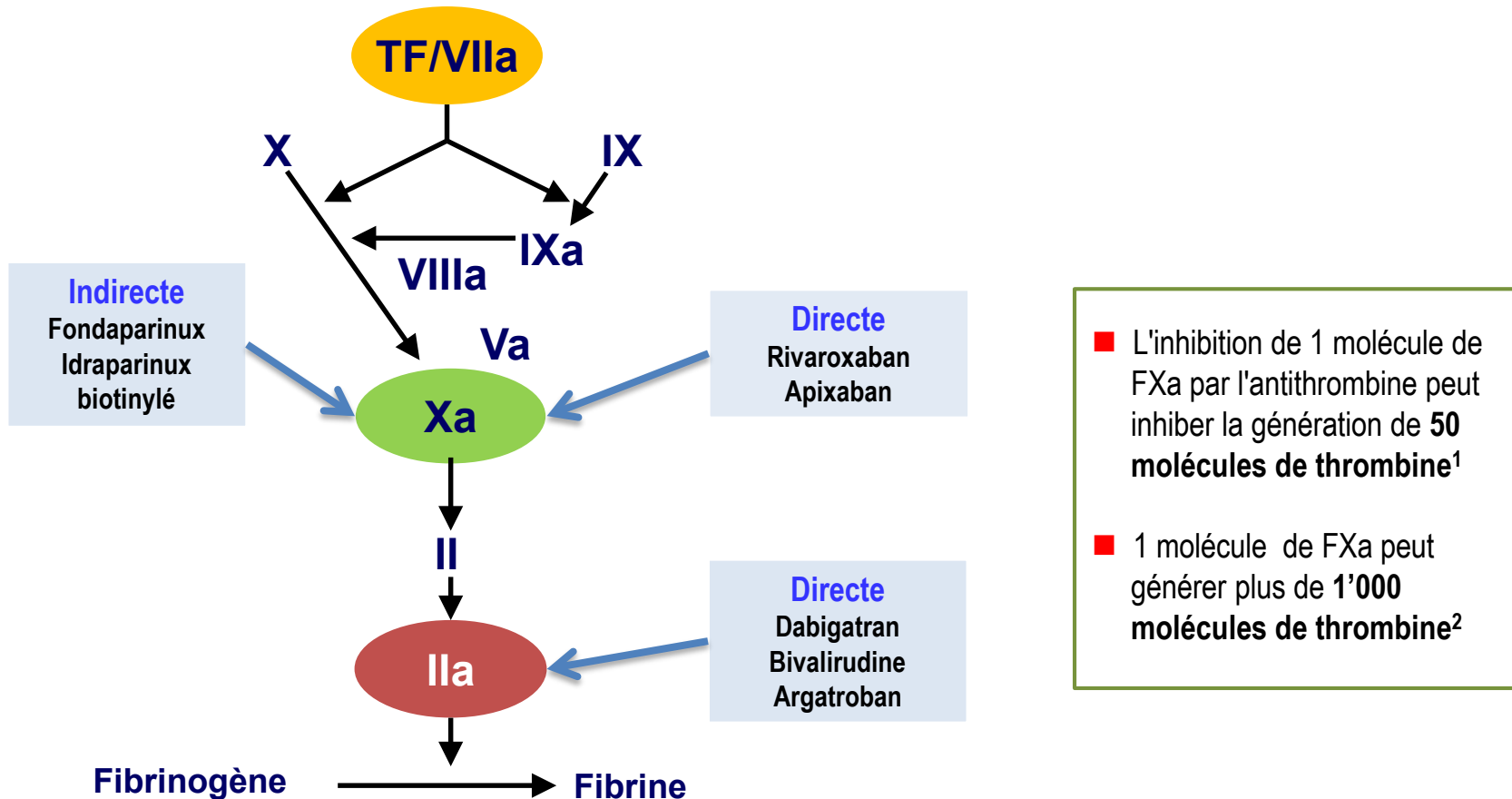
<sup>2</sup> HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

<sup>5</sup> PTT-LA : PTT-Lupus sensible

<sup>3</sup> CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

<sup>6</sup> dRVVT : Temps de Russel dilué

# CIBLES DES ANTICOAGULANTS



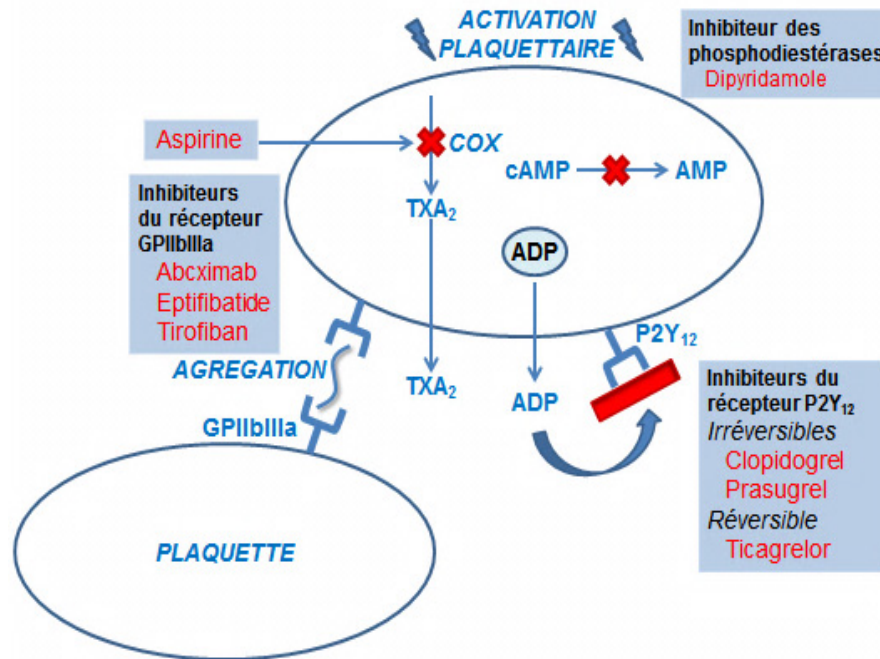
- L'inhibition de 1 molécule de FXa par l'antithrombine peut inhiber la génération de **50 molécules de thrombine<sup>1</sup>**
- 1 molécule de FXa peut générer plus de **1'000 molécules de thrombine<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Wessler S. & Yan E.T. : On the antithrombotic action of heparin. *Thromb Diath Haemorrh* 1974; 32 : 71-78.

<sup>2</sup> Mann K.G. et al. : What is all that thrombin for ? *J Thromb Haemost* 2003; 1 : 1504-1514.

# MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

## TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE



L'**aspirine** bloque la synthèse de la thromboxane A<sub>2</sub> en acétylant de manière irréversible les cyclooxygénases (COX)

Le **clopidogrel** (Plavix®) et le **prasugrel** (Efient®) inhibent de manière irréversible le récepteur P2Y<sub>12</sub> de l'ADP

Le **ticagrelor** (Brilique®) antagonise de manière réversible le récepteur P2Y<sub>12</sub> de l'ADP

Le **dipyridamole** augmente l'AMP cyclique des plaquettes par inhibition de phosphodiésterases  
(Asasantine® : dipyridamole + aspirine)

L'**abciximab** (ReoPro®) est un antagoniste du récepteur GP IIb/IIIa

L'**eptifibatide** (Integrilin®) et le **tirofiban** (Agrastat®) inhibent de manière réversible le récepteur GP IIb-IIIa

# MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

## TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE (2)

### HEPARINES, INHIBITEURS DE LA THROMBINE ET DU FACTEUR Xa

<b>Héparines</b> <b>Non fractionnées</b> : <i>Liquémine</i> <sup>®</sup> , <i>Calciparine</i> <sup>®</sup>	<b>Fixation et activation de l'AT<sup>1</sup>, inhibition des facteurs Xa et IIa, inhibition des plaquettes, interaction avec l'endothélium</b>
<b>De bas poids moléculaire</b> : <i>Nadroparine</i> ( <i>Fraxiparine</i> <sup>®</sup> ou <i>Fraxiforte</i> <sup>®</sup> ), <i>Daltéparine</i> ( <i>Fragmine</i> <sup>®</sup> ), <i>Enoxoparine</i> ( <i>Clexane</i> <sup>®</sup> ) <i>Certoparine</i> ( <i>Sandoparine</i> <sup>®</sup> )	<b>Fixation et activation de l'AT<sup>1</sup>, inhibition du facteur Xa, très faible inhibition du facteur IIa, absence d'inhibition des plaquettes, peu d'interaction avec l'endothélium</b>
<b>Danaparoïde sodique</b> : <i>Orgaran</i> <sup>®</sup>	<b>Haute affinité pour l'AT<sup>1</sup>, activité anti-Xa, pas d'effet sur les plaquettes</b>
<b>Pentasaccharide</b> : <i>Fondaparinux</i> ( <i>Arixtra</i> <sup>®</sup> )	<b>Fixation et activation de l'AT, activité anti-Xa</b>
<b>Analogues de l'hirudine</b> : <i>Bivalirudine</i> ( <i>Angiox</i> <sup>®</sup> )	<b>Inhibition directe de la thrombine</b>
<i>Argatroban</i> ( <i>Argatra</i> <sup>®</sup> ) <i>Dabigatran</i> ( <i>Pradaxa</i> <sup>®</sup> )	
<i>Rivaroxaban</i> ( <i>Xarelto</i> <sup>®</sup> ) <i>Apixaban</i> ( <i>Eliquis</i> <sup>®</sup> )	<b>Inhibition directe du facteur Xa</b>

# MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

## TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE (3)

### ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

#### Agents thérapeutiques

Acénocoumarol (*Sintrom*®)

(½ vie : 8-11 heures)

Phenprocoumone (*Marcoumar*®)

(½ vie : 32-46 heures)

Inhibition de la  $\gamma$ -carboxylation des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X)

Surveillance biologique des traitements aux antivitamines K (INR : International Normalized Ratio)

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{TP patient [secondes]}}{\text{TP témoin [secondes]}} \right)^{\text{ISI}}$$

(ISI = International Sensitivity Index : indice de sensibilité du réactif utilisé par rapport au réactif international de référence)

#### Zones thérapeutiques

	Limite inférieure	Valeur cible	Limite supérieure
Prévention primaire et secondaire de la maladie thromboembolique veineuse	2	2,5	3,0
Certaines valves cardiaques prothétiques mécaniques <sup>1</sup>	2,5	3,0	3,5

**FIBRINOLYTIQUES** Activateur tissulaire du plasminogène, t-PA (*Actilyse*®), Streptokinase (*Streptase*®), Urokinase (*Urokinase HS medac*®)

<sup>1</sup> Pour en savoir plus, Whitlock R.P. et al. : Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest 2012; 141 : e576S-600S.

# MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)

## PRINCIPES D'ANTICOAGULATION

### INITIAL (à choix, sous certaines réserves)

HEPARINE NON FRACTIONNEE <sup>1,2</sup>	HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE <sup>2</sup>	FONDAPARINUX (Arixtra®)	RIVAROXABAN (Xarelto®)	APIXABAN (Eliquis®)
<p>Bolus IV 80 UI / kg (2'500-5'000 UI) puis 400-600 UI / kg / 24 h (25'000-40'000 UI) en perfusion continue IV</p> <p>A privilégier lors d'insuffisance rénale sévère</p>	<p>Par ex. : Enoxaparine = Clexane® : 2 mg / kg / 24 h en 2 inj. SC</p> <p>Personnes âgées, si poids &lt; 50 kg ou &gt; 100 kg : dosage de l'activité plasmatique anti-Xa après la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> dose, 3-5 h après inj. SC</p> <p>Prudence si clairance créatinine &lt; 30 mL / min</p>	<p>7,5 mg SC / j (5 mg si poids &lt; 50 kg, 10 mg si poids &gt; 100 kg)</p> <p>Contre-indication : clairance de la créatinine &lt; 30 mL / min</p> <p>Pas de contrôle des plaquettes</p>	<p>Traitement de la TVP et de l'EP : 15 mg PO 2x / j pendant 3 semaines (Le schéma posologique doit impérativement être respecté !)</p> <p>Après 3 semaines réduction de la dose à 20 mg PO / j (traitement d'entretien)</p> <p>Pas de relais par AVK nécessaire</p> <p>Prévention d'une récurrence de TVP ou d'EP : 20 mg PO / j</p>	<p>10 mg PO 2x / jour pendant 7 jours puis 5 mg PO 2x / jour</p> <p>Prévention de la récurrence de la MTEV : 2,5 mg PO 2x / jour</p>

### SUITE DE TRAITEMENT

RELAIS PRECOCE AUX ANTI-VITAMINE K (Acénocoumarol : Sintrom®)	DABIGATRAN (Pradaxa®) Inhibiteur de la thrombine
<p>3 mg / j per os dès le jour de l'admission ou le lendemain (2 mg / j si âge &gt; 70 ans, poids &lt; 50 kg ou TP initial &lt; 85%)</p> <p>Contrôler l'INR après les 2 doses initiales</p> <p>Si INR &gt; 1,8 : ↘ dose du 3<sup>e</sup> j</p> <p>Si INR compris entre 1,2 et 1,8 : même dose le 3<sup>e</sup> j</p> <p>Si INR &lt; 1,2 : ↗ légère de la dose du 3<sup>e</sup> j</p> <p>But à atteindre : permettre l'arrêt de l'anticoagulation initiale (SC ou IV) à &lt; 5 j et lorsque 2 INR consécutifs à 24 h d'intervalle &gt; 2,0</p>	<p>Après un traitement initial de 5 jours au moins (Héparine ou Fondaparinux) : 2 x 150 mg PO / jour</p> <p>Prévention de la récurrence de la MTEV : 2 x 150 mg PO / j</p> <p><sup>1</sup> Le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) doit être 1,5-2,5 fois supérieur à la valeur initiale La dose quotidienne d'héparine est adaptée en conséquence</p> <p><sup>2</sup> L'administration d'héparine doit être la plus courte possible (risque ↗ de thrombopénie à l'héparine lors de traitement prolongé). Surveillance du compte plaquettaire : Si le risque de HIT est &gt;1%, tous les 2-3 jours du jour 4 au jour 14 (ou à l'arrêt de l'héparine si avant j 14)</p> <p>Pas de compte plaquettaire si le risque de HIT est &lt;1%</p> <p>En cas d'exposition préalable à l'héparine / HBPM : compte plaquettaire de base, puis 24 h plus tard si possible</p>



# MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)

## PRINCIPES D'ANTICOAGULATION (2)

### DUREE DE L'ANTICOAGULATION

	ANTI-VITAMINE K	ANTI-F Xa / ANTI-THROMBINE
Thrombose veineuse profonde (TVP) postopératoire jambière stricte, risque hémorragique important	6 semaines	3 mois
Thrombose veineuse profonde proximale / Embolie pulmonaire (EP) secondaire	3 mois	3 mois
Thrombose veineuse profonde / Embolie pulmonaire (EP) idiopathique	6-12 mois (ou plus si facteur de risque permanent sans risque hémorragique accru)	6 mois (réévaluation du risque par rapport au bénéfice à ce moment)
Thrombose veineuse profonde / Embolie pulmonaire récidivante	Au long cours	

### INDICATIONS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS



Antidotes en investigation

INDICATION	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)
<b>PREVENTION DE LA MTEV<sup>2</sup></b>	Prévention des TVP <sup>1</sup> : • Interventions orthopédiques majeures des extrémités inférieures (prothèse de la hanche ou du genou)	Prévention de la MTEV <sup>2</sup> chez les patients adultes : • Après opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou	pas d'indication
<b>TRAITEMENT ET PREVENTION DE LA RECIDIVE DE LA MTEV<sup>2</sup></b>	Traitement de la TVP <sup>1</sup> et des embolies pulmonaires Prévention d'une récurrence de TVP et d'embolie pulmonaire	Traitement de la TVP <sup>1</sup> et des embolies pulmonaires Prévention d'une récurrence de TVP et d'embolie pulmonaire	Traitement de la TVP <sup>1</sup> et des embolies pulmonaires Prévention d'une récurrence de TVP et d'embolie pulmonaire
<b>PREVENTION DES AVC<sup>3</sup> EN CAS DE FA<sup>7</sup> NON VALVULAIRE</b>	Prévention de l'AVC <sup>3</sup> et de l'ES <sup>5</sup> en présence d'une FA <sup>7</sup>	Prévention de l'AVC <sup>3</sup> et de l'ES <sup>5</sup> en présence d'une FA <sup>7</sup>	Prévention de l'AVC <sup>3</sup> et de l'ES <sup>5</sup> chez les patients présentant une FA <sup>7</sup> non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : • Antécédent d'AVC <sup>3</sup> , d'AIT <sup>4</sup> ou d'ES <sup>5</sup> • FEVG <sup>6</sup> < 40% • Insuffisance cardiaque symptomatique, ≥ classe II NYHA <sup>8</sup> • Age ≥ 75 ans • Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou HTA

<sup>1</sup> TVP : Thrombose Veineuse Profonde; <sup>2</sup> MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse; <sup>3</sup> AVC : Accident Vasculaire Cérébral;

<sup>4</sup> AIT : Accident Ischémique Transitoire; <sup>5</sup> ES : Embolisation Systémique; <sup>6</sup> FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche;

<sup>7</sup> FA : Fibrillation Auriculaire; <sup>8</sup> NYHA : New York Heart Association

# EFFETS DES ANTICOAGULANTS SUR LES TESTS DE COAGULATION

ANTICOAGULANT	CIBLE	aPTT	TP <sup>2</sup>	INR	TT	FIBRINOGENE	D-DIMERES	ANTI- Xa	ANTI-IIa
<b>Antagonistes de la Vitamine K</b>	II, VII, IX, X, protéine C et S	↗	↘	↗	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Héparine non fractionnée</b>	IIa et Xa (AT-dépendant)	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↗	↗
<b>Héparine de bas poids moléculaire</b>	Xa (AT-dépendant)	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↗	↔
<b>Dabigatran (Pradaxa®)</b>	IIa <sup>1</sup>	↗	↘	↗	↗	↔	↔	↔	↗
<b>Rivaroxaban (Xarelto®)</b>	Xa <sup>1</sup>	↗	↘	↗	↔	↔	↔	↗	↔
<b>Apixaban (Eliquis®)</b>	Xa <sup>1</sup>	↗	↘	↗	↔	↔	↔	↗	↔

AT = antithrombine. Les facteurs de coagulation sont indiqués par les chiffres romains. Le suffixe "a" signifie "activé"

<sup>1</sup> Forme libre et liée

<sup>2</sup> TP (Quick) exprimé en %

*D'après Gavillet M., Angelillo-Scherrer A. Quantification of the anticoagulatory effect of novel anticoagulants and management of emergencies. Cardiovascular Medicine 2012; 15 : 170-179.*

# SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

## CRITERES DIAGNOSTIQUES

### CRITERES CLINIQUES

THROMBOSE VASCULAIRE	PATHOLOGIE DE LA GROSSESSE
<p>≥ 1 épisode(s) de thrombose (artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe)</p>	<p>≥ 1 mort(s) foetale(s) à la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation au moins</p> <p>≥ 1 naissance(s) prématurée(s) avant la 34<sup>ème</sup> semaine de gestation à cause d'une éclampsie, pré-éclampsie ou d'une insuffisance placentaire</p> <p>≥ 3 pertes (pré-)embryonnaires consécutives : avant la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation</p>

### CRITERES BIOLOGIQUES

Anticoagulant lupique présent à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle

Anticorps anticardiolipine (IgG et / ou IgM) présents à un titre moyen ou élevé<sup>1</sup> à ≥ 1 occasion, à 12 semaines d'intervalle

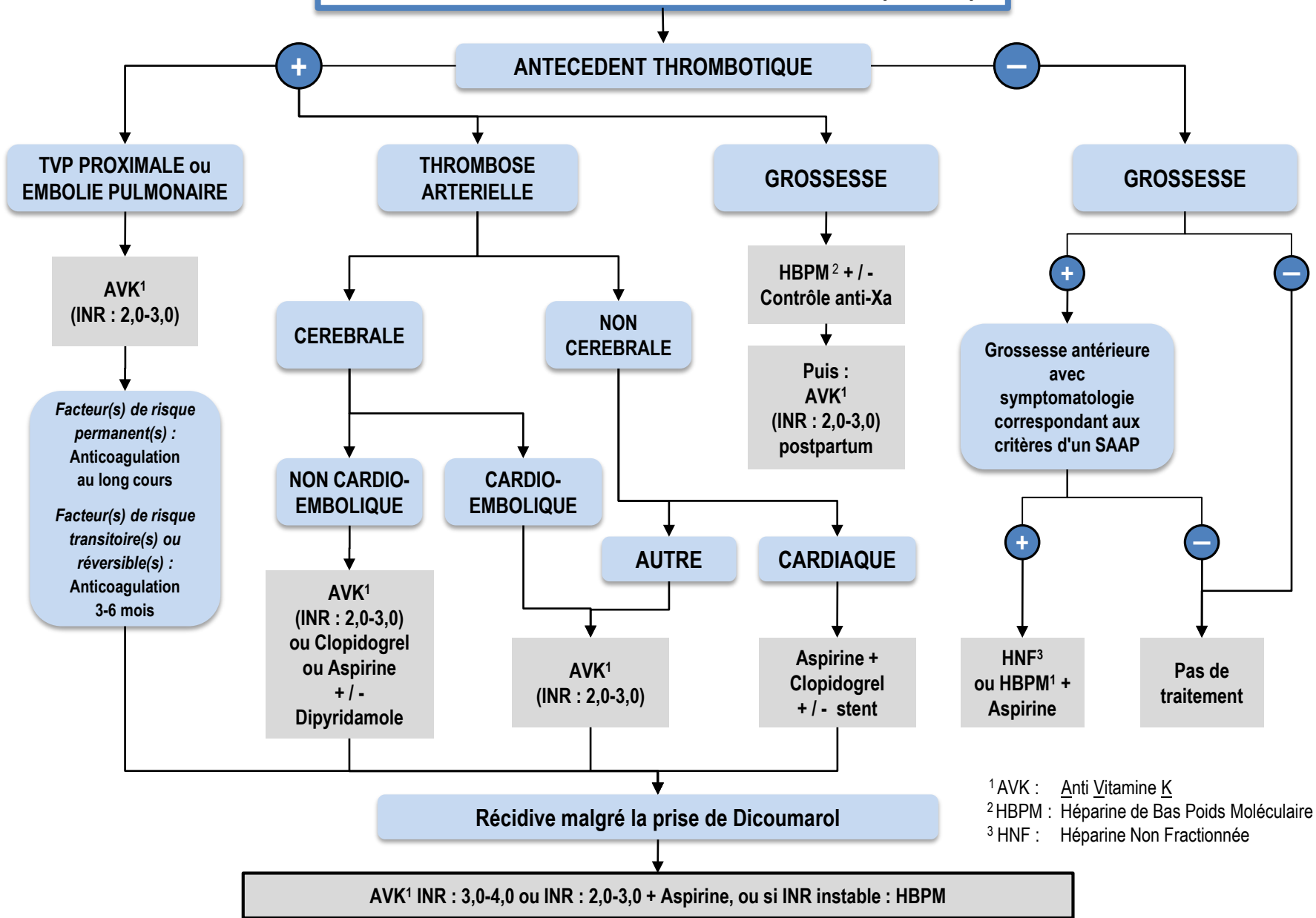
Anticorps anti-β<sub>2</sub>-glycoprotéine I présents à un titre moyen ou élevé<sup>1</sup> à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle

**DIAGNOSTIC : au moins 1 critère clinique + 1 critère biologique**

*D'après Abetel G, Angellilo-Scherrer A., Rev Med Suisse, 2014; 10 : 1028-1033.*

<sup>1</sup> Titre > 40 ou au-dessus du 99<sup>ème</sup> percentile

# ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAAP)

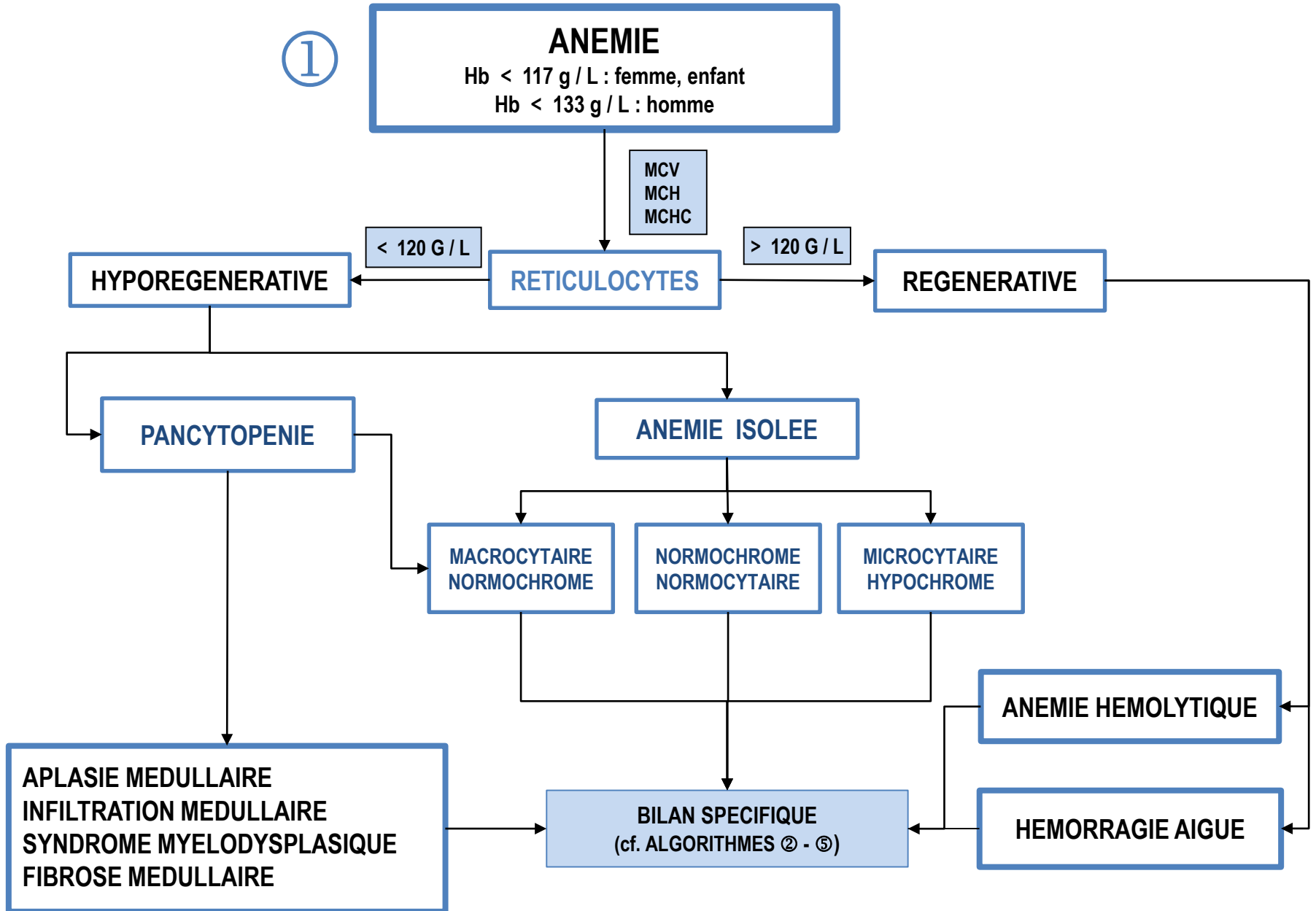


<sup>1</sup> AVK : Anti Vitamine K  
<sup>2</sup> HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
<sup>3</sup> HNF : Héparine Non Fractionnée

*Quatrième partie*

# ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES

①



②

# ANEMIE NORMOCYTAIRE NORMOCHROME HYPOREGENERATIVE

Leucocytes  
Plaquettes  
Morphologie érythrocytaire

ANEMIE ISOLEE

PANCYTOPENIE

HEMODILUTION

RETENTION HYDRIQUE  
GROSSESSE  
SPLENOMEGALIE  
PARAPROTEINE

Moelle osseuse

APLASIE MEDULLAIRE  
INFILTRATION MEDULLAIRE  
FIBROSE MEDULLAIRE

Splénomégalie

HYPERSPLENISME

CRP  
Créatinine  
Tests thyroïdiens

SYNDROME  
INFLAMMATOIRE

INSUFFISANCE RENALE

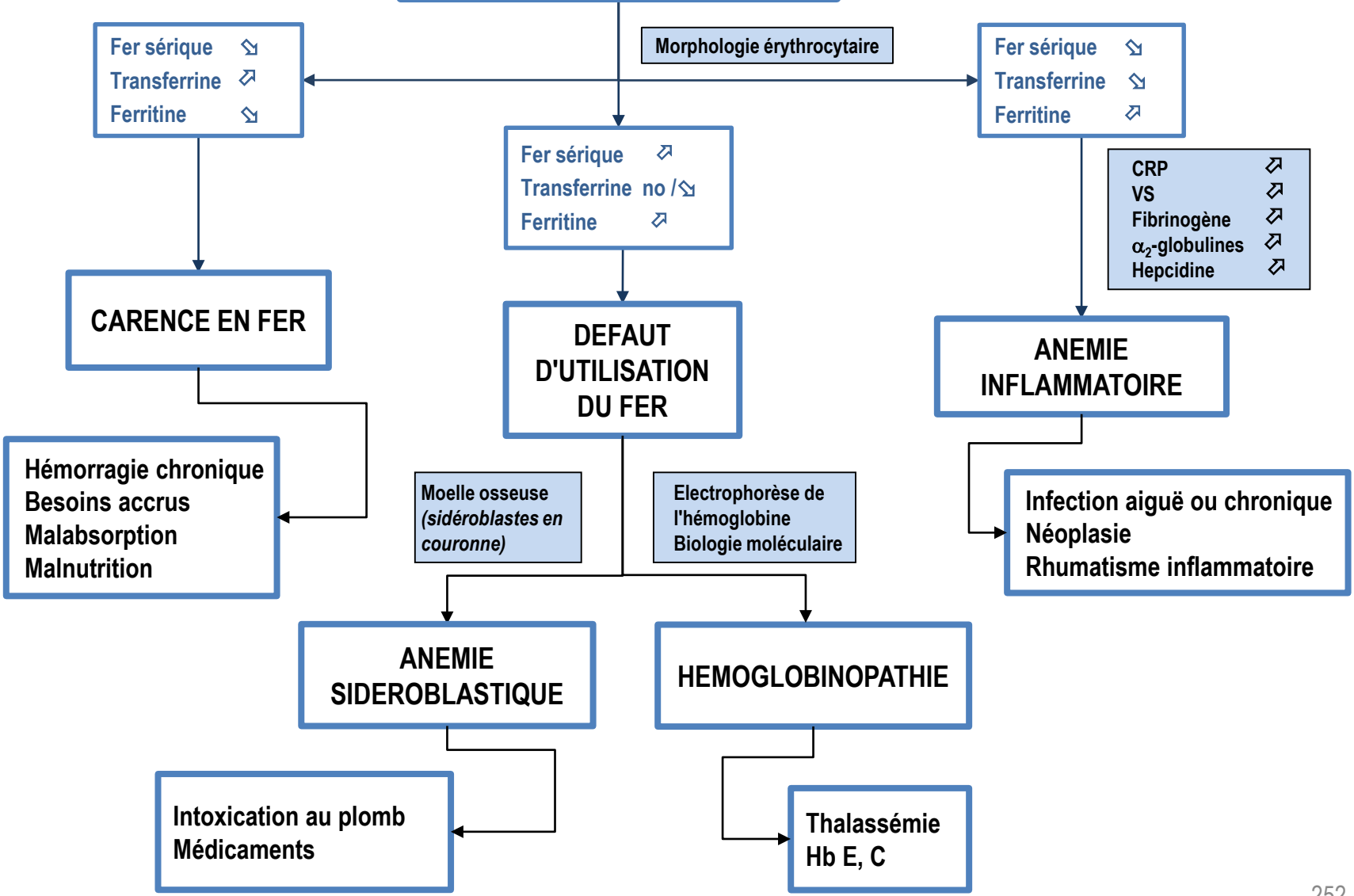
Moelle osseuse

HYPOTHYROIDIE

ERYTHROBLASTOPENIE  
(PURE RED CELL APLASIA)

③

# ANEMIE MICROCYTAIRE HYPOCHROME





④

# ANEMIE MACROCYTAIRE

Morphologie érythrocytaire

Dosages vitamine B<sub>12</sub> et folates sériques  
Test de substitution :  
1 mg B<sub>12</sub> IM / j  
3 mg Folates p.o. / j

Crise réticulocytaire  
(dès le 4<sup>ème</sup> jour)

Absence de crise  
réticulocytaire

CARENCE EN B<sub>12</sub>

CARENCE EN FOLATES

CARENCE EN FOLATES  
ET / OU VITAMINE B<sub>12</sub>

FOLATES ET VITAMINE B<sub>12</sub>  
NORMAUX

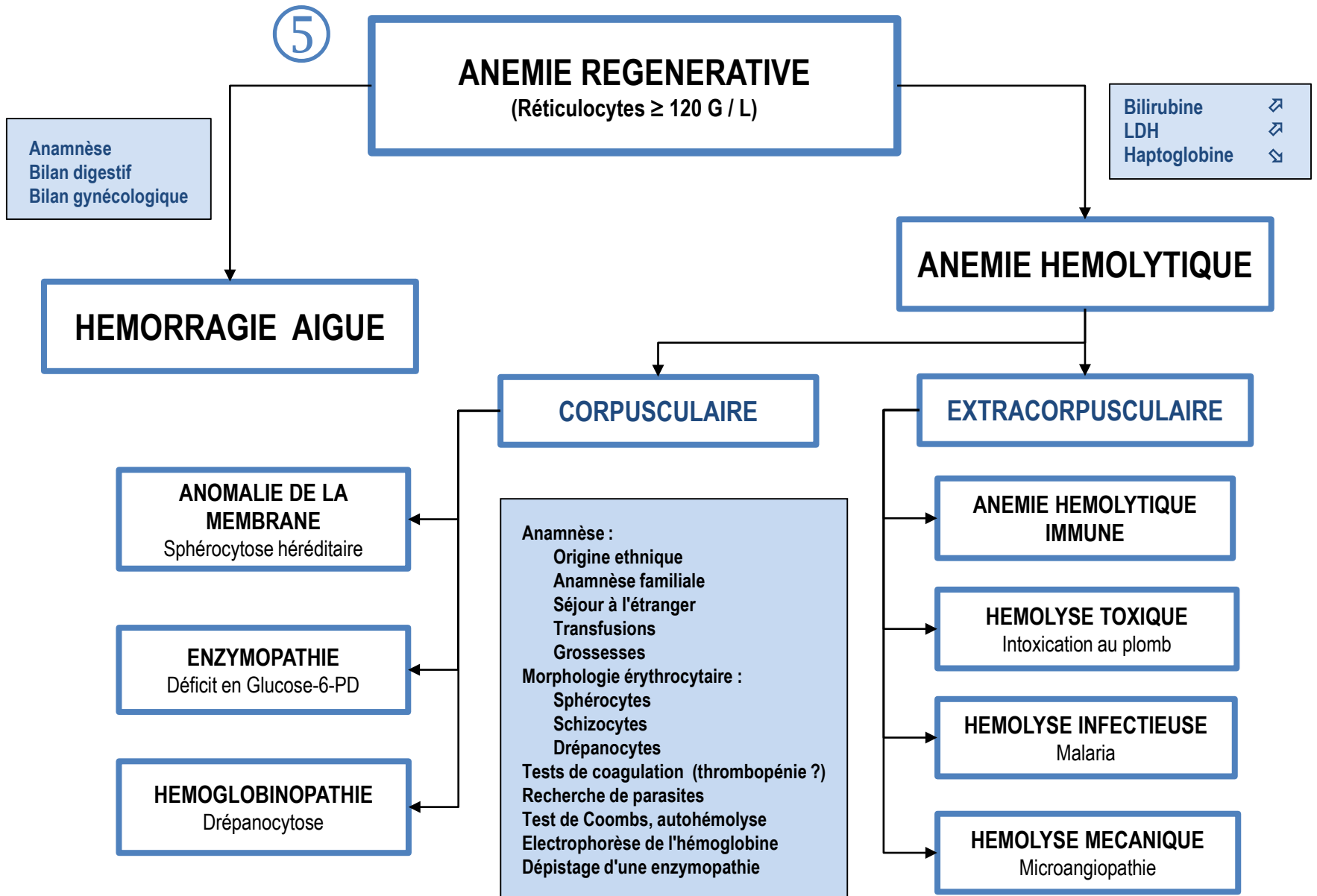
Malabsorption gastrique :  
Achlorhydrie  
Anémie pernicieuse  
Malabsorption intestinale :  
Entéropathie au gluten  
Maladie de Crohn  
Bothriocéphale<sup>1</sup>

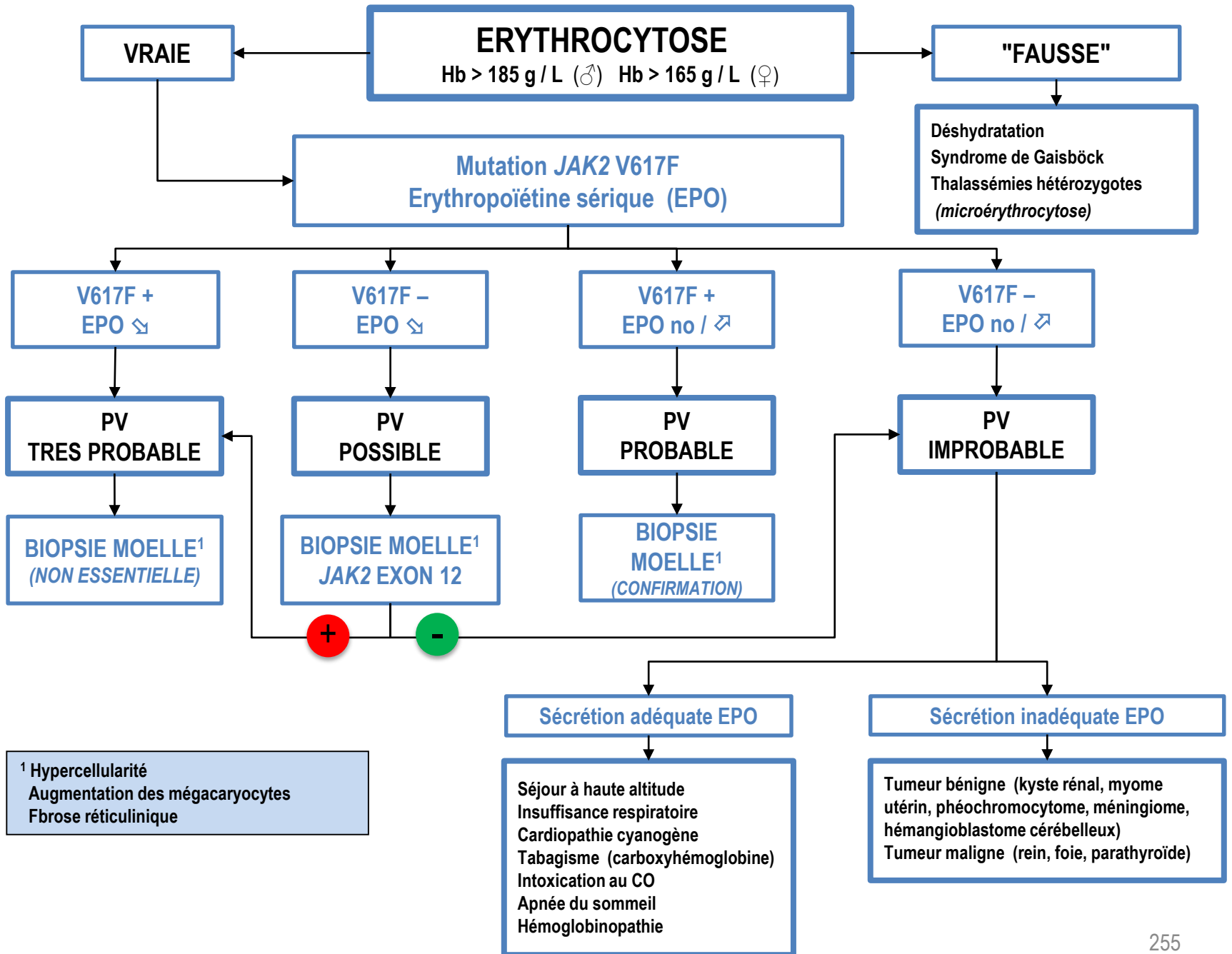
Malnutrition  
Besoins accrus (grossesse)  
Médicaments  
Ethylisme

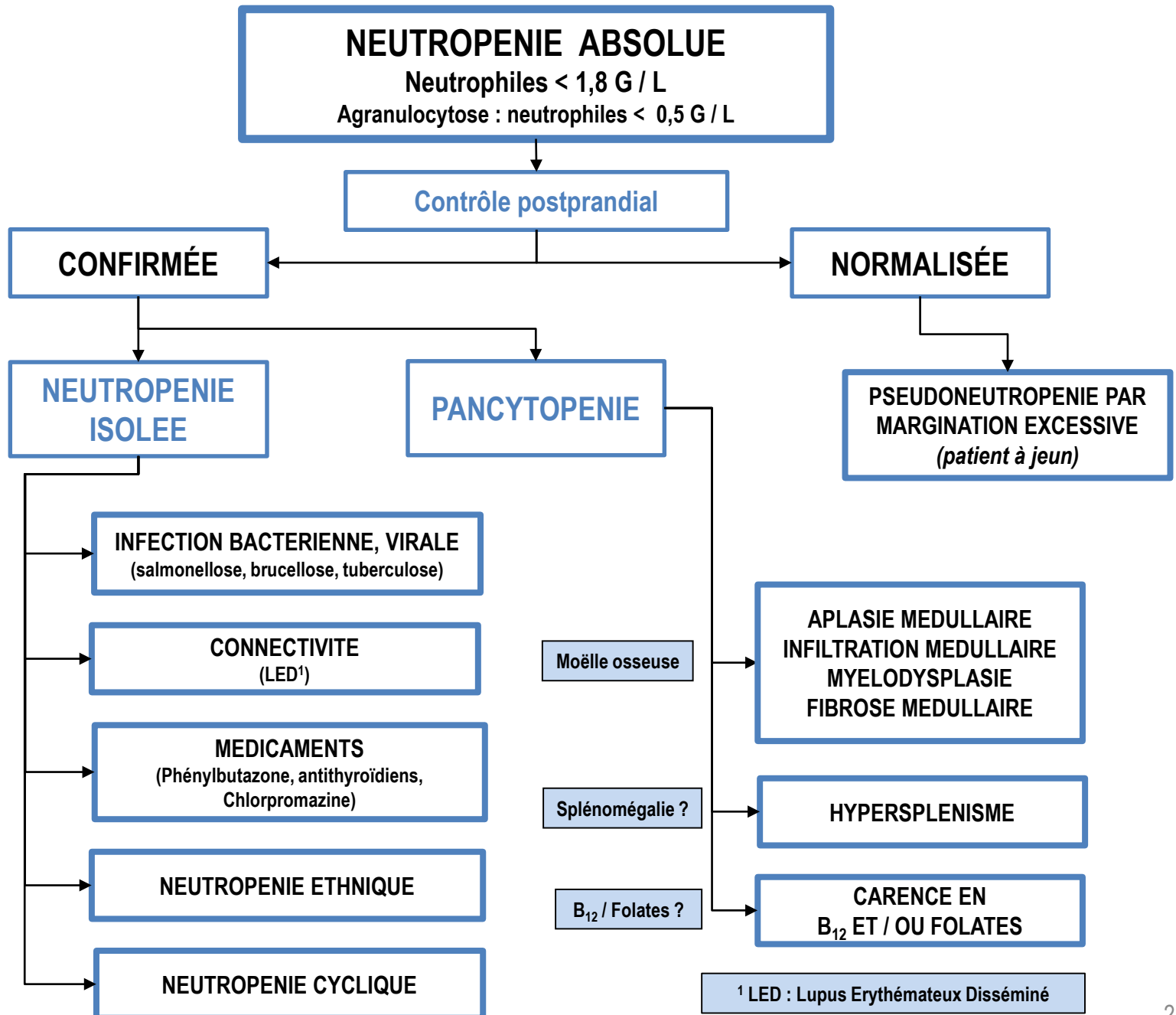
Carence associée à :  
Infiltration médullaire<sup>2</sup>  
Syndrome inflammatoire

Ethylisme  
Hypothyroïdie  
Syndrome myélodysplasique<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Diphyllobothrium latum  
<sup>2</sup> Indication à l'examen de la moelle osseuse :  
Cytologie  
Histologie  
Marqueurs immunologiques  
Cytogénétique  
Biologie moléculaire







# NEUTROPHILIE ABSOLUE > 7,5 G / L

REACTIONNELLE

PRIMAIRE

PHYSIOLOGIQUE

PATHOLOGIQUE

Nouveau-né  
Exercice violent  
Menstruation  
Grossesse

Tabagisme, stress  
Syndrome inflammatoire  
Infection bactérienne  
Cancer  
Rhumatisme inflammatoire  
Nécrose tissulaire  
Infarctus myocardique  
Pancréatite aiguë  
Médicaments  
Corticoïdes, Lithium  
G-CSF, GM-CSF  
Phase régénérative des  
hémorragies aiguës et des  
anémies hémolytiques

NEOPLASIE  
MYELOPROLIFERATIVE

NEOPLASIE  
MYELOYDYSPLASIQUE /  
MYELOPROLIFERATIVE

Leucémie myéloïde chronique  
Myélofibrose primaire  
Polycythemia Vera  
Thrombocytémie essentielle  
Leucémie chronique à neutrophiles

Leucémie myélomonocytaire  
chronique  
Leucémie myéloïde chronique  
atypique

# LYMPHOCYTOSE ABSOLUE

> 4,0 G / L

REACTIONNELLE

PRIMAIRE

INFECTION VIRALE

INFECTION BACTERIENNE

Recherche de monoclonalité

Type unique de chaîne légère de surface  
Réarrangement des gènes des Ig  
Réarrangement des gènes du TCR  
Présence d'une paraprotéine  
Anomalie cytogénétique

SYNDROME  
MONONUCLEOSIQUE

Coqueluche  
Brucellose  
Tuberculose

NEOPLASIE  
LYMPHOIDE MATURE

EBV  
CMV  
HIV (*primo-infection*)  
Toxoplasmose

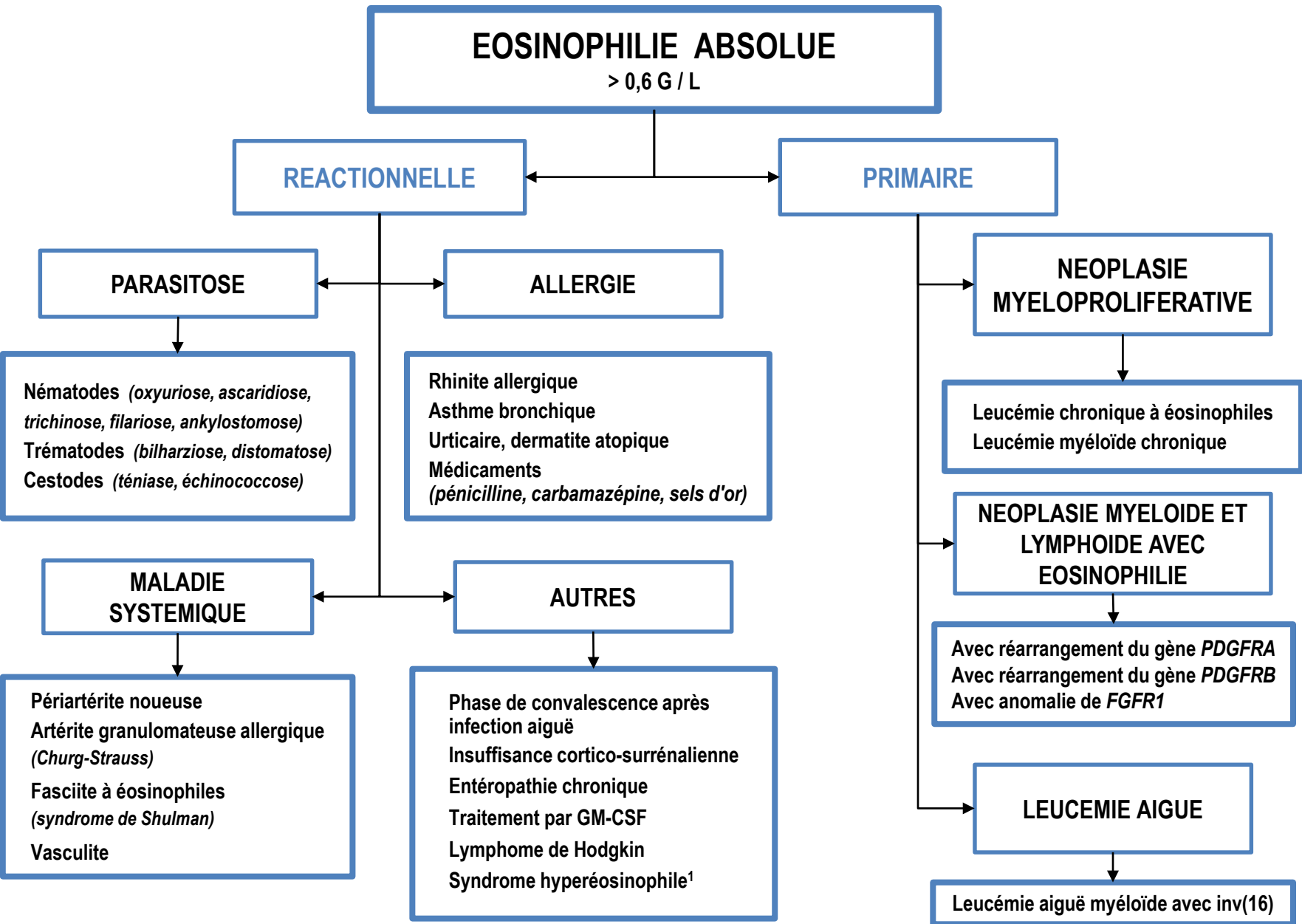
MONOCLONALITE B

MONOCLONALITE T

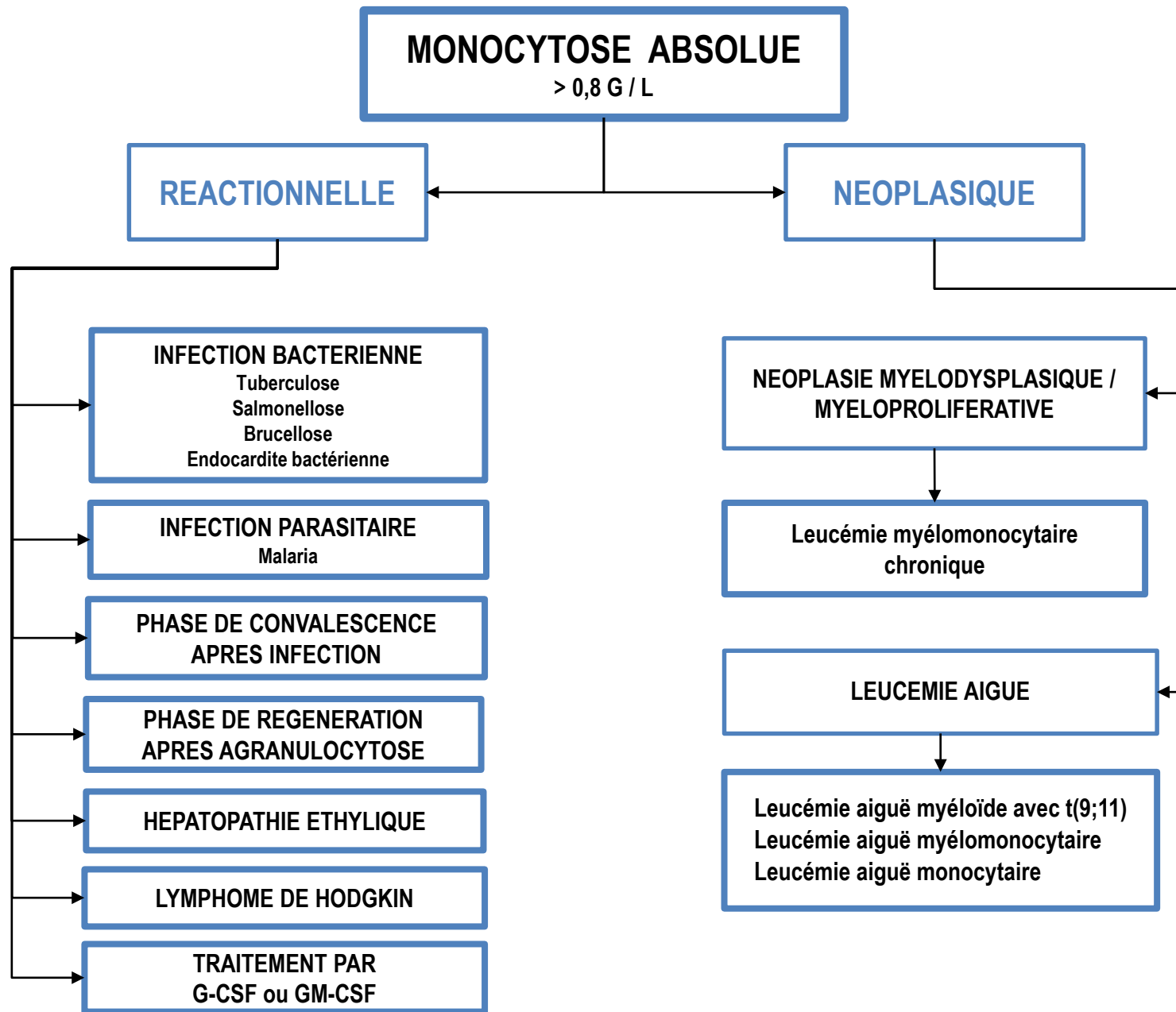
HYPOSPLENISME

Lymphome diffus à grandes cellules B  
Leucémie lymphoïde chronique  
Lymphome folliculaire  
Lymphome lymphoplasmocytaire  
*Macroglobulinémie de Waldenström*  
Lymphome splénique de la zone marginale  
Lymphome du manteau  
Leucémie à tricholeucocytes

Lymphome périphérique T, NOS  
Lymphome T angio-immunoblastique  
Leucémie / lymphome T de l'adulte  
Lymphome anaplasique à grandes cellules T  
Syndrome de Sézary



<sup>1</sup> Eosinophilie  $\geq 1,5$  G / L sans aucune évidence de néoplasie myéloproliférative, de néoplasie myéloïde et lymphoïde avec éosinophilie et réarrangement de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* ou de leucémie aiguë myéloïde





# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## BILAN

Immunoglobuline monoclonale sérique et / ou urinaire  
CLLS<sup>1</sup> et rapport  $\kappa / \lambda$   
Diminution des autres immunoglobulines  
Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse  
(ou plasmocytome)  
Atteinte organique liée :  
Hypercalcémie  
Insuffisance rénale  
Anémie  
Lésions lytiques osseuses

CRAB

Ig monoclonale < 30 g / L  
CLLS<sup>1</sup> normales ou légèrement ↗  
Plasmocytes moelle < 10%  
CRAB ∅

**M G U S**

Ig monoclonale > 30 g / L  
CLLS<sup>1</sup> ↗ / Rapport  $\kappa / \lambda$  anormal  
Plasmocytes moelle 10-60%  
CRAB ∅

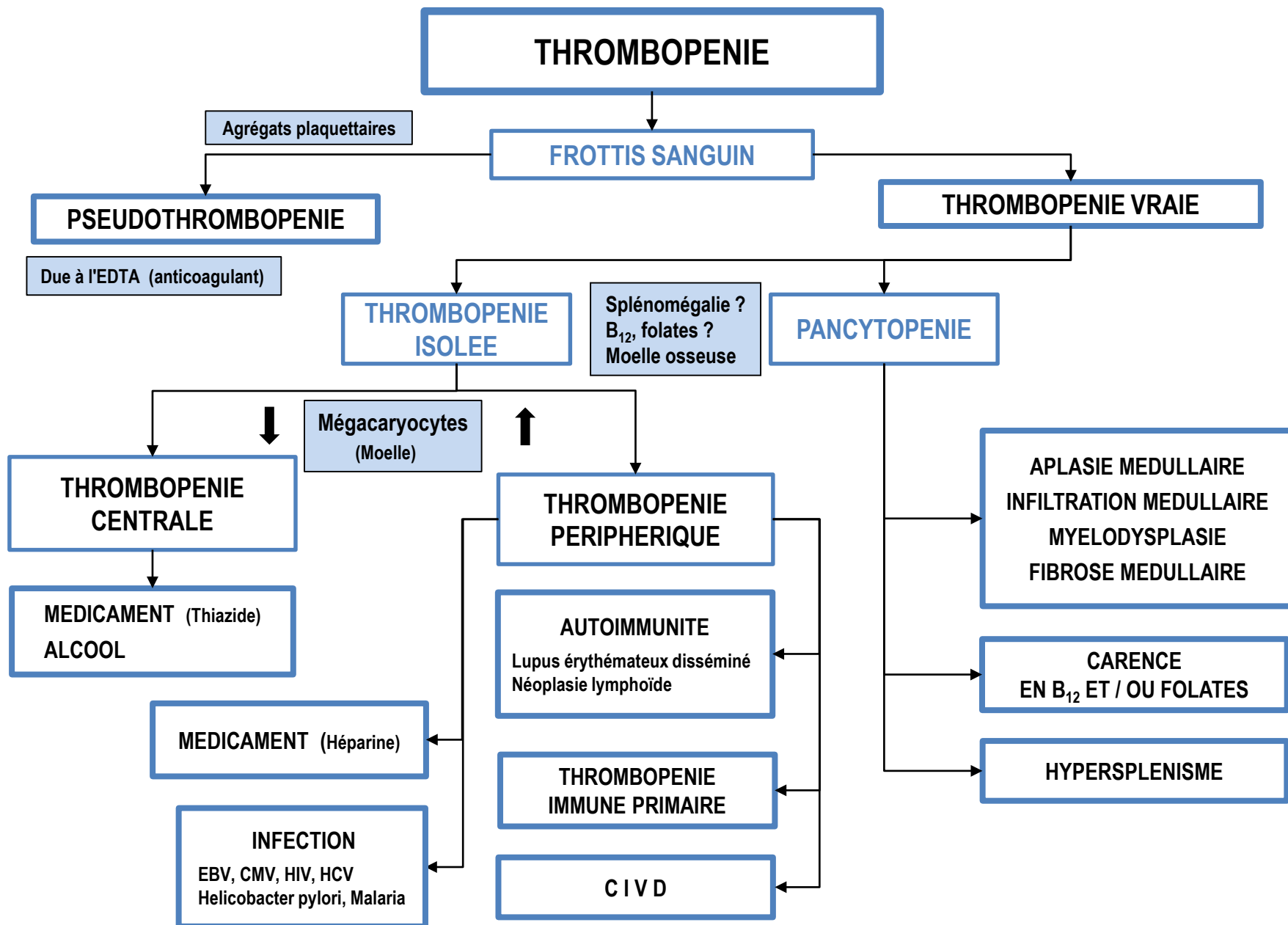
**MYELOME INDOLENT**

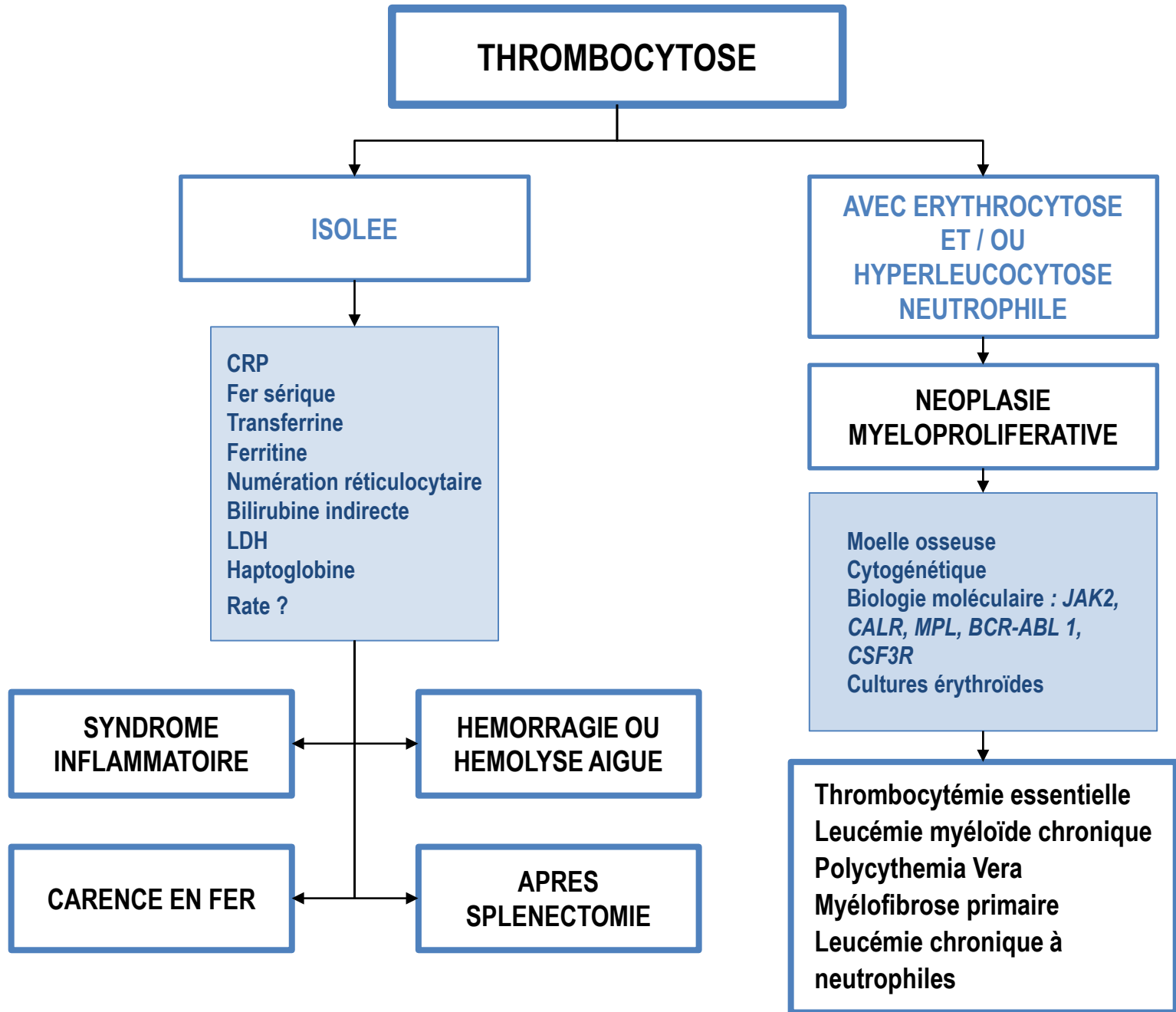
Ig monoclonale +  
CLLS<sup>1</sup> ↗↗ / Rapport  $\kappa / \lambda$  anormal  
Plasmocytes moelle > 10%<sup>2</sup>  
CRAB + / ++

**MYELOME SYMPTOMATIQUE**

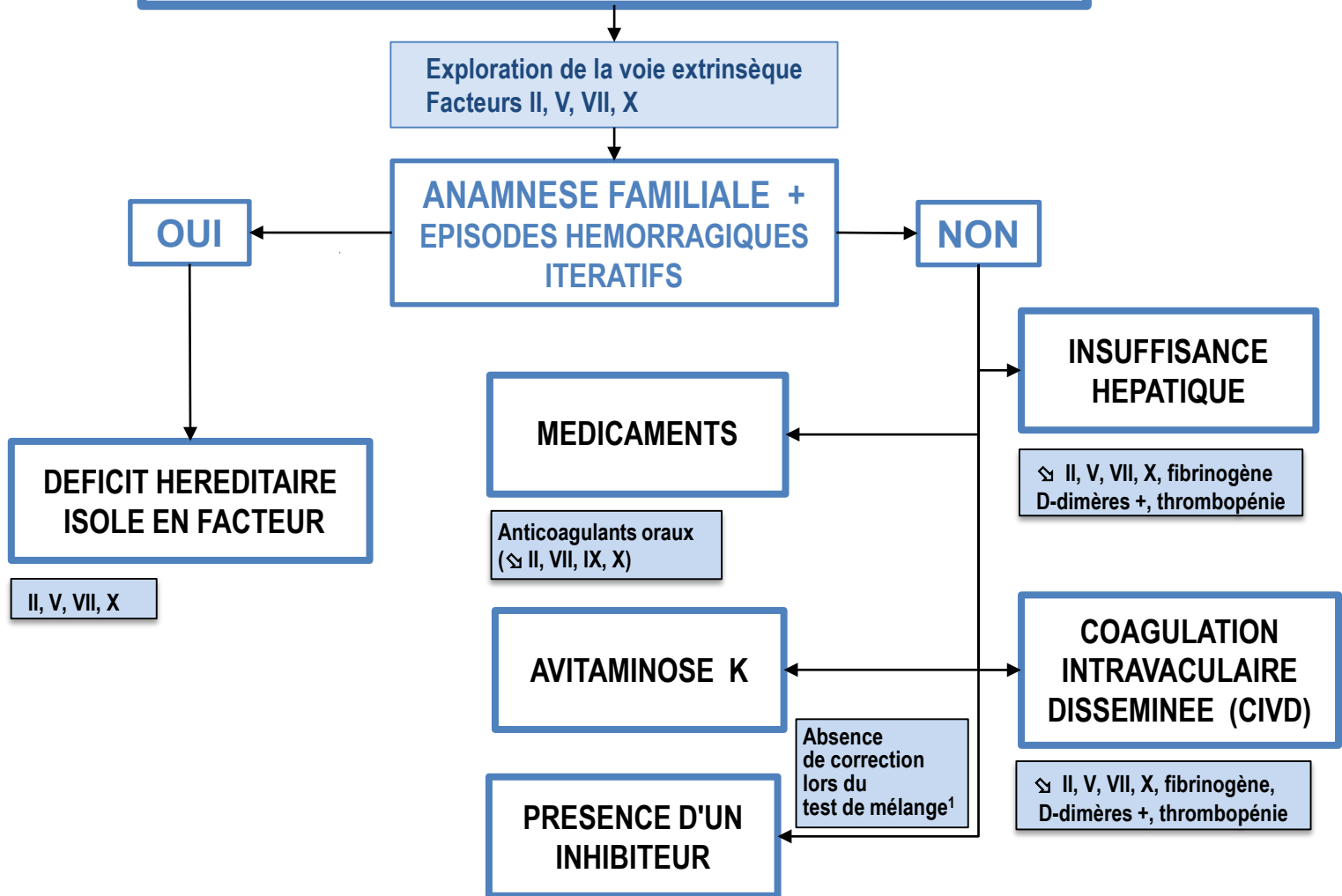
<sup>1</sup> CLLS : Chaînes Légères Libres Sériques (*monoclonales*)

<sup>2</sup> Une plasmocytose clonale > 60% ou un rapport CLLS pathologique / CLLS normale > 100 ou > 1 lésion osseuse sur l'IRM est un critère diagnostique suffisant





# ALLONGEMENT DU TEMPS DE PROTHROMBINE (TP OU QUICK)



<sup>1</sup> Test de mélange : TP / Quick sur mélange plasma du patient + plasma normal 1:1; 2 heures d'incubation à 37°C

# ALLONGEMENT DU TEMPS DE THROMBOPLASTINE PARTIELLE ACTIVEE (aPTT)

Exploration de la voie intrinsèque F XII / XI / IX / VIII

ANAMNESE FAMILIALE + EPISODES HEMORRAGIQUES ITERATIFS

OUI

NON

Allongement du PFA-100™<sup>2</sup>  
↗ Facteur VIII

↗ F VIII

Test de mélange<sup>1</sup>

MEDICAMENTS

MALADIE DE VON WILLEBRAND

HEMOPHILIE A

Héparines  
Autres anticoagulants

F VIII / IX / XI  
NORMAL

↗ F IX

aPTT CORRIGE

aPTT NON CORRIGE

Test de mélange<sup>1</sup>

HEMOPHILIE B

Déficit en facteur XII  
Déficit en prékallikréine  
Déficit en kininogène de haut poids moléculaire

Anticoagulant de type lupique

aPTT NON CORRIGE

↗ FXI

DEFICIT EN FACTEUR XI

INHIBITEUR FACTEUR VOIE INTRINSEQUE

<sup>1</sup> Test de mélange : aPTT sur mélange plasma du patient + plasma normal 1:1; 2 heures d'incubation à 37°C

<sup>2</sup> PFA-100™ ou PFA-200™ (Platelet Function Analyzer) : déterminent le temps d'occlusion d'une membrane *in vitro* (mesure du processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire)

Remplacent, si l'appareil est disponible, le classique temps de saignement

# EN GUISE DE CONCLUSION

## Auteurs :

**Pierre-Michel Schmidt, MD**, Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

**Pierre Cornu, MD**, Ancien Chairman, Commission de la Formation Postgraduée et Continue, Société Suisse d'Hématologie

**Anne Angelillo-Scherrer**, Professeure, Direktorin, Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor,  
Universitätsspital Bern

## Contributeurs :

**Claire Abbal**, Dr en biologie, responsable Biologie Moléculaire, Laboratoire Central d'Hématologie (LCH) du CHUV

**Martine Jotterand**, Professeure honoraire, Centre Hospitalier Universitaire vaudois (CHUV)

**Stéphane Quarroz**, technicien en analyses biomédicales, chef d'unité, Laboratoire Central d'Hématologie (LCH) du CHUV

**Pieter Canham van Dijken, MD**

La médecine transfusionnelle n'est pas traitée dans ce didacticiel

L'iconographie en relation avec ce document peut être avantageusement consultée sur le site :

<http://ashimagebank.hematologylibrary.org>

Toute remarque ou proposition de modification concernant ce document peut être adressée aux auteurs :

Pierre-Michel Schmidt : [pmschmidt@vtx.ch](mailto:pmschmidt@vtx.ch)

Pierre Cornu : [pierre.cornu@hin.ch](mailto:pierre.cornu@hin.ch)

Anne Angelillo-Scherrer : [anne.angelillo-scherrer@insel.ch](mailto:anne.angelillo-scherrer@insel.ch)

Septembre 2015