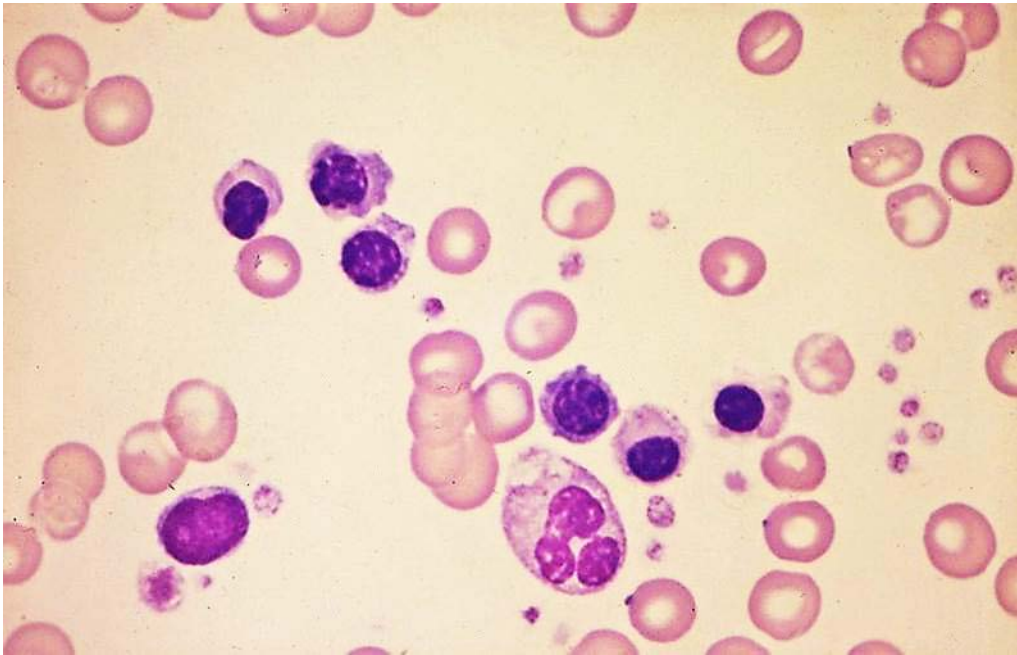


# BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES EN HEMATOLOGIE GENERALE

## UN AIDE-MEMOIRE D'HEMATOLOGIE



Pierre-Michel Schmidt  
Pierre Cornu  
Anne Angelillo-Scherrer  
*avec la collaboration de :*  
Stéphane Quarroz  
Valérie Parlier  
Pieter Canham van Dijken

# 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 - 16
Réticulocytes	16
Mécanismes des anémies	17 - 19
Classification physiopathologique des anémies	20
Anémie normocytaire normochrome hyporégénérative	21
Anémie de l'insuffisance rénale	22
Erythroblastopénie - Pure Red Cell Aplasia	23
Aplasie médullaire	24
Anémie aplastique	25 - 28
Anémie microcytaire hypochrome	29 - 47
Métabolisme du fer	30
Régulation par l'Hépcidine	31
Cycle du fer	32
Cycle de la transferrine / Régulation de la ferritine, des récepteurs de la transferrine et du DMT 1	33
Anémie par carence en fer	34 - 37
Pertes physiologiques et biodisponibilité du fer	34
Stades de développement d'une carence en fer / Fer sérique, transferrine et ferritine	35
Etiologie d'une carence en fer	36
Traitement de l'anémie ferriprive	37
Anémie inflammatoire	38
Synthèse de l'hème / Porphyrines	39
Catabolisme de l'hémoglobine	40
Structure de l'hémoglobine	41
Hémoglobine / Interaction O <sub>2</sub> et 2,3-DPG	42
Courbe de dissociation de l'hémoglobine	43
Anémie par défaut d'utilisation du fer	44 - 47
Anémie sidéroblastique	44
Thalassémies / $\alpha$ - et $\beta$ -Thalassémies	45 - 47
Anémie macrocytaire normochrome hyporégénérative	48 - 61
Anémie macrocytaire mégaloblastique / Physiopathologie	49
Structure chimique de la vitamine B <sub>12</sub> et des folates	50
Caractères généraux de la vitamine B <sub>12</sub> et des folates	51

## TABLE DES MATIERES (2)

	PAGES
Absorption de la vitamine B <sub>12</sub>	52
LDH et anémie	53
Conséquences d'une anomalie de synthèse de l'ADN / Test de Schilling	54
Erythropoïèse normale ou mégaloblastique	55
Causes d'une carence en vitamine B <sub>12</sub>	56
Anémie pernicieuse (anémie de Biermer)	57 - 59
Causes d'une carence en folates	60
Attitude en présence d'une anémie macrocytaire	61
Anémie normocytaire normochrome régénérative	62 - 89
Hémorragie aiguë	62 - 63
Anémie hémolytique / Généralités	64 - 65
Mesure de la durée de vie des érythrocytes	66
Anémie hémolytique par anomalie corpusculaire	67 - 83
Glycolyse érythrocytaire	68 - 69
Enzymopathie érythrocytaire	70 - 73
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase	71 - 73
Structure de la membrane érythrocytaire	74
Anomalie de la membrane érythrocytaire	75 - 80
Sphérocytose héréditaire autosomique dominante	76 - 77
Hémoglobinurie paroxystique nocturne (PNH)	78 - 80
Anomalie de l'hémoglobine (hémoglobinopathie)	81 - 83
Drépanocytose	82 - 83
Anémie hémolytique par anomalie extracorporelle	84 - 89
Anémie hémolytique immune	84
Anémie hémolytique toxique	85 - 86
Anémie hémolytique d'origine infectieuse	87
Anémie hémolytique d'origine mécanique	88 - 89
Purpura thrombotique thrombopénique (TTP) / Syndrome hémolytique urémique (HUS)	88
Microangiopathie thrombotique / Algorithme diagnostique	89
<b>Deuxième partie : Pathologie leucocytaire</b>	
Répartition leucocytaire	91
Cinétique de la granulopoïèse	92
Etiologie d'une leucocytose neutrophile	93
Signes toxiques des neutrophiles	94
Erythroblastomyélie	95

# TABLE DES MATIERES (3)

	PAGES
Neutropénie	96 - 98
Anomalies morphologiques héréditaires des neutrophiles	99
Eosinophiles	100
Basophiles / Mastocytes	101
Monocytes / Macrophages	102 - 103
Lymphocytes	104 - 115
Organes lymphoïdes / Lymphocytes B et T dans la moelle et dans le sang périphérique	104
Lymphocytes B	105
Étapes de maturation du lymphocyte B dans les organes lymphoïdes secondaires	106
Lymphocytes T / Sélection thymique	107
Marqueurs de différenciation lymphocytaire B et T	108
Lymphocytes NK (Natural Killers)	109
Lymphocytes / Réponse immune	110 - 113
Lymphocytose / Lymphopénie / Plasmocytose / Syndrome mononucléosique	114 - 115
Tumeurs des tissus hématopoïétiques	116 - 204
Classification OMS 2008	116 - 118
Néoplasies myéloïdes	119 - 162
Néoplasies myéloprolifératives	120 - 137
Polycythemia Vera	121 - 122
Diagnostic différentiel d'une érythrocytose	123 - 125
Leucémie myéloïde chronique	126 - 128
Thrombocytémie essentielle	129 - 131
Diagnostic différentiel d'une thrombocytose	132
Myélofibrose primaire	133 - 134
Leucémie chronique à neutrophiles / Leucémie chronique à éosinophiles, NOS	135
Mastocytoses	136
Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes avec éosinophilie et anomalies de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1	137
Syndromes myélodysplasiques (SMD)	138 - 147
Caractères généraux / Myélodysplasie	138 - 139
Signes morphologiques de myélodysplasie	140
Classification des SMD / Aspects du sang périphérique et de la moelle osseuse	141
Diagnostic différentiel d'un SMD et d'une leucémie aiguë myéloïde / Anomalies constatées lors des SMD	142
Scores pronostiques / IPSS et WPSS / IPSS révisé (IPSS-R)	143 - 144
Autres facteurs pronostiques des SMD	145
Complications / Evolution / Survie	146
Traitement des SMD	147



# TABLE DES MATIERES (4)

	PAGES
Néoplasies myélodysplasiques / myéloprolifératives : Leucémie myélomonocytaire chronique	148
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	149 - 162
Epidémiologie	149
Présentation clinique	150 - 151
Aspects de la moelle osseuse et du sang périphérique	152
Classification OMS 2008	153 - 156
Facteurs pronostiques des LAM	157
Indice de performance de Karnofsky	158
Principes thérapeutiques	159
Chimiothérapie des LAM	160
Cinétique des cellules leucémiques sous l'effet des traitements	161
Greffe de moelle allogénique	162
Néoplasies lymphoïdes	163 - 204
Généralités	163 - 168
Classification simplifiée OMS 2008	163
Démonstration de monoclonalité	164
Etat clinique / critères d'activité de l'ECOG / Facteurs pronostiques / Facteurs prédictifs	164
Bilan d'extension (classification D'Ann Arbor)	165
Bilan initial / Scores IPI et aalPI	166
Traitement des néoplasies lymphoïdes	167
Différenciation des lymphocytes B / Relation avec les principales néoplasies lymphoïdes	168
Néoplasies lymphoïdes à partir de précurseurs des cellules B ou T	169 - 174
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques	169
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques B, NOS	170
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques B avec anomalies génétiques récurrentes	171
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques T	172
Marqueurs immunologiques des LAL-B et des LAL-T	173
Traitement des leucémies / lymphomes lymphoblastiques	174
Néoplasies lymphoïdes à cellules B matures	175 - 195
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	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
Leucémie polyclonale B	180

# TABLE DES MATIERES (5)

	PAGES
Leucémie à tricholeucocytes (Hairy Cell Leukemia)	180
Lymphome splénique B de la zone marginale (LSZM)	181
Lymphome / leucémie splénique B, non classable	181
Lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules	181
Variante de la leucémie à tricholeucocytes ("variante prolymphocytaire")	181
Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström (MW)	182
Lymphome folliculaire (LF)	183
Lymphome du manteau (LM)	184
Lymphome de Burkitt	185
Leucémie aiguë lymphoblastique type Burkitt	185
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)	186
Néoplasies plasmocytaires	187 - 194
Définition / Classification OMS 2008 / Maladies des chaînes lourdes	187
Bilan diagnostique / Types et fréquence des paraprotéines	188
Dosages des chaînes légères libres sériques (CLLS)	189
Diagnostic différentiel / Evolution	190
Facteurs pronostiques / Stades selon Durie et Salmon	191
Facteurs pronostiques / ISS et impact du rapport $\kappa / \lambda$ sur la survie	192
Complications	192
Traitement	193
Algorithmes thérapeutiques en fonction des facteurs de risque	194
Apport des marqueurs immunologiques, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire	195
Néoplasies lymphoïdes à cellules T et NK matures	196 - 200
Leucémie prolymphocytaire T (LPL-T)	196
Leucémie à grands lymphocytes granulaires T (LGLG-T)	196
Maladies lymphoprolifératives chroniques à cellules NK (MLC-NK)	197
Leucémie agressive à cellules NK	197
Leucémie / lymphome T de l'adulte (LLTA)	198
Syndrome de Sézary (SS)	199
Apport des marqueurs immunologiques, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire	200
Lymphome de Hodgkin	201 - 204
Symptômes et signes cliniques / Histologie	201
Staging / Révision de Cotswolds de la classification d'Ann Arbor	202
Diagnostic différentiel / Facteurs de pronostic défavorables / Complications	203
Traitement / Pronostic et facteurs prédictifs	204

# TABLE DES MATIERES (6)

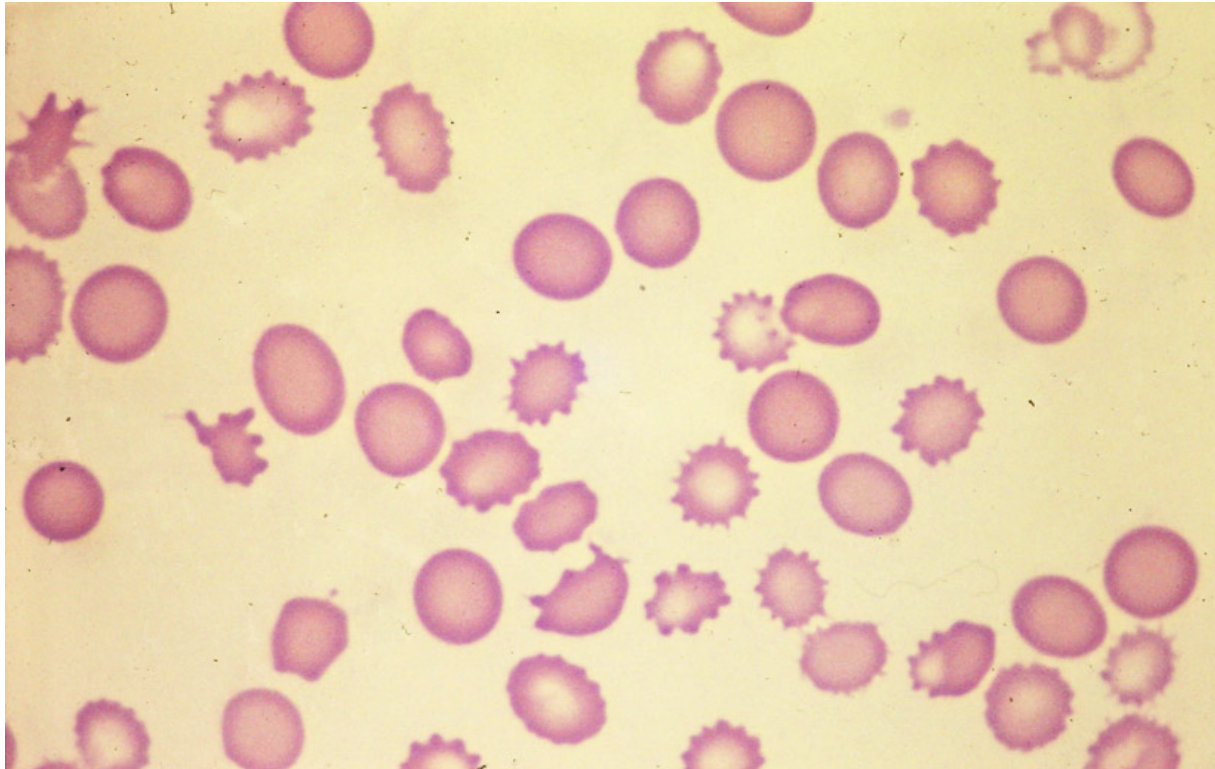
Troisième partie : Hémostase	PAGES
Méthodes d'exploration	206
Thrombus et embolie	207
Acteurs principaux de l'hémostase	208
Rôle du foie dans l'hémostase	209
Etapes de l'hémostase / Etapes de l'hémostase primaire	210 - 211
Le facteur de von Willebrand	212
Production des plaquettes à partir du mégacaryocyte	213
Hémostase secondaire / Coagulation	214
Le facteur tissulaire : initiateur principal de la coagulation	215
Les facteurs de la coagulation	216 - 217
Facteurs de la coagulation vitamine K dépendants	217
Cascade de la coagulation	218 - 220
Schéma classique	218
Modifications conceptuelles	219 - 220
Facteur XIII et stabilisation de la fibrine	221
Anticoagulants naturels	222
Hémostase tertiaire / Fibrinolyse	223
Diathèse hémorragique / Hémostase primaire	224 - 233
Purpura vasculaire	224
Allongement du temps d'occlusion (PFA-100™ / PFA-200™)	225
Thrombopathie acquise	226
Thrombopathie héréditaire	227
Thrombopénie	228 - 233
Définition / Risque hémorragique / Quelques règles ou conseils	228
Thrombopénie dans le cadre d'une bi- ou pancytopénie	229
Thrombopénie isolée d'origine centrale	229
Thrombopénie périphérique isolée	230 - 232
Non immunologique	230
Immunologique	231
Thrombopénie induite par l'héparine (HIT)	231
Thrombopénie immune primaire (Primary ITP)	232
Investigation d'une thrombopénie	233
Diathèse hémorragique / Coagulation	234 - 246
Anomalies constitutionnelles et acquises de la coagulation	234
Hémophilie	235 - 236
Maladie de von Willebrand	237 - 238

# TABLE DES MATIERES (7)

	PAGES
Maladie thromboembolique	239 - 247
Triade de Virchow / Facteurs de risque	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
Principes d'anticoagulation	244
Indications des nouveaux anticoagulants	245
Effets des anticoagulants sur les test de coagulation	246
Anticorps antiphospholipides (SAAP) : algorithme thérapeutique	247
Quatrième partie : Algorithmes diagnostiques	
Anémie	249
Anémie normocytaire normochrome hyporégénérative	250
Anémie microcytaire hypochrome	251
Anémie macrocytaire	252
Anémie régénérative	253
Erythrocytose	254
Neutropénie absolue	255
Neutrophilie absolue	256
Lymphocytose absolue	257
Eosinophilie absolue	258
Monocytose absolue	259
Immunoglobuline monoclonale	260
Thrombopénie	261
Thrombocytose	262
Allongement du temps de prothrombine (TP, Temps de Quick)	263
Allongement du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)	264
En guise de conclusion	265

*Première partie*

# PATHOLOGIE ERYTHROCYTAIRE



# DIFFERENCIATION DES CELLULES SANGUINES

## Facteurs hématopoïétiques de croissance de la phase précoce

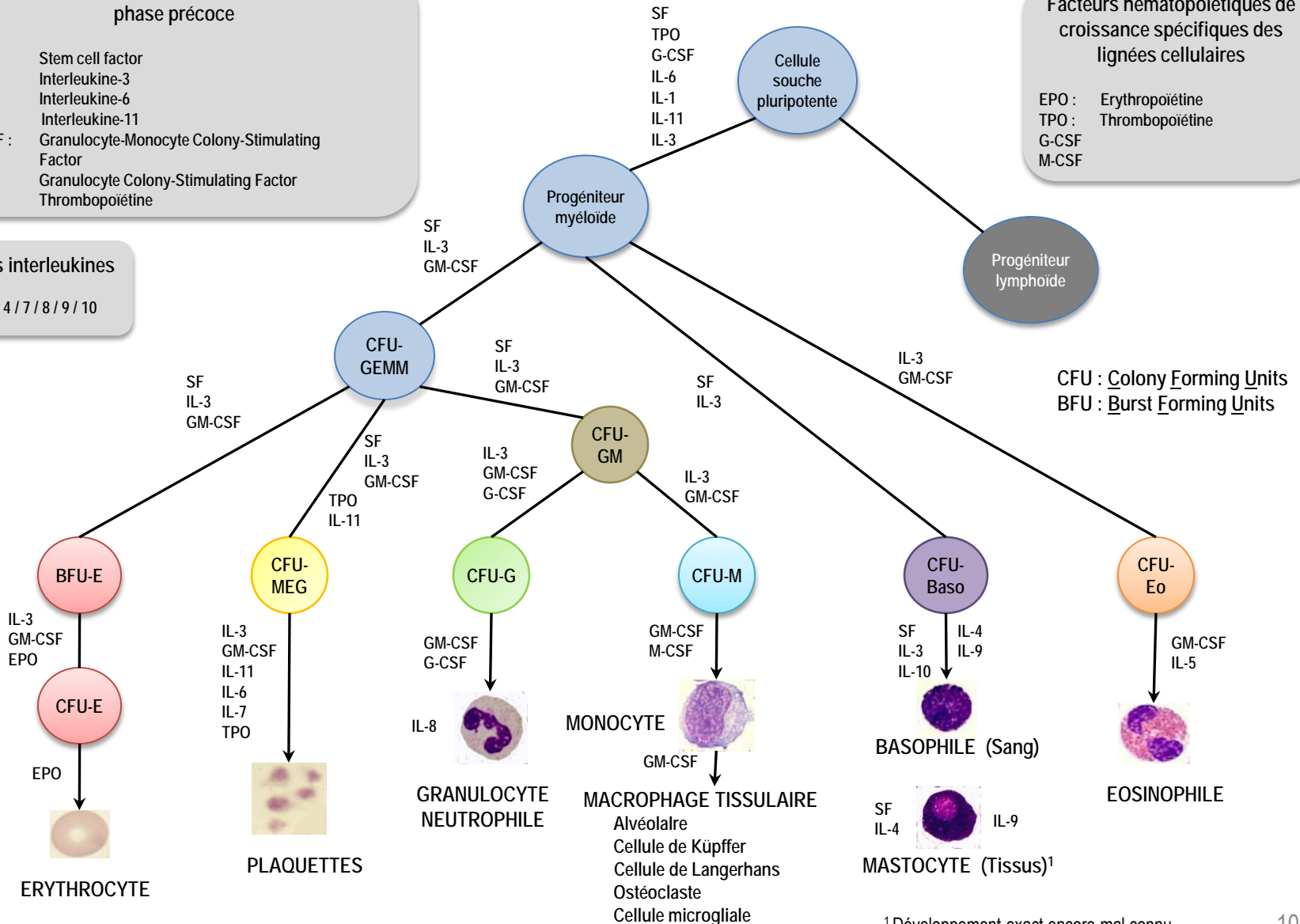
SF : Stem cell factor  
 IL-3 : Interleukine-3  
 IL-6 : Interleukine-6  
 IL-11 : Interleukine-11  
 GM-CSF : Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor  
 G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor  
 TPO : Thrombopoïétine

## Autres interleukines

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

## Facteurs hématopoïétiques de croissance spécifiques des lignées cellulaires

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



<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, 2012

## 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\*\*

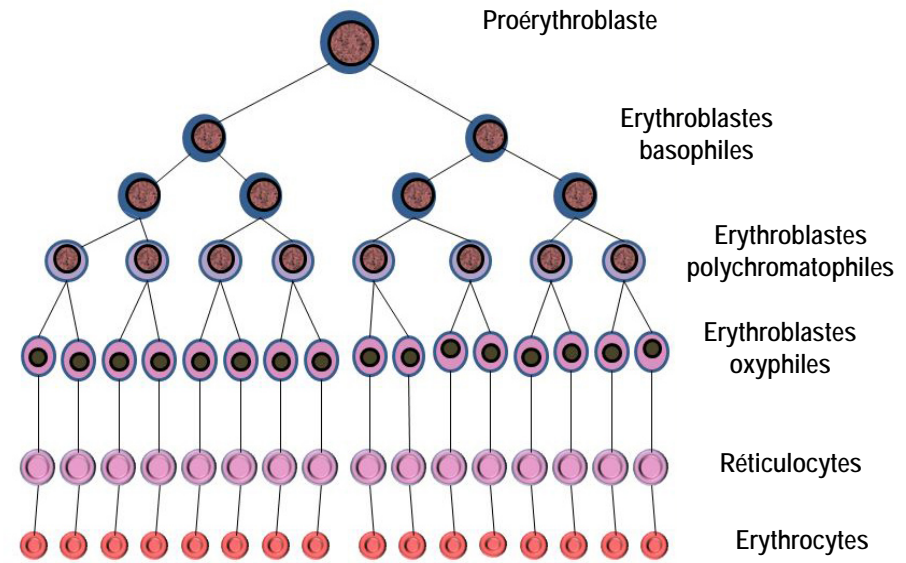
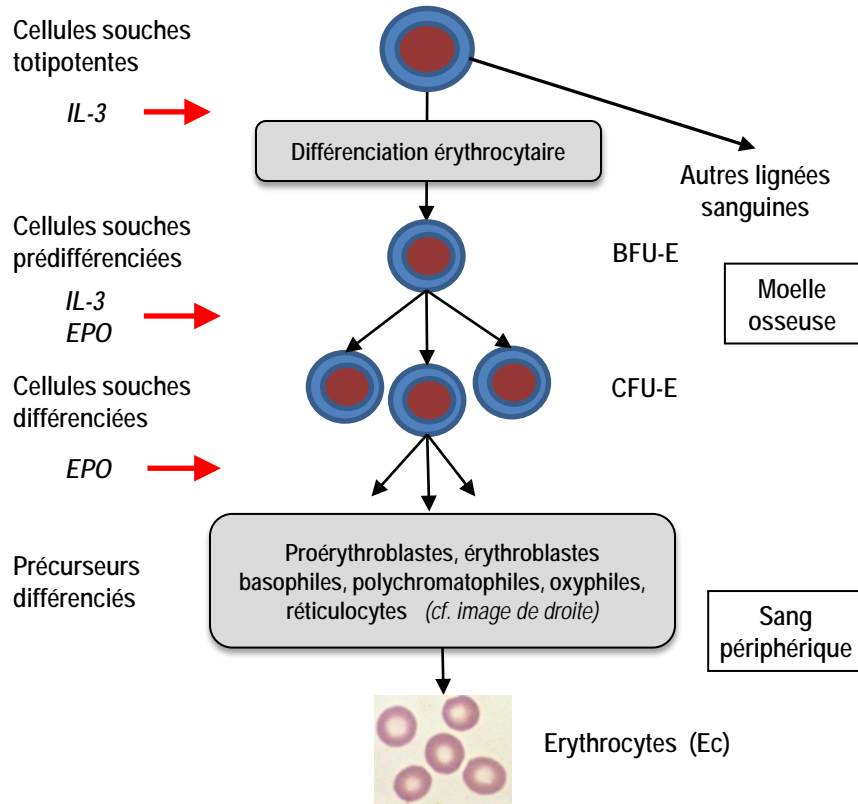
<sup>6</sup> IRF : Immature Reticulocyte Fraction = Fraction de Réticulocytes Immatures

<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



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

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



# EVALUATION D'UNE ANEMIE

3 PARAMETRES

3 INDICES

NUMERATION DES RETICULOCYTES

## EVALUATION D'UNE ANEMIE (2)

### PARAMETRES

Hémoglobine (g / L)

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

Hématocrite (%)

**ANEMIE = DIMINUTION DE L'HEMOGLOBINE (OMS 1997)**

Enfant (< 5 ans) < 100 g / L

Enfant (5-11 ans) < 115 g / L

Enfant (12-14 ans) < 120 g / L

Homme adulte < 130 g / L

Femme adulte < 120 g / L

Femme enceinte < 110 g / L

## EVALUATION D'UNE ANEMIE (3)

### INDICES ERYTHROCYTAIRES

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)

### CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE DES ANEMIES

	MCV	MCH	MCHC
Normocytaire normochrome	no	no	no
Microcytaire hypochrome	↓	↓	↓
Macrocytaire normochrome	↗	↗	no

# EVALUATION D'UNE ANEMIE (4)

## RETICULOCYTES

Nombre absolu de réticulocytes :

< 120 G / L : Anémie hyporégénérative

> 120 G / L : Anémie régénérative

Indice de production des réticulocytes (IPR) :

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

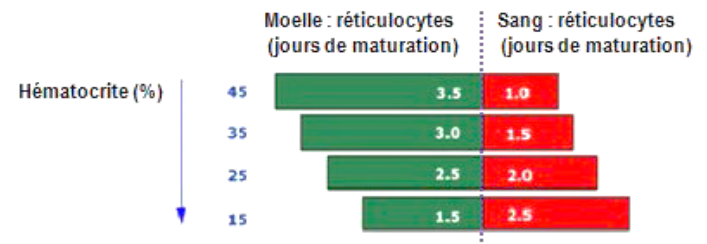
Normal : 1,0-2,0

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 RNA<sup>2</sup> :

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

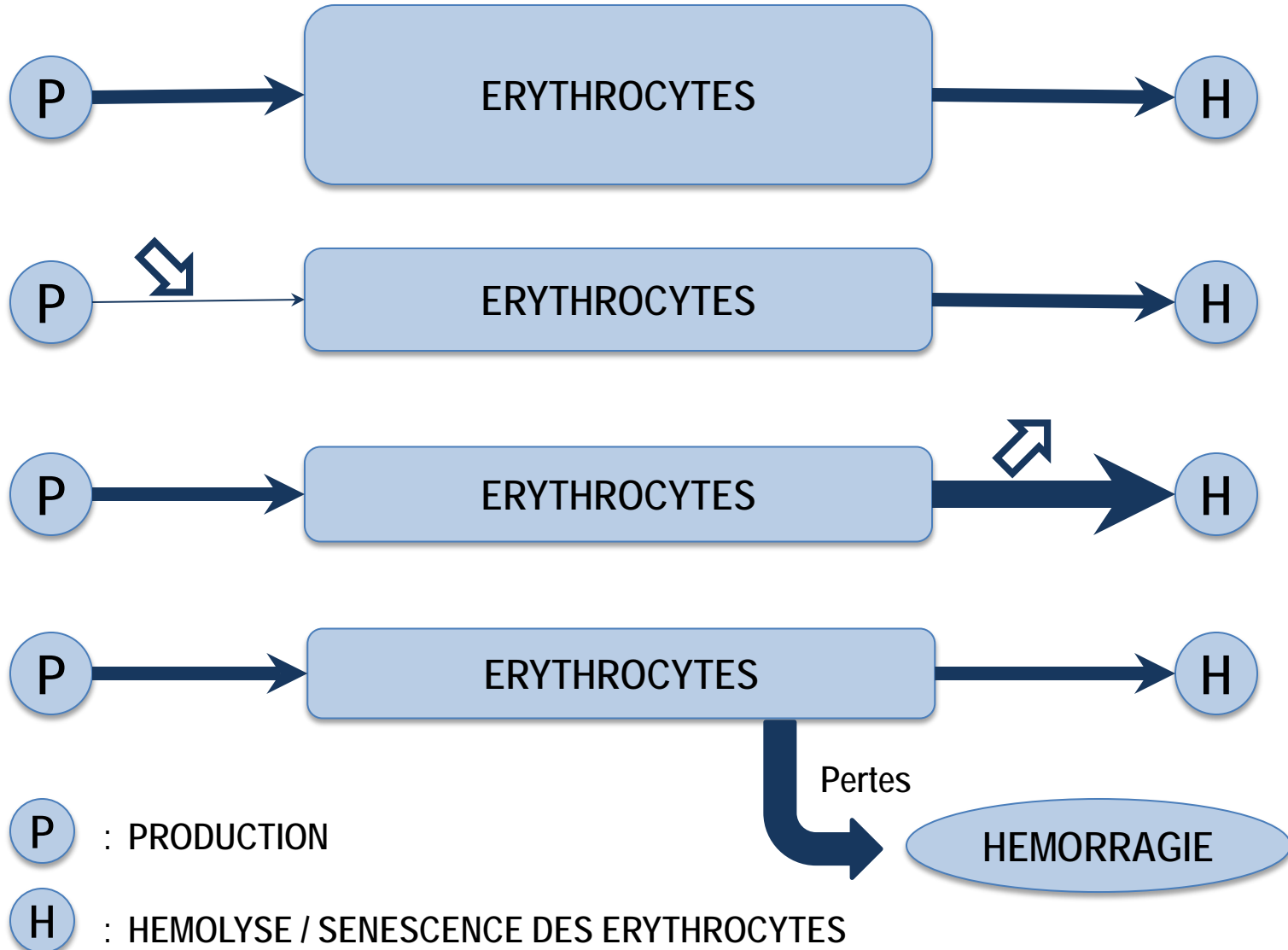
MFR (Medium-Fluorescence Reticulocytes) : moyen

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

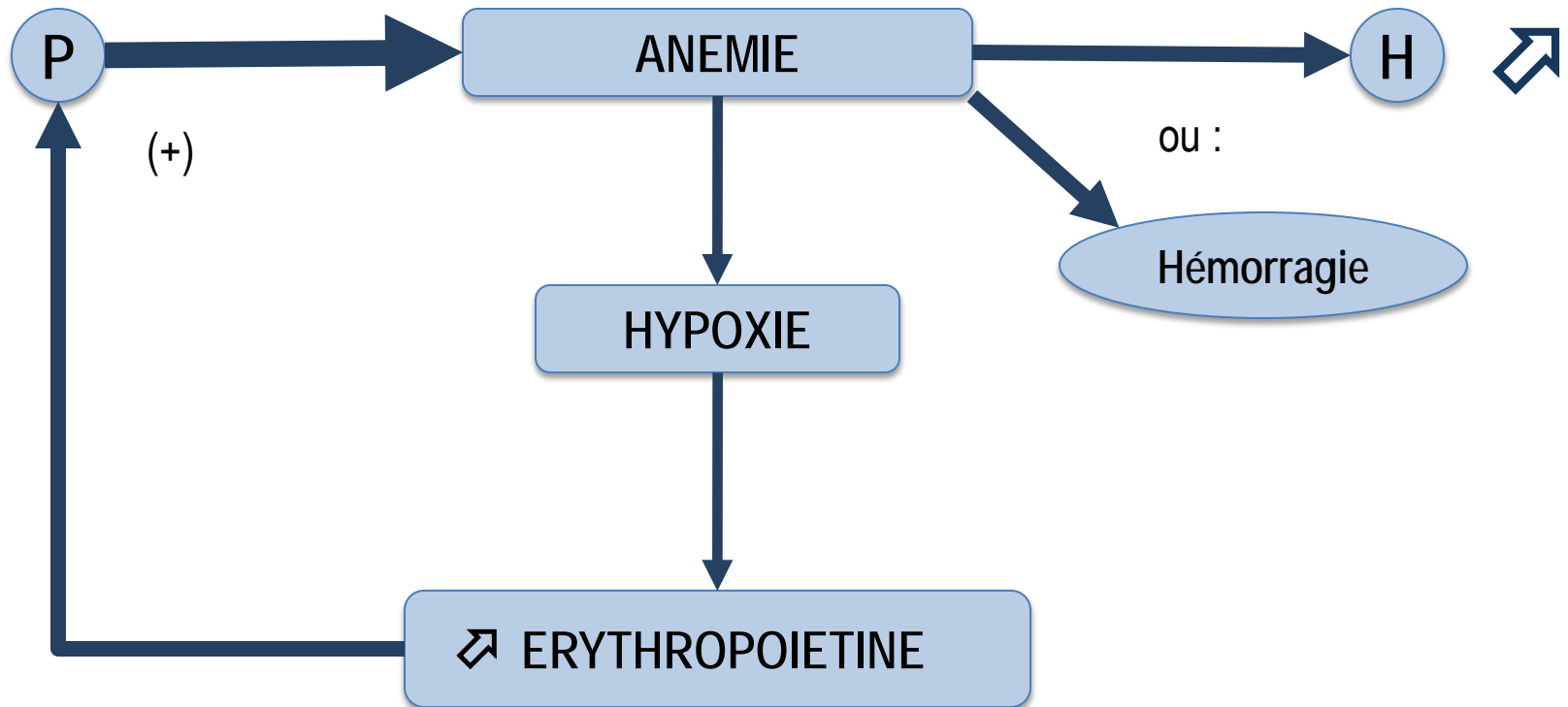
<sup>2</sup> Par cytométrie de flux

<sup>3</sup> 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)

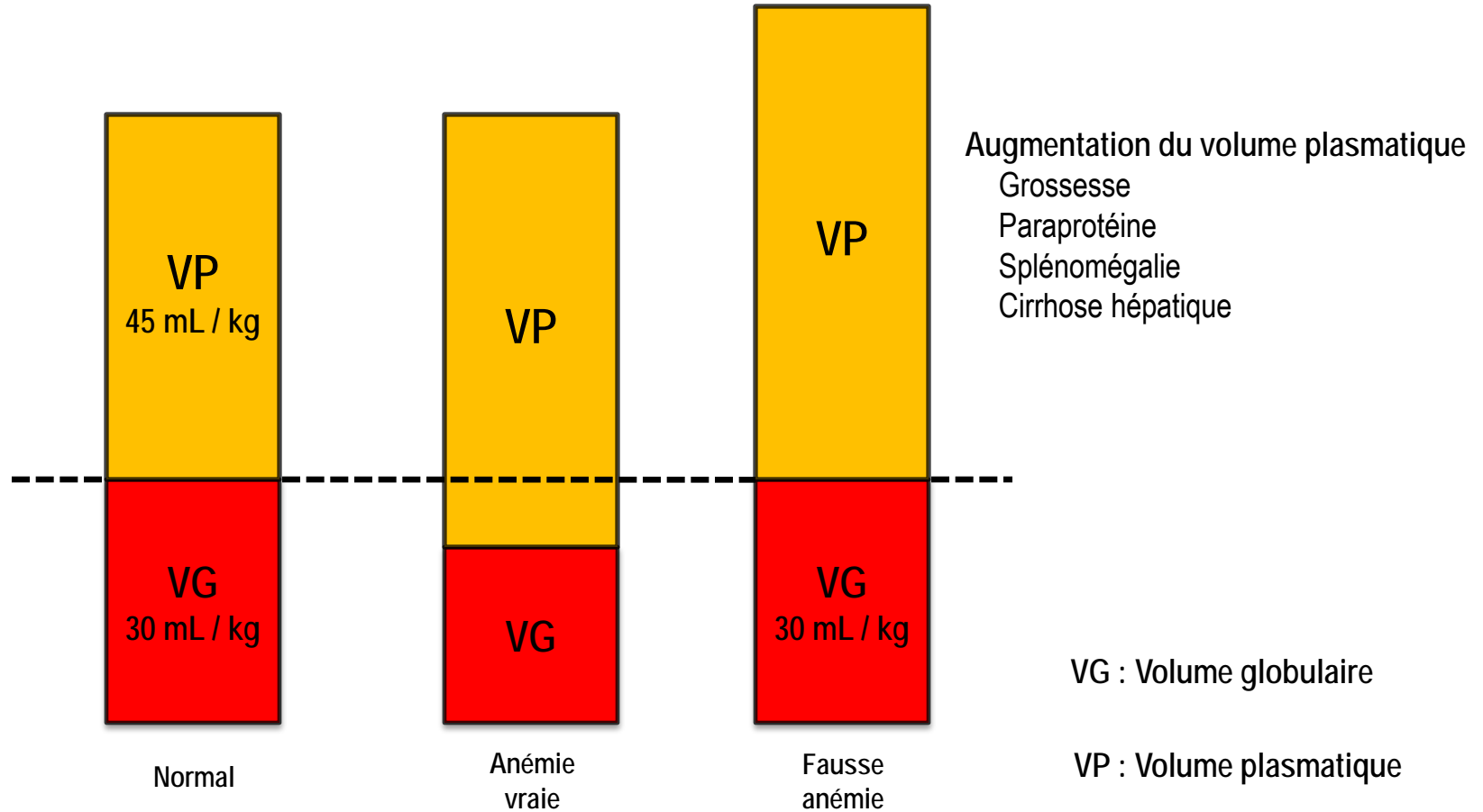


**P** : PRODUCTION

**H** : HEMOLYSE / SENESCENCE DES ERYTHROCYTES

# MECANISMES DES ANEMIES (3)

## VOLUMES GLOBULAIRE, PLASMATIQUE ET SANGUIN



# ANEMIES

## CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

### ANEMIE HYPOREGENERATIVE

(Réticulocytes < 120 G / L / IPR < 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
- Trouble de l'utilisation du fer (*anémie sidéroblastique, thalassémie*)

#### 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>

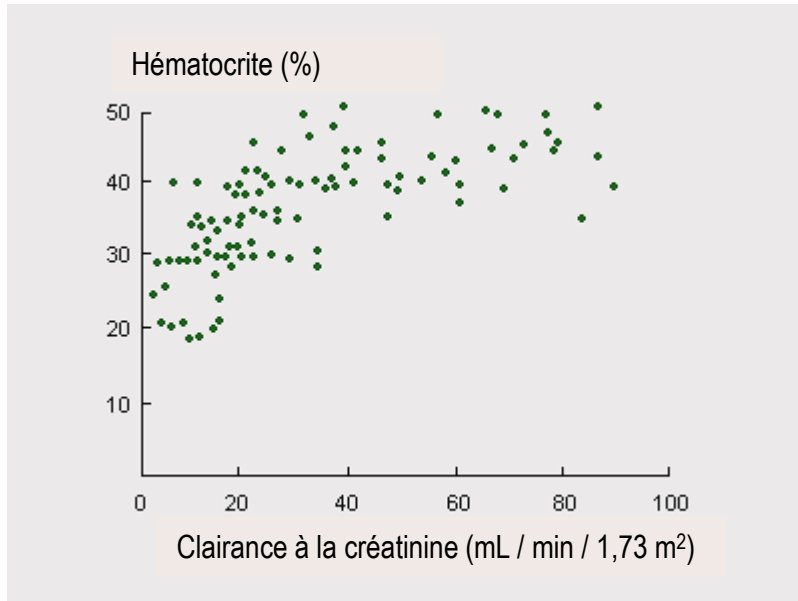
INFILTRATION MEDULLAIRE (*Leucémie aiguë, néoplasie lymphoïde, cancer métastatique*)

FIBROSE MEDULLAIRE

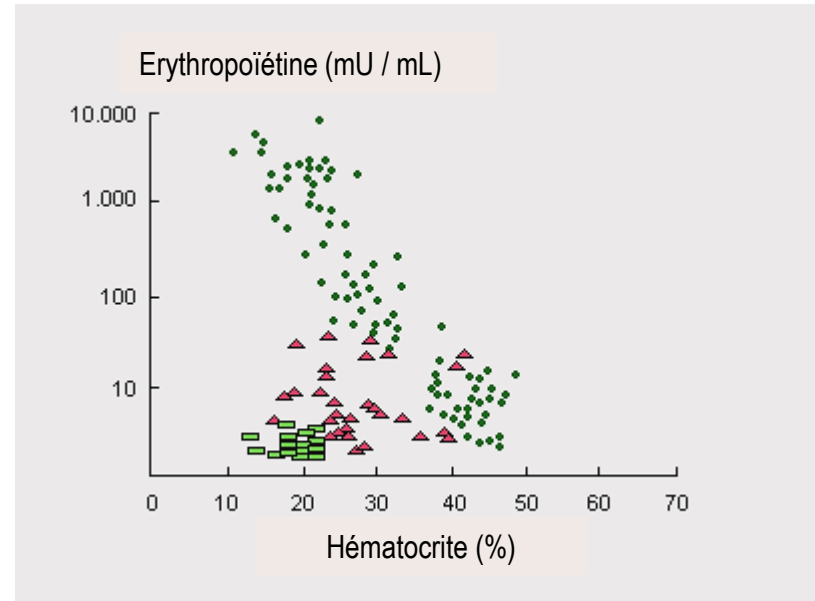
HEMOPHAGOCYTOSE

<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*)

AFFECTION DU COLLAGENE

PARVOVIRUS B19

GROSSESSE

MEDICAMENTS :

Antiépileptiques

Azathioprine

Chloramphénicol

Sulfamidés

Isoniazide

Procainamide

# 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 (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 (AA) (2)

## TOXICITE MEDICAMENTEUSE

OBLIGATOIRE :	liée à la dose	<i>Alkylants</i>
FACULTATIVE :	liée à la dose non liée à la dose	<i>Chloramphénicol</i> <i>Chloramphénicol</i>

## CAS PARTICULIER DU CHLORAMPHENICOL

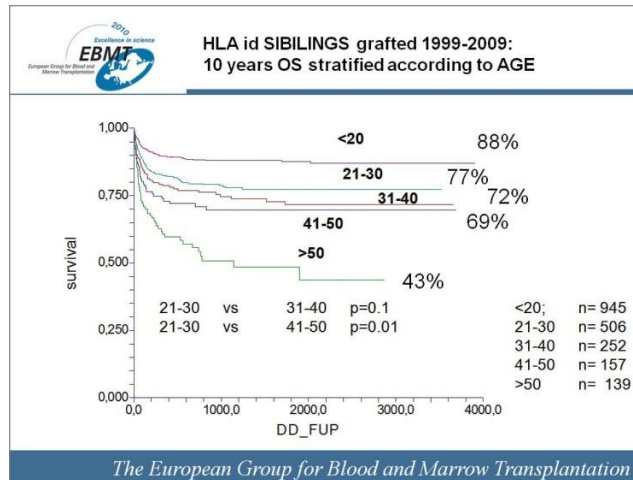
	TOXICITE LIEE A LA DOSE	TOXICITE NON LIEE A LA DOSE
INCIDENCE	Fréquente	Rare
DEBUT	Immédiat	Différé (quelques mois)
SYMPTOMES	Discrets	Sévères (infections, hémorragies)
EVOLUTION	Spontanément favorable	Souvent fatale

# ANEMIE APLASTIQUE (AA) (3)

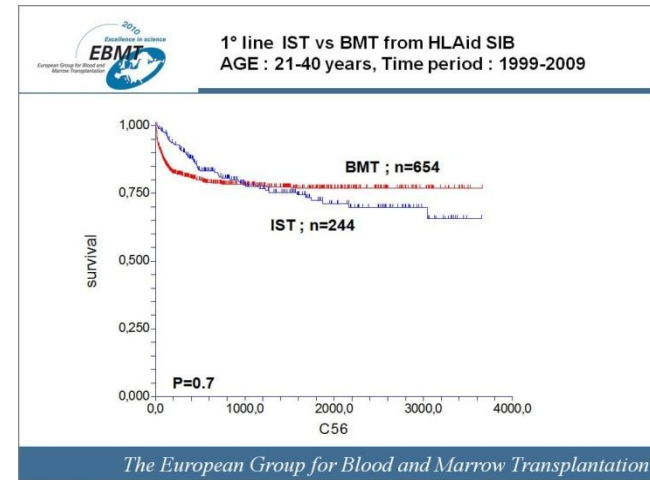
## TRAITEMENT

### GREFFE DE MOELLE OSSEUSE VS IMMUNOSUPPRESSION

1

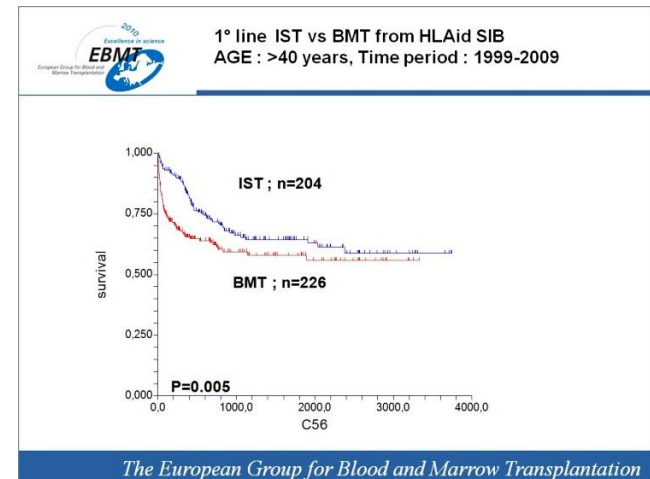


2



- 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 APLASTIQUE (AA) (4)

## TRAITEMENT (2)

### 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 (± corticoïdes à haute dose ± 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 ± corticoïdes ± G-CSF	<b>HST<sup>1</sup> si donneur HLA compatible dans la fratrie</b>  <b>Sinon, immunosuppression :</b> Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine ± corticoïdes ± 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 ± corticoïdes ± 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 ± corticoïdes ± G-CSF

<sup>1</sup> HST : Hématopoïetique 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 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

## TROUBLE DE L'UTILISATION DU FER

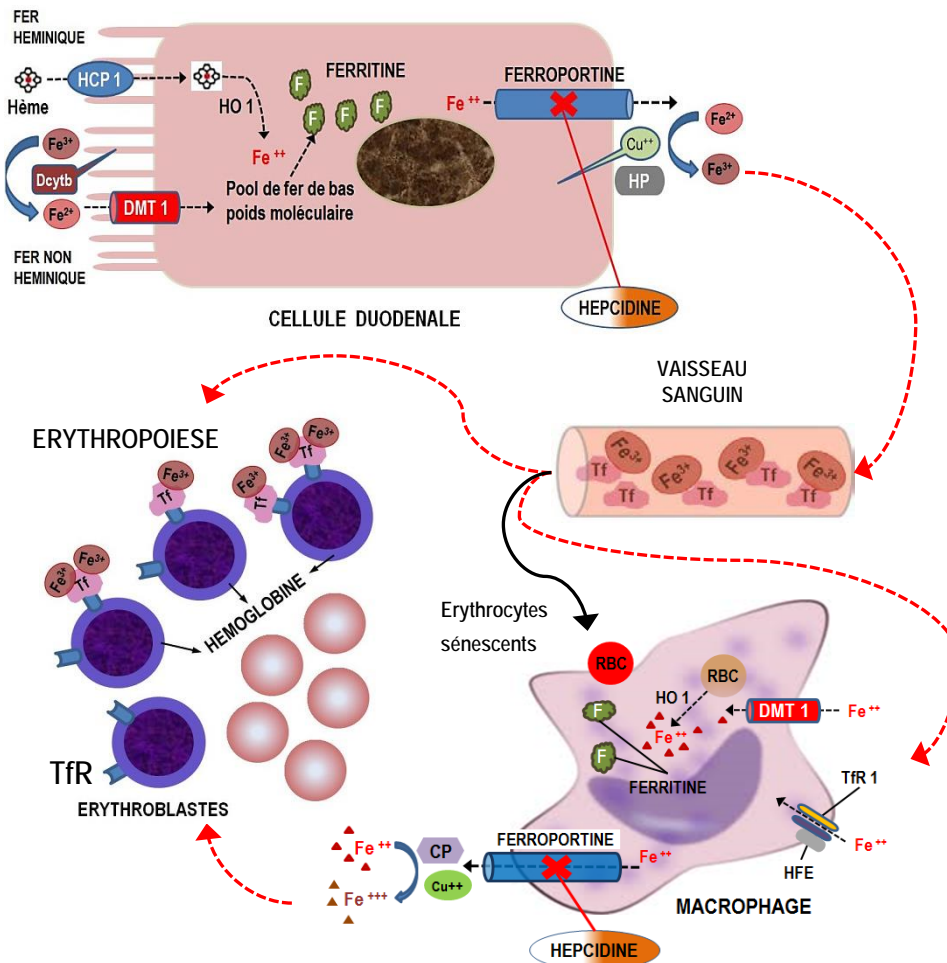
## HEMOGLOBINOPATHIE

$\beta$ -Thalassémie  
 $\alpha$ -Thalassémie  
Hémoglobinoses E, C

## ANEMIE SIDEROBLASTIQUE

Héréditaire  
Acquisé : 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 Céruleoplasmine (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)

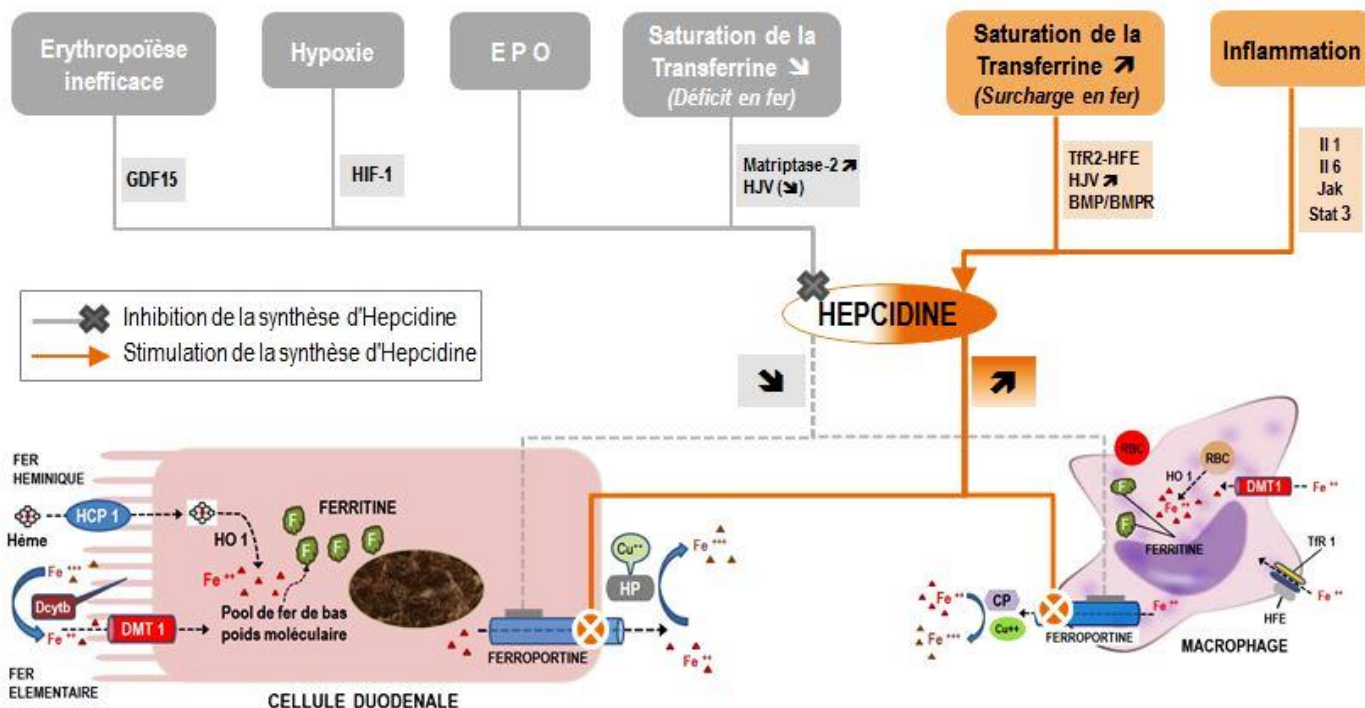
↘ Hépcidine : ↓ Ferroportine (internalisation) → ↓ transfert du  $Fe^{2+}$  qui reste dans la cellule → carence fonctionnelle → une surcharge en Fe des macrophages (p.ex. : anémie inflammatoire)

↔ 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 : Hème Carrier Protein 1  
 2 Dcytb : Duodenal cytochrome b reductase  
 3 DMT 1 : Divalent Metal Transporter 1  
 4 TfR : Transferrin Receptor  
 5 Hp : Héphaestine  
 6 HO 1 : Hème Oxygénase 1  
 7 CP : Céruleoplasmine  
 HFE : High Fe (Human hemochromatosis protein)

# METABOLISME DU FER

## REGULATION PAR L'HEPCIDINE

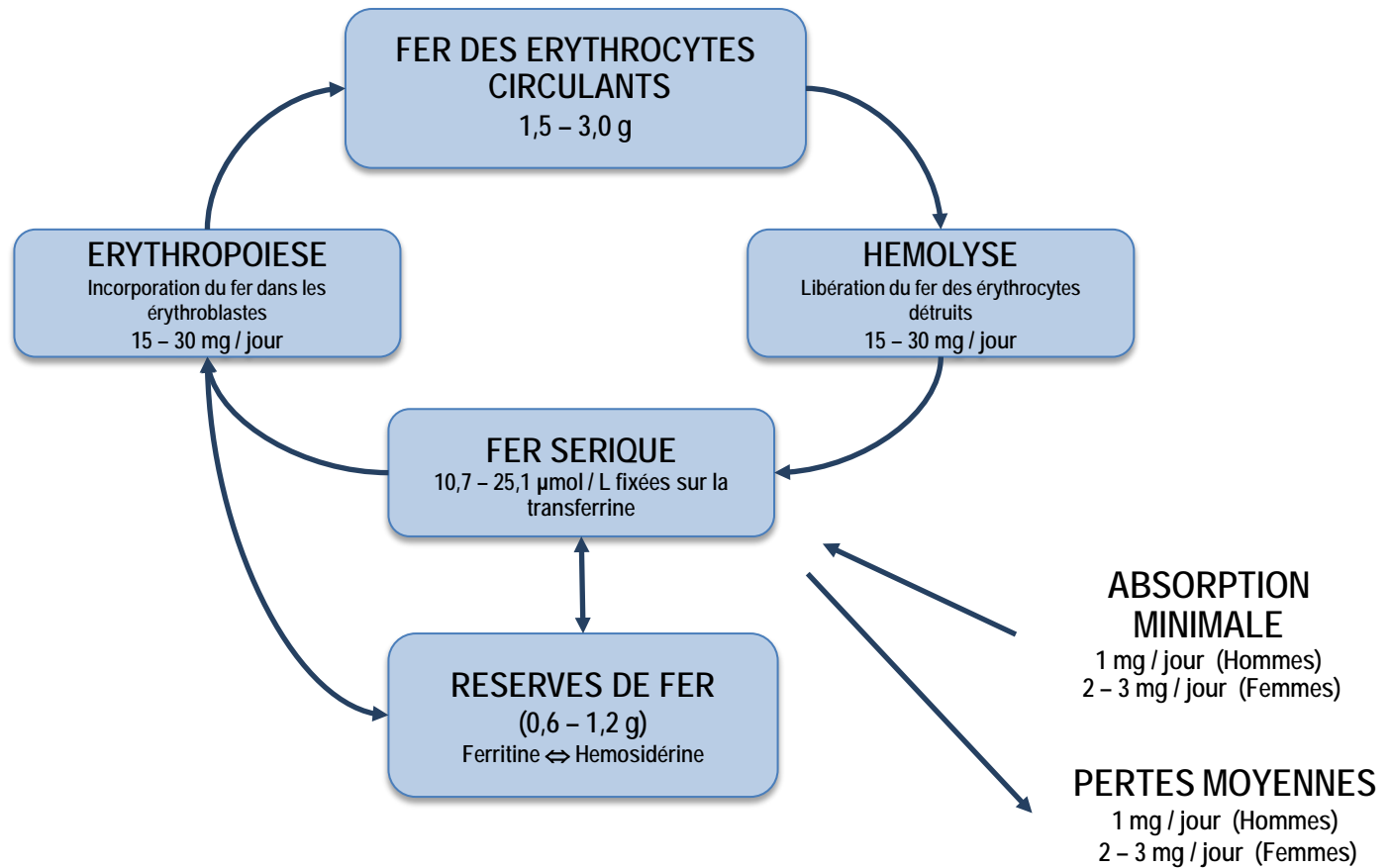


L'Hepcidine contrôle le fonctionnement de la ferroportine et règle ainsi la résorption et la distribution du fer. Les mécanismes en gris ont pour conséquence une diminution de l'Hepcidine se traduisant par un transit du fer normal ou augmenté. En orange, les causes de stimulation de la production de l'Hepcidine, avec rétention du fer dans les cellules duodénales et les macrophages (état ferriprive fonctionnel)

De rares mutations des gènes du DMT 1 ou de la Matriptase-2 se traduisent par une anémie ferriprive réfractaire à l'administration de fer par voie orale (IRIDA : Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia)

HCP 1 : *Heme Carrier Protein 1* / DMT 1 : *Divalent Metal Transporter 1* / Dcytb : *Duodenal cytochrome B (Ferriréductase)*  
 HP : *Héphaestine* / CP : *Céruloplasmine* / HO 1 : *Hème Oxygénase 1* / HFE : *High Fe (Hemochromatosis protein)* / TfR : *Transferrin Receptor*  
 HIF-1 : *Hypoxia Induced Factor 1* / HJV : *Hémojuvéline* / BMP / BMPR : *Bone Morphogenetic Protein* / GDF15 : *Growth Differentiation Factor 15*  
 Matriptase-2 : *Protéase membranaire (Gène : TMPRSS6) provoquant une lyse de l'Hémojuvéline*

# CYCLE DU FER



Intervalles de référence<sup>1</sup> :

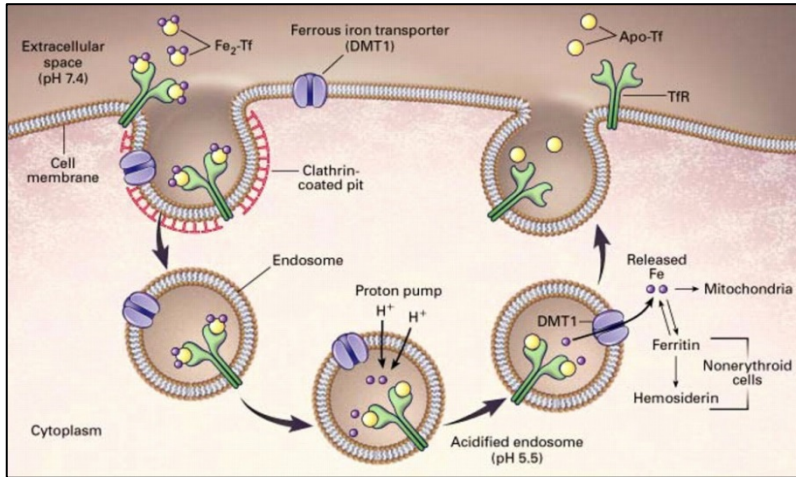
Fer sérique	12,5 – 25,1 µmol / L (H <sup>2</sup> )	10,7 – 21,4 µmol / L (F <sup>3</sup> )
Transferrine	24,7 – 44,4 µmol / L	
Ferritine sérique	6 mois – 2 ans	15 – 120 µg / L
	H : > 2 ans	30 – 300 µg / L
	F : 2 – 50 ans	10 – 160 µg / L
	F : > 50 ans	30 – 300 µg / L

<sup>1</sup> LCC-CHUV, 2012

<sup>2</sup> H : sexe masculin

<sup>3</sup> F : sexe féminin

# 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)

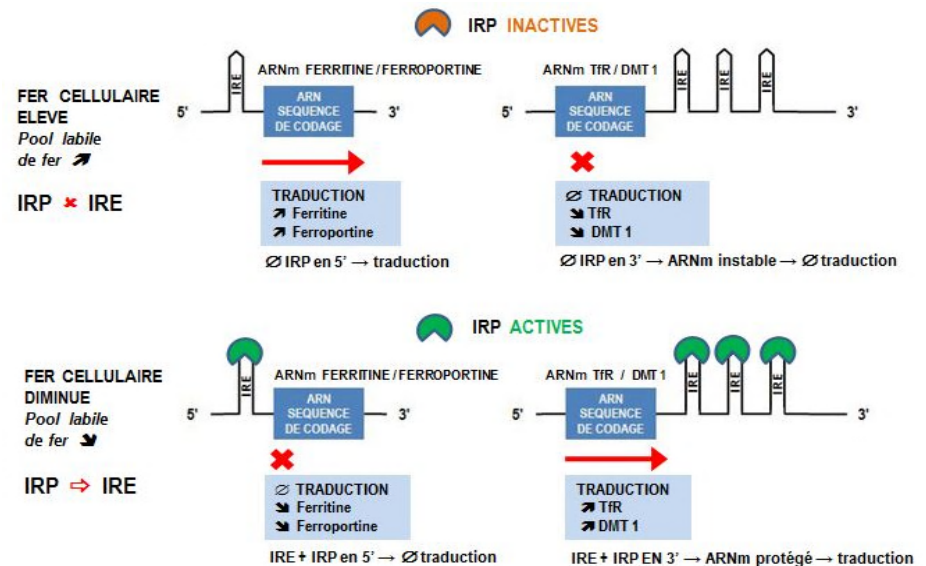
Les interactions entre IRE(s) et IRP permettent la régulation de la synthèse de la ferritine, de la ferroportine, du DMT 1 et des récepteurs de la transferrine (TfR) en fonction de la charge en fer du pool labile intracellulaire

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 DMT1 → ↘ 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	↘	↘	↗
TROUBLE DE L'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

### Sidéroblastes en couronne :

Augmentés dans les anémies sidéroblastiques  
(indication à l'examen de moelle osseuse), v. p. 44

# 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	500 mg
Besoins foetaux	290 mg
Placenta	25 mg
Pertes basales ( <i>0,8 mg / jour pendant 9 mois</i> )	220 mg
TOTAL :	1'035 mg

## 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. 37-38*)



# 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*

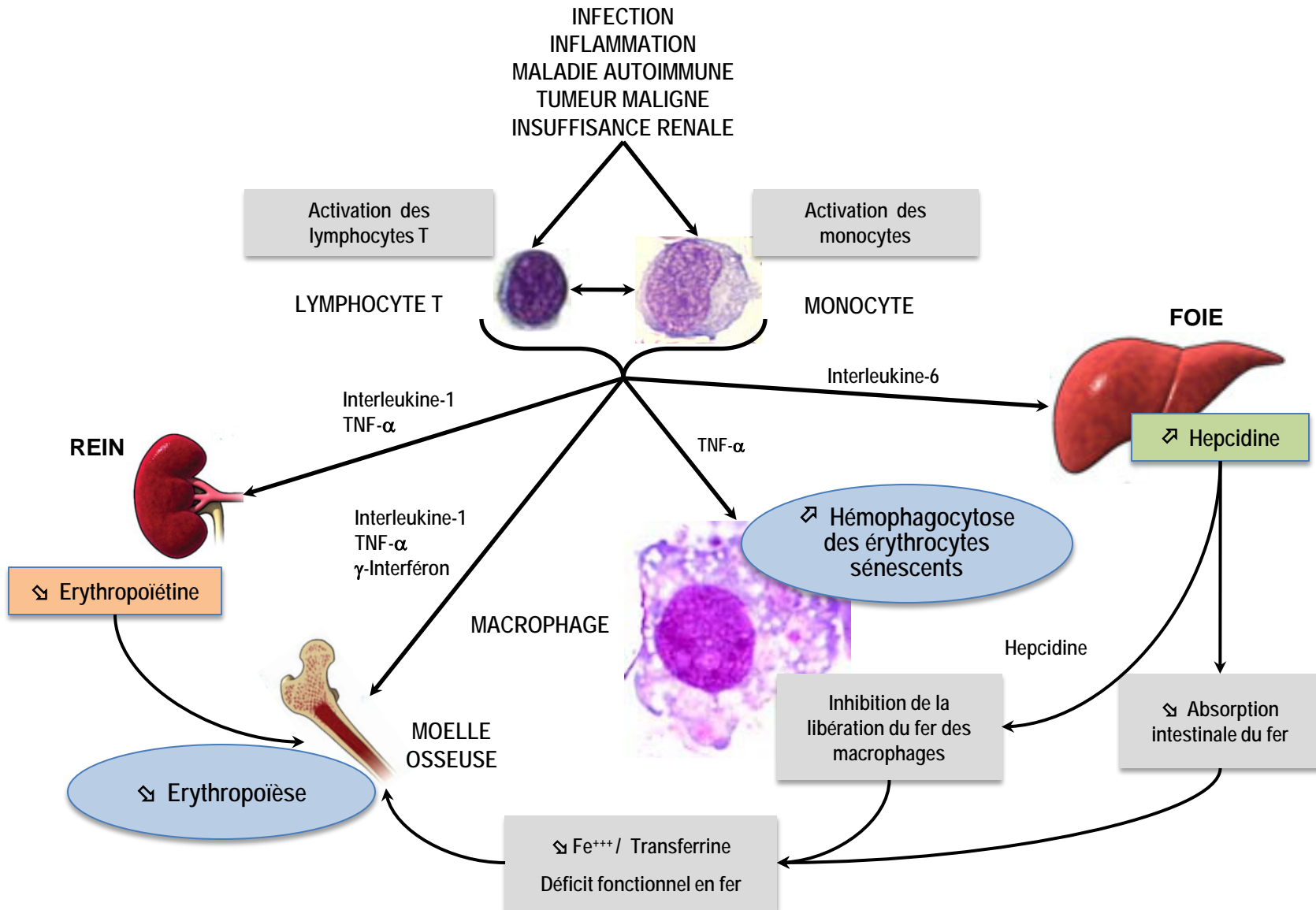
**Par voie parentérale :** 1-2 perfusion(s) de 500-1'000 mg (15 mg / kg) de carboxymaltose ferrique  
év. oxyde de Fe<sup>+++</sup> saccharose : 100-200 mg IV 1-3 x / semaine

**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. 31)

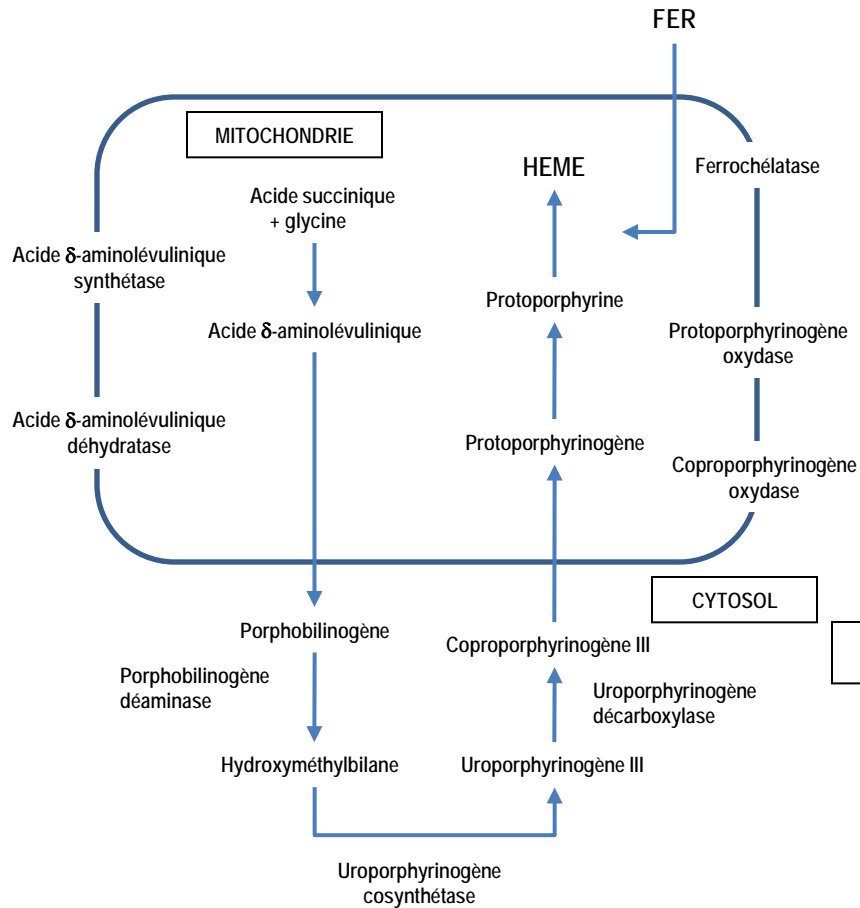
<sup>1</sup> Seuls certains automates utilisés en hématologie sont à même de déterminer ces deux paramètres

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

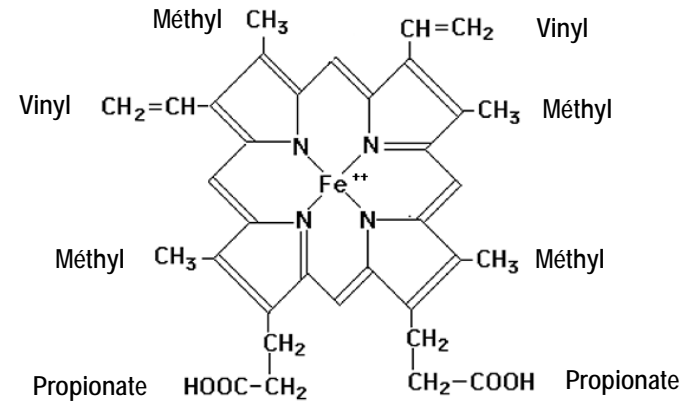
# ANEMIE INFLAMMATOIRE



# SYNTHESE DE L'HEME



## Noyau porphyrinique + Fer



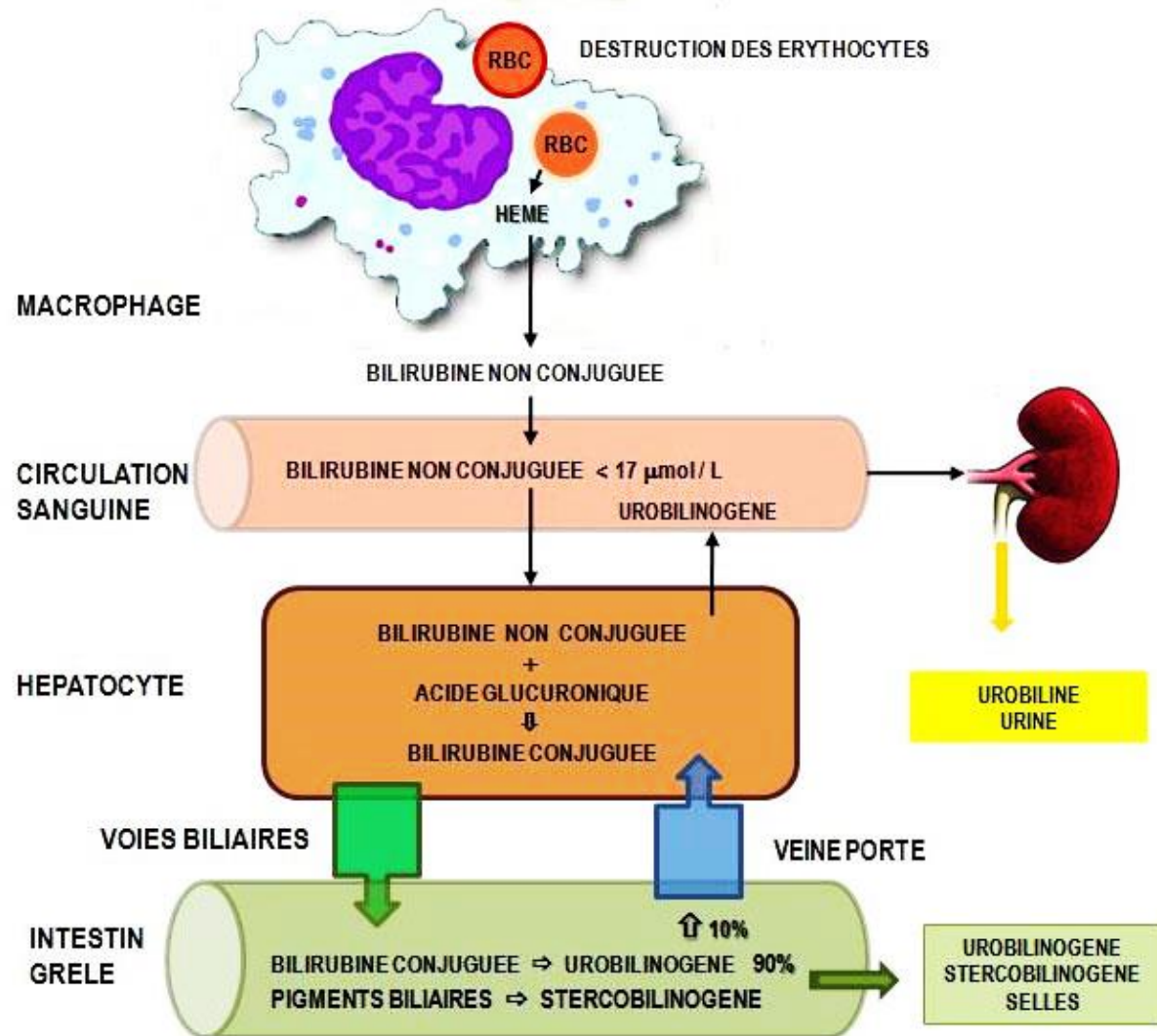
La molécule d'hème

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

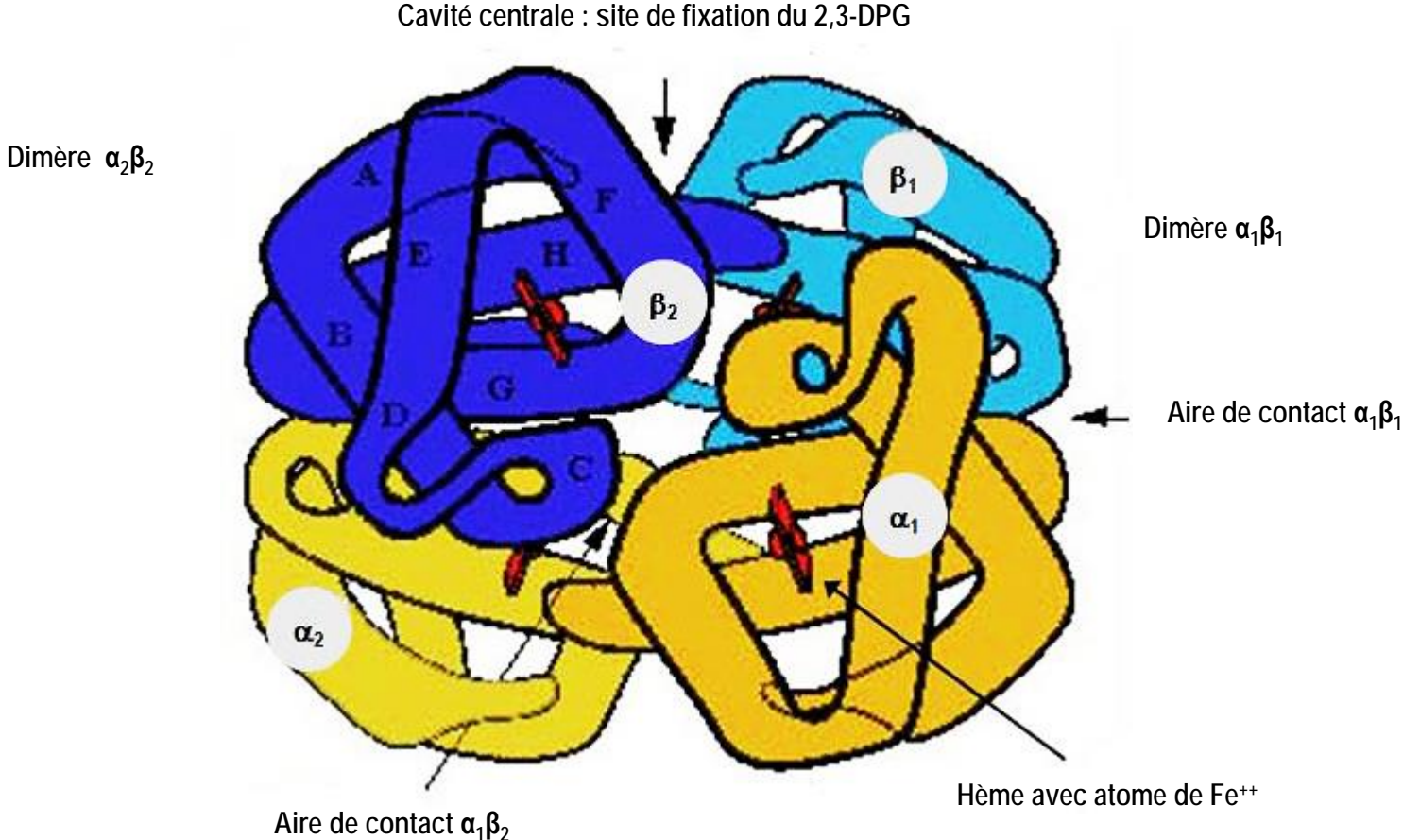
MALADIE	TYPE	DEFICIT ENZYMATIQUE
Porphyrie de Doss	H	ALA déhydratase
Porphyrie aiguë intermittente	H	Porphobilinogène déaminase
Porphyrie érythropoïétique congénitale	E	Uroporphyrinogène cosynthétase
Porphyrie cutanée	H	Uroporphyrinogène décarboxylase
Coproporphyrine héréditaire	H	Coproporphyrinogène 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.

# DEGRADATION DE L'HEMOGLOBINE

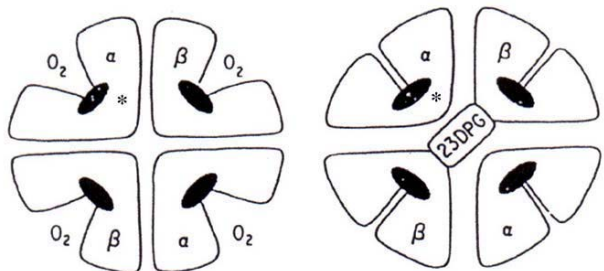


# STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE



Tétramère de l'hémoglobine avec les aires de contact

# HEMOGLOBINE / INTERACTION O<sub>2</sub> ET 2,3-DPG



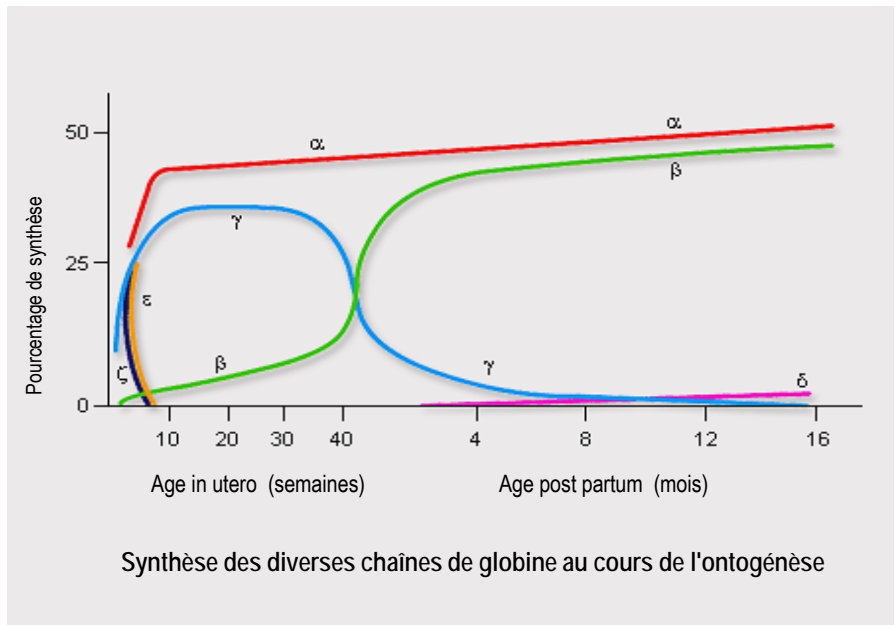
\* Hème

Oxyhémoglobine

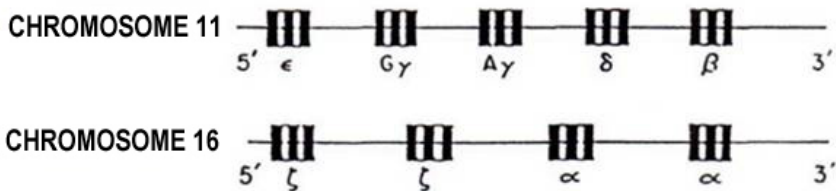
Déoxyhémoglobine

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

	STRUCTURE DE LA GLOBINE	HEMOGLOBINE
Hémoglobines embryonnaires	$\xi_2 \epsilon_2$	Gower 1
	$\xi_2 \gamma_2$	Portland
	$\alpha_2 \epsilon_2$	Gower 2
Hémoglobines de l'adulte	$\alpha_2 \beta_2$	A
	$\alpha_2 \delta_2$	A <sub>2</sub> (1,5 – 3,0%)
	$\alpha_2 \gamma_2$	F (< 1%)



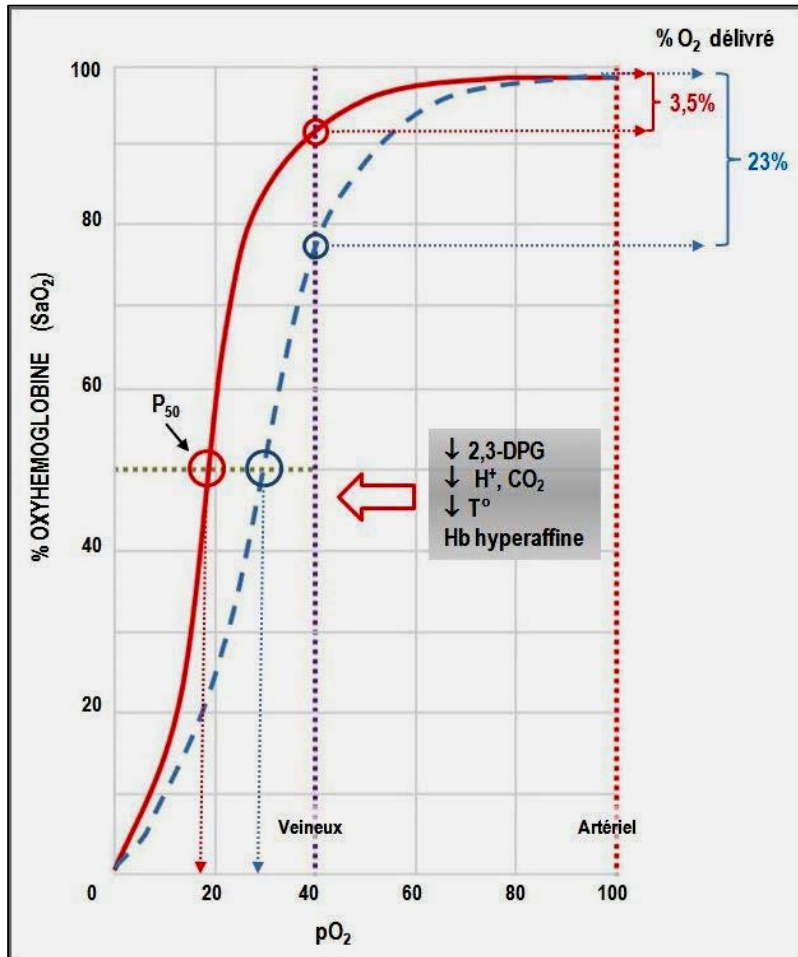
## GENES CODANT POUR LES DIVERSES CHAINES DE GLOBINE



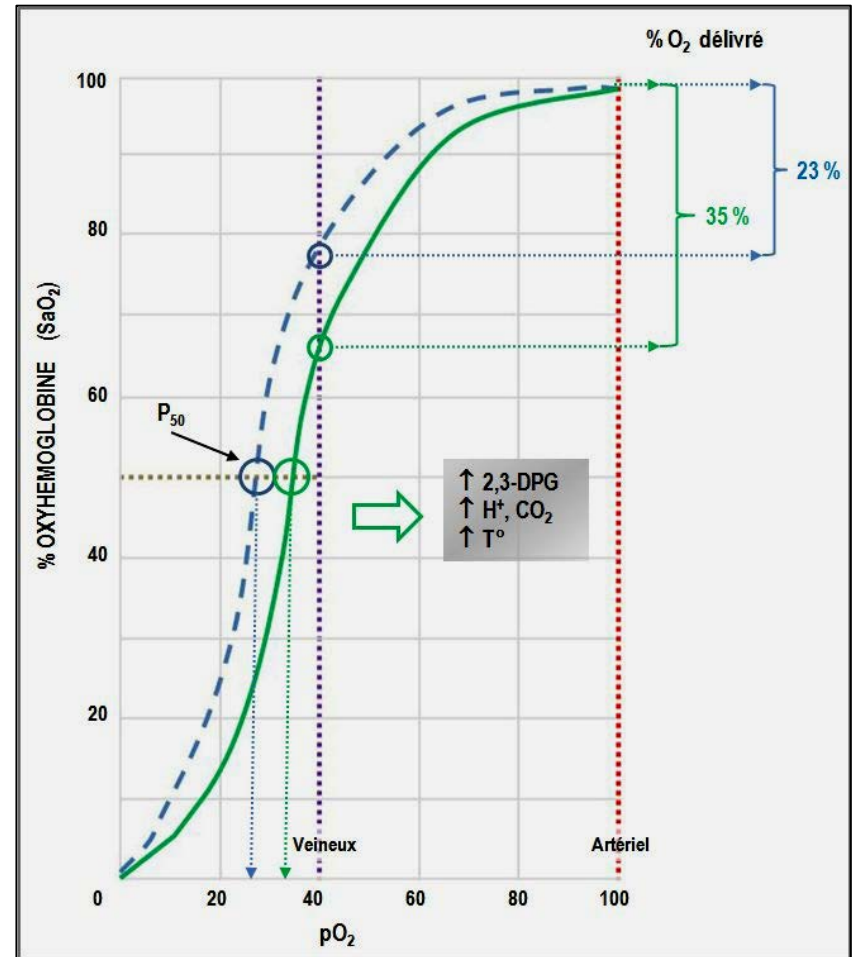
D'après : Wajcman H., Lantz B., Girot R. : les maladies du globule rouge 1992; Médecine-Sciences Flammarion : p. 12.



# COURBE DE DISSOCIATION DE L'HEMOGLOBINE



Déviaton à gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine par  $\downarrow$  du 2,3-DPG :  $\uparrow$  de l'affinité de l'hémoglobine pour  $O_2$   
 Sur ce schéma, perte d'environ 20% d'apport d' $O_2$  aux tissus



Déviaton à droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine par  $\uparrow$  du 2,3-DPG :  $\downarrow$  de l'affinité de l'hémoglobine pour  $O_2$   
 Sur ce schéma, gain de 12% d'apport d' $O_2$  aux tissus

Courbe normale : - - - -

# ANEMIE PAR DEFAUT D'UTILISATION DU FER

## ANEMIE SIDEROBLASTIQUE

### PHYSIOPATHOLOGIE

Anomalie de synthèse du noyau porphyrique  
Présence de sidéroblastes en couronne (*moelle osseuse*)  
Rôle de la vitamine B<sub>6</sub> (*Pyridoxine*)

### CLASSIFICATION

Forme acquise :

*Primaire*

*Secondaire*

*Plomb (saturnisme)*

*Isoniazide*

*Chloramphénicol*

*Pyrazinamide*

*Alcool*

Forme héréditaire :

*Liée au sexe*

*Autosomale*

*Mitochondriale*



# ANEMIE PAR DEFAUT D'UTILISATION DU FER (2)

## THALASSEMIES

### PHYSIOPATHOLOGIE

#### DEFAUT DE SYNTHESE DE LA GLOBINE

Importante hétérogénéité moléculaire (*altérations du DNA, par ex. délétions plus ou moins importantes, 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

#### HEMOLYSE CENTRALE (*MOELLE OSSEUSE*) ET PERIPHERIQUE PAR INSTABILITE DES TETRAMERES

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

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

# $\alpha$ -THALASSEMIE

## VARIETES CLINIQUES

Individu normal

Porteur asymptomatique

$\alpha$ -Thalassémie mineure

Maladie de l'hémoglobine H

*Anémie modérée, parfois sévère*

*Splénomégalie*

*Corps d'inclusions*

Hémoglobine Bart ( $\gamma_4$ )

*Anasarque foeto-placentaire (mort in utero)*

CHROMOSOME 16

$\alpha\alpha / \alpha\alpha$

$- \alpha / \alpha\alpha$

$- - / \alpha\alpha$  ou  $- \alpha / - \alpha$

$- - / - \alpha$

$- - / - -$

## DIAGNOSTIC

Recherche de corps d'inclusions

Electrophorèse de l'Hb sur un hémolysat frais<sup>1</sup> à pH alcalin ou neutre. Focalisation isoélectrique (Hb H)

Analyse du DNA

<sup>1</sup> L'hémoglobine H est instable !

# $\beta$ -THALASSEMIE

## $\beta$ -THALASSEMIE MINEURE

$\beta$  /  $\beta^+$ -thal ou  $\beta$  /  $\beta^0$ -thal (hétérozygotie)

"Micropolyglobulie" : par ex. Ery : 6,2 T/L, Hb : 105 g/L, MCV : 62 fL

Cellules cibles, ponctuations basophiles. Electrophorèse de l'Hb : ↗ Hb A<sub>2</sub> et F

Conseil génétique

$\beta$  : gène normal

$\beta^0$  : mutation avec absence de production de chaînes  $\beta$

$\beta^+$  : mutation avec production résiduelle de chaînes  $\beta$

## $\beta$ - THALASSEMIE INTERMEDIAIRE

$\beta^0$ -thal /  $\beta^+$ -thal (double hétérozygotie) ou

$\beta^+$ -thal /  $\beta^+$ -thal (homozygotie) → nette  $\simeq$  de la synthèse des chaînes  $\beta$  (gène  $\beta^+$ )

Anémie d'intensité variable (70 – 100 g/L) dépendant de la quantité de chaînes  $\beta$  synthétisées (gène  $\beta^+$ )

Besoins transfusionnels moins importants que dans la  $\beta$ -thalassémie majeure

## $\beta$ -THALASSEMIE MAJEURE

$\beta^0$ -thal /  $\beta^0$ -thal (homozygotie) → absence de synthèse des chaînes  $\beta$  ou

$\beta^0$ -thal /  $\beta^+$ -thal (double hétérozygotie) →  $\simeq$  importante de synthèse des chaînes  $\beta$

Splénomégalie, hépatomégalie

Retard de croissance

Electrophorèse de l'Hb :  $\simeq$  ou absence de l'Hb A

Hb F 20-80 %

Traitement :

Transfusions, chélation du fer, greffe de moelle allogénique

# 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

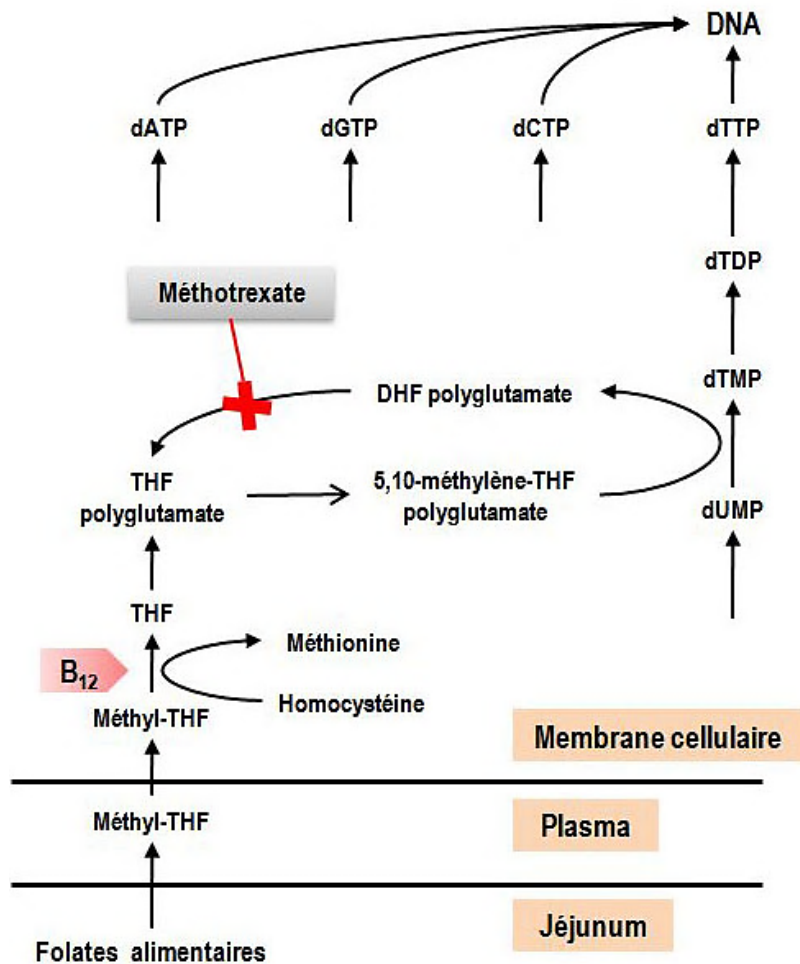
Hépatopathie

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>

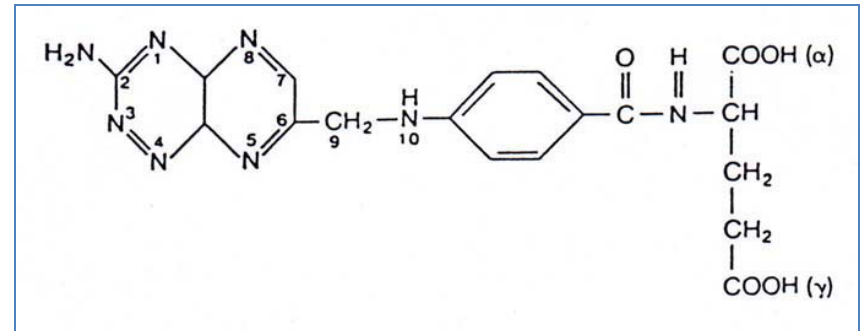
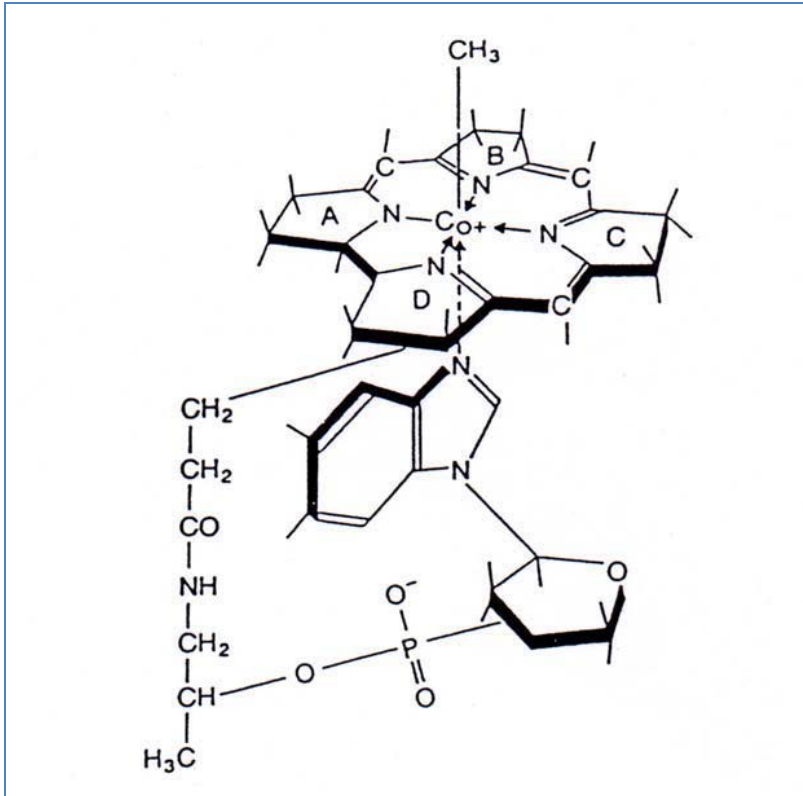
Autre fonction de la vitamine B<sub>12</sub>



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 : déoxyadénosylcobalamine (*tissus*),  
hydroxocobalamine et cyanocobalamine (*utilisés dans le  
traitement des carences en vitamine B12*)

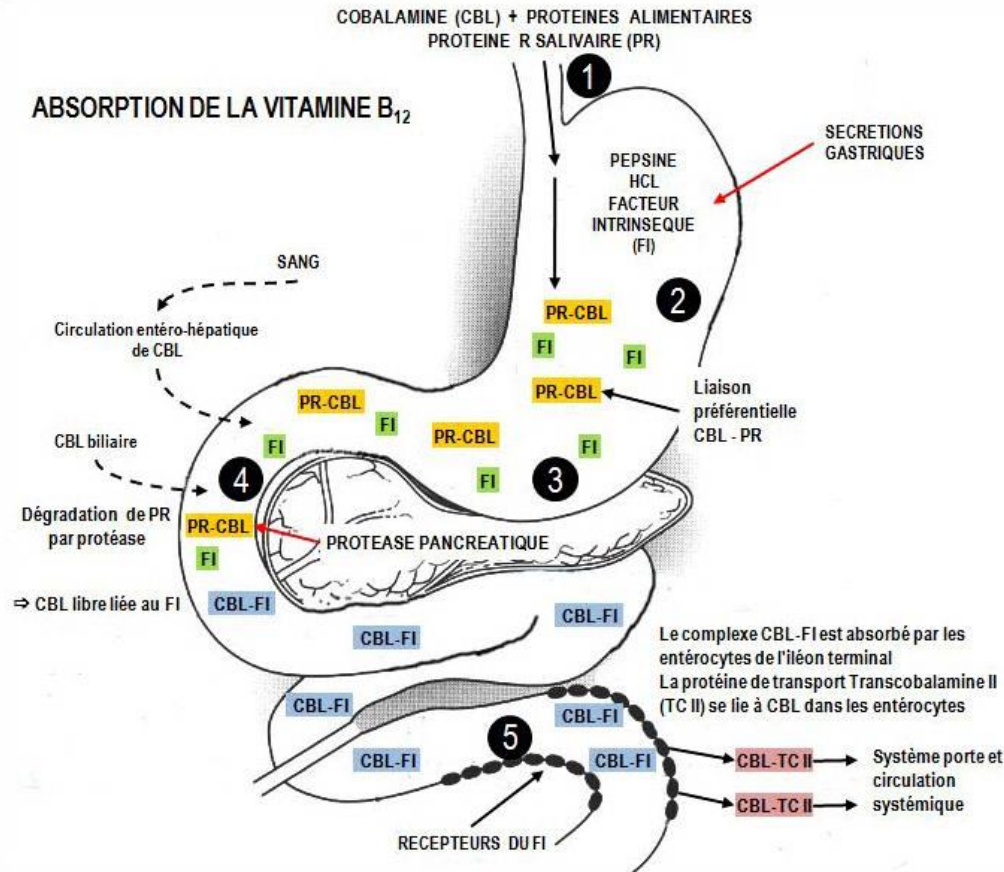
# VITAMINE B<sub>12</sub> ET FOLATES

## 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	Transcobalamines (TC) TC I et III ou haptocorrines ou protéines R : <i>Liaison aux protéines alimentaires puis transport des cobalamines</i> TC II : <i>transport et transfert intracellulaire des cobalamines</i>	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, 2012

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



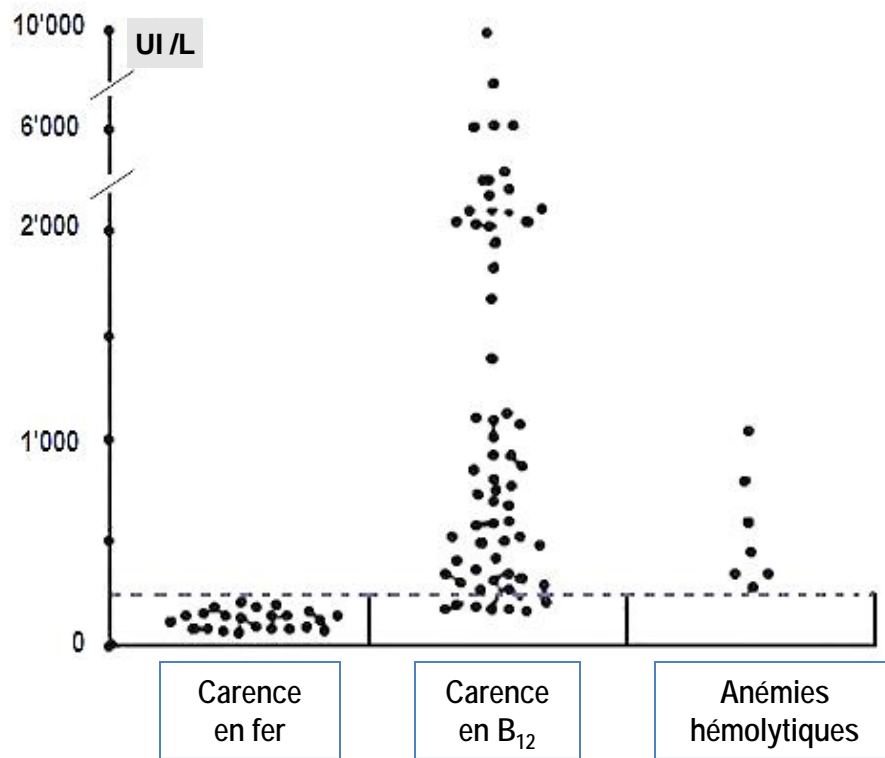
## MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE CARENCE EN VITAMINE B<sub>12</sub> (COBALAMINE)

- 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
- 5 Utilisation de la vitamine B<sub>12</sub> par des bactéries ou *diphyllobothrium latum* (bothriocéphale)
- 4 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* : mégaloblastes

*Sang périphérique* : mégalocytes ("macroovalocytes")

Hémolyse médullaire et périphérique

Moelle avec hyperplasie mégaloblastique 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

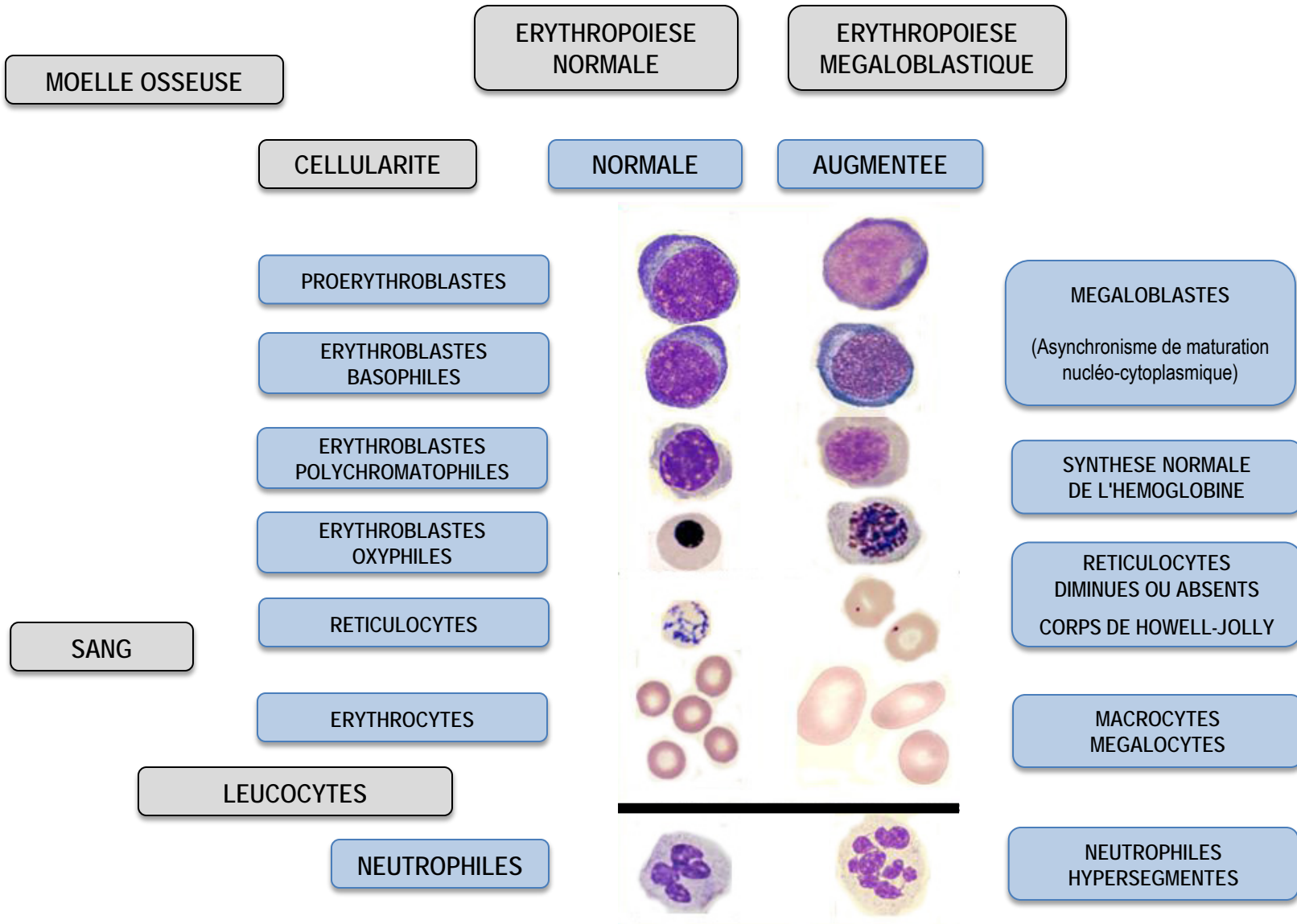
Récolte des urines pendant 48 heures et mesure de la radioactivité éliminée

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

# 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 :

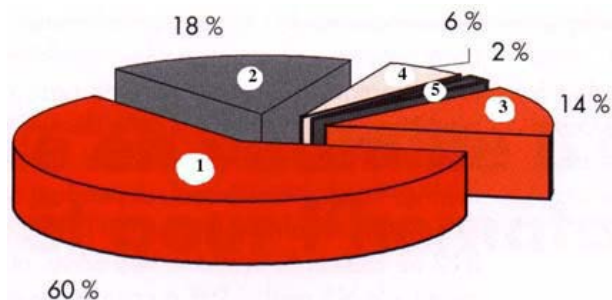
*Résection de l'iléon terminal*

*Maladie de Crohn*

*Entéropathie au gluten*

*Bothriocéphale (Diphyllobothrium latum)*

## CARENCE ALIMENTAIRE



1. Non dissociation de la vitamine B<sub>12</sub> de ses protéines porteuses ou syndrome de maldigestion des vitamines B<sub>12</sub> alimentaires
2. Anémie pernicieuse (Biermer)
3. Indéterminée
4. Malabsorption
5. Carence alimentaire

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

# 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 (BIERMER) (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)

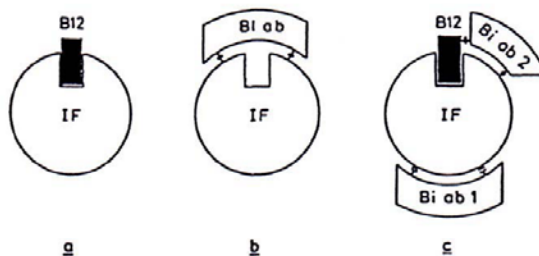
### TEST DE SCHILLING

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%)

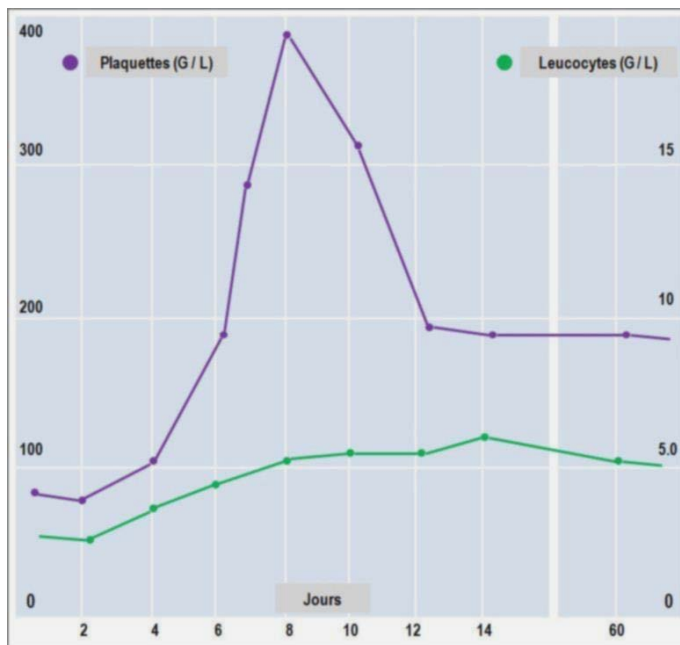
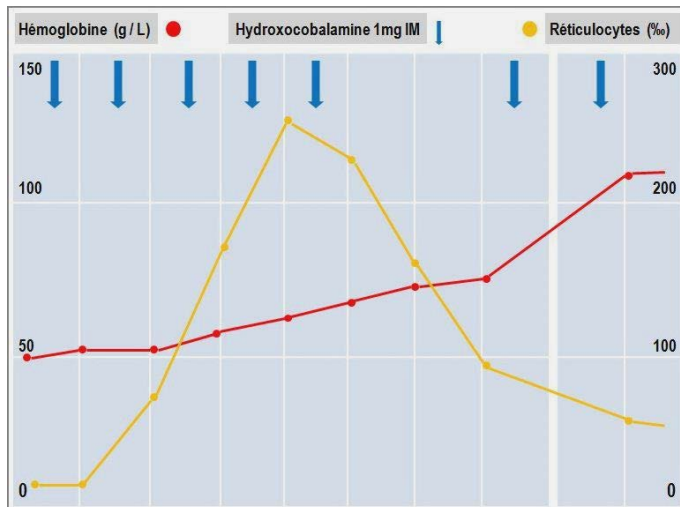


Représentation schématique du facteur intrinsèque (IF), de la vitamine B<sub>12</sub> et de l'anticorps dirigé contre le facteur intrinsèque :

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

# ANEMIE PERNICIEUSE (BIERMER) (3)

## REPONSE A LA SUBSTITUTION D'HYDROXOCOBALAMINE



Après administration d'Hydroxocobalamin 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., Pettit J.E. : Essential Haematology, 5th edition 2006; Blackwell Publishing : p. 55.*

# 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, hémoglobinoses 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
  - ↗ LDH
  - ↗ haptoglobine
  - ↗ stercobilinogène fécal
- Urobilinurie

EPREUVES ISOTOPIQUES ( $^{51}\text{Cr}$ ) : voir page suivante

### 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

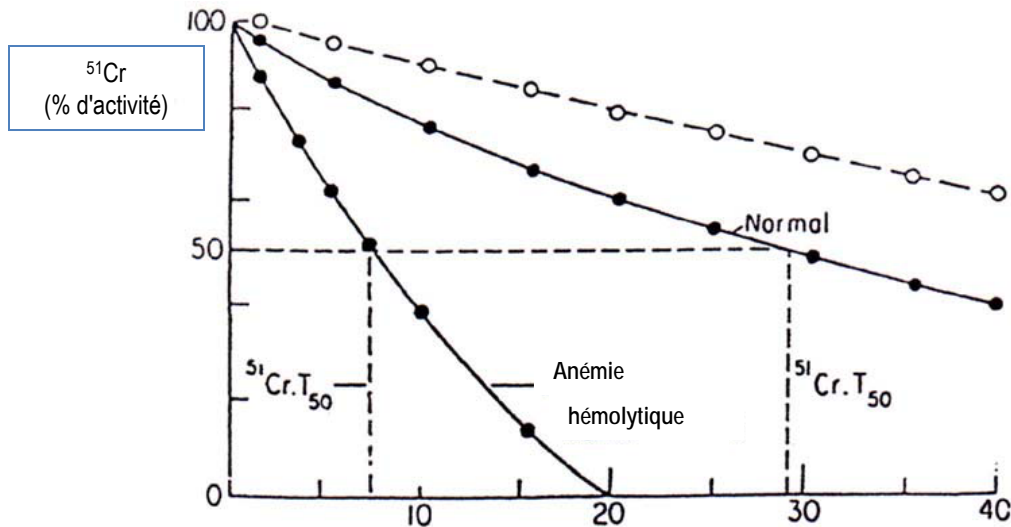
<sup>1</sup>PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
(Hémoglobinurie paroxystique nocturne)

### HEMOLYSE PAR ANOMALIE EXTRACORPUSCULAIRE

Acquise

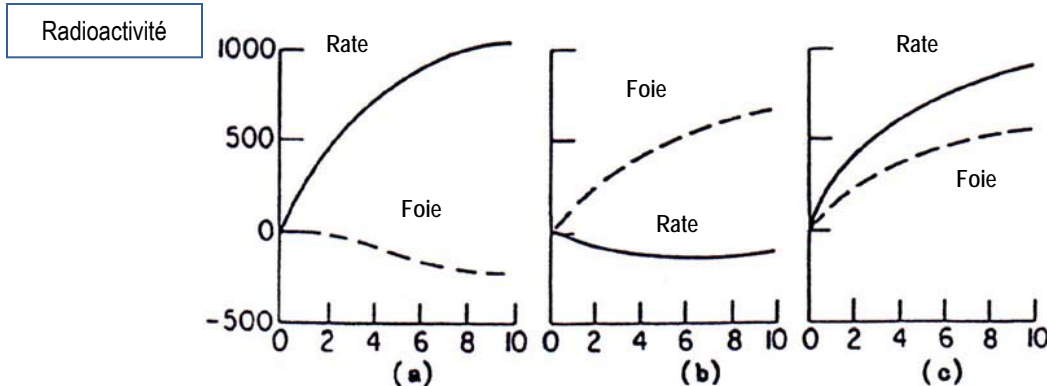
# MESURE DE LA DUREE DE VIE DES ERYTHROCYTES

## RADIOMARQUAGE AU $^{51}\text{Cr}$



Détermination de la  $\frac{1}{2}$  vie érythrocytaire à l'aide du  $^{51}\text{Chrom}$ e ( $^{51}\text{CrT}_{50}$ )

- o - o - o : Courbe théorique
- — • : Courbe normale avec  $\frac{1}{2}$  vie de  $30 \pm 2$  jours
- : Courbe pathologique avec  $\frac{1}{2}$  vie  $< 10$  jours



Comptages externes lors du test au  $^{51}\text{Cr}$  :

- a) Séquestration splénique prédominante (*sphérocytose héréditaire*)
- b) Séquestration essentiellement hépatique (*drépanocytose*)
- c) Séquestration mixte, splénique et hépatique (*certaines variétés d'anémies hémolytiques immunes*)

# 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. 45-47*)

Substitution ou délétion d'un résidu sur une chaîne de la globine

DREPANOCYTOSE

HEMOGLOBINES E, C

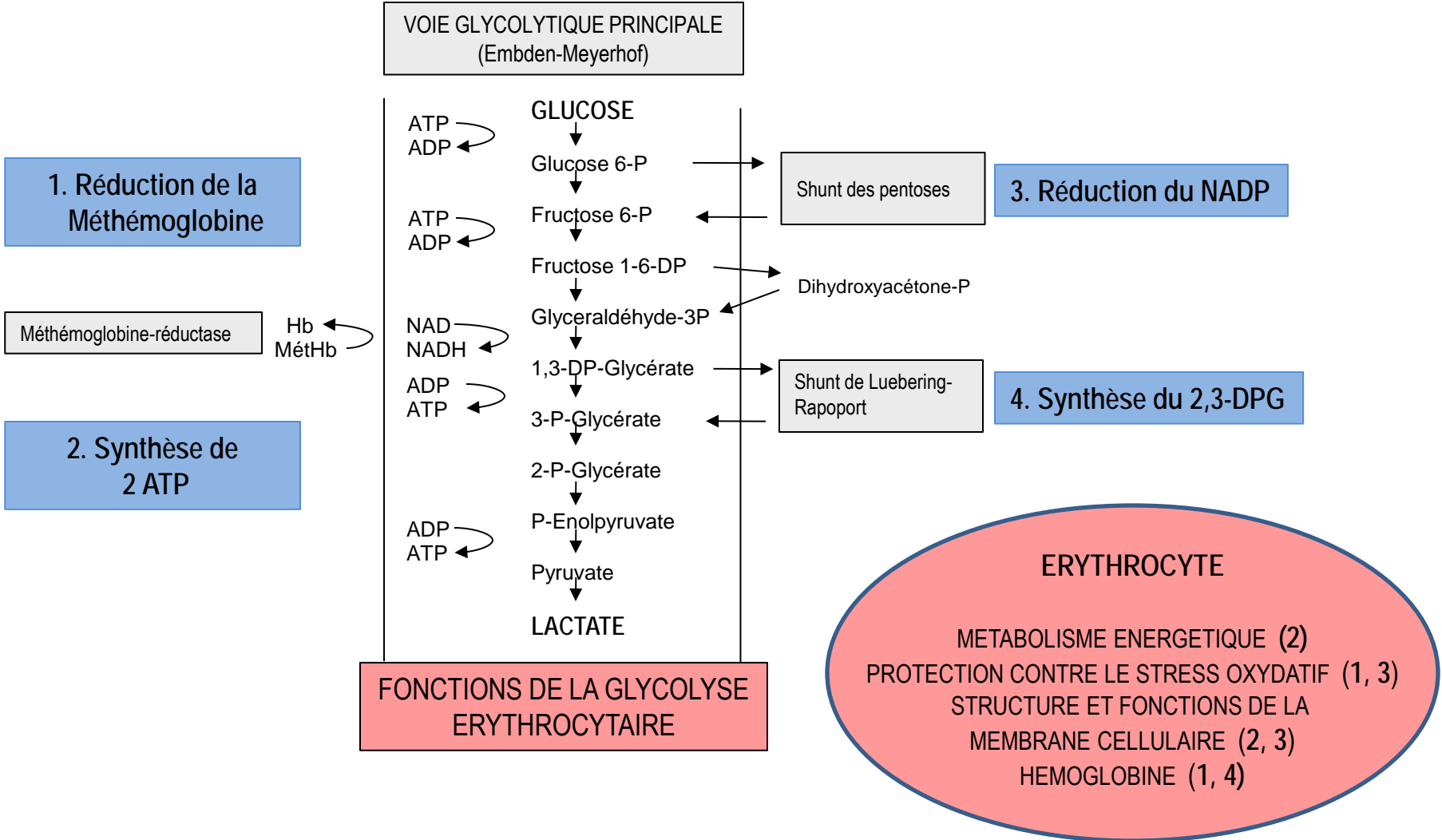
HEMOGLOBINES INSTABLES

HEMOGLOBINES M<sup>1</sup>

HEMOGLOBINES AVEC AFFINITE AUGMENTEE OU DIMINUEE POUR L'HEMOGLOBINE

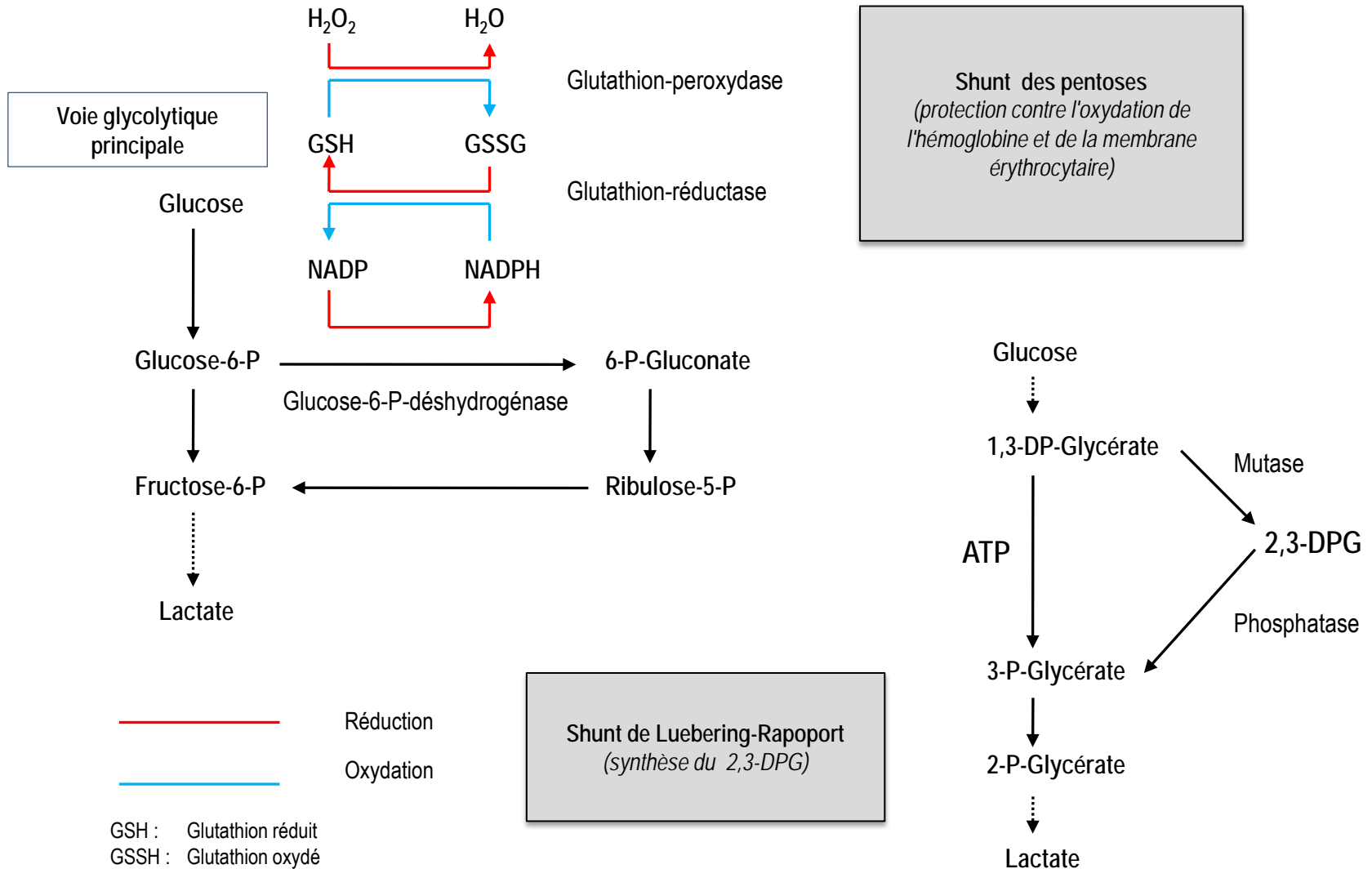
<sup>1</sup> M : Méthémoglobine

# GLYCOLYSE ERYTHROCYTAIRE





# GLYCOLYSE ERYTHROCYTAIRE (2)



# ENZYMOPATHIE ERYTHROCYTAIRE

## FREQUENTE

### SHUNT DES PENTOSES

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)

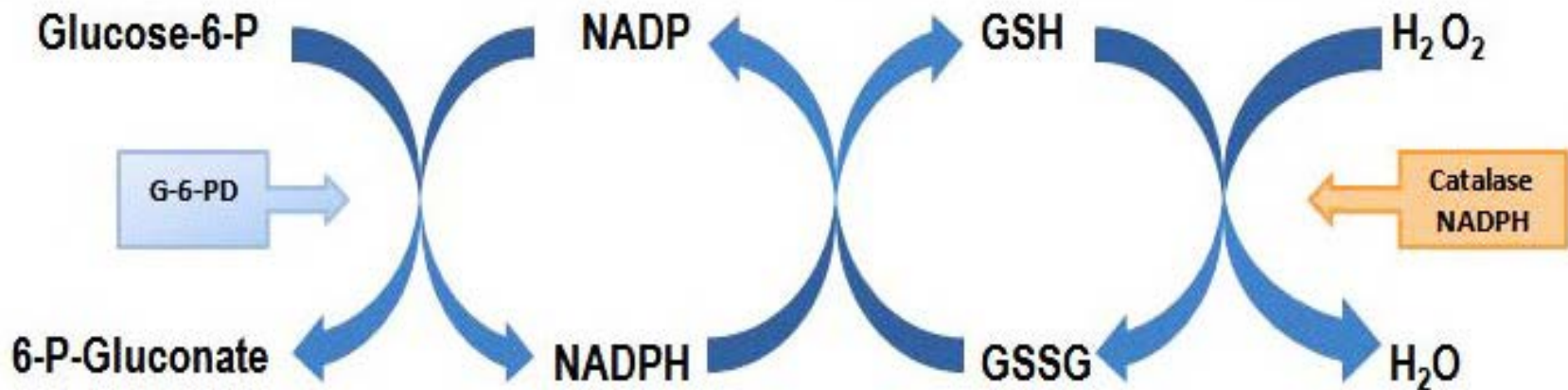
# DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE (G-6-PD)

Substitution en 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%*
- Déficit récessif lié au chromosome X*
- Hémolyse :* *Chronique (rare)*
- Induite par :* *médicaments, fièvre, fèves (favisme)*

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



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 brillant de Crésyl = hémoglobine dénaturée (*oxydée*)

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

# DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASE (G-6-PD) (3)

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*

## DIVERS

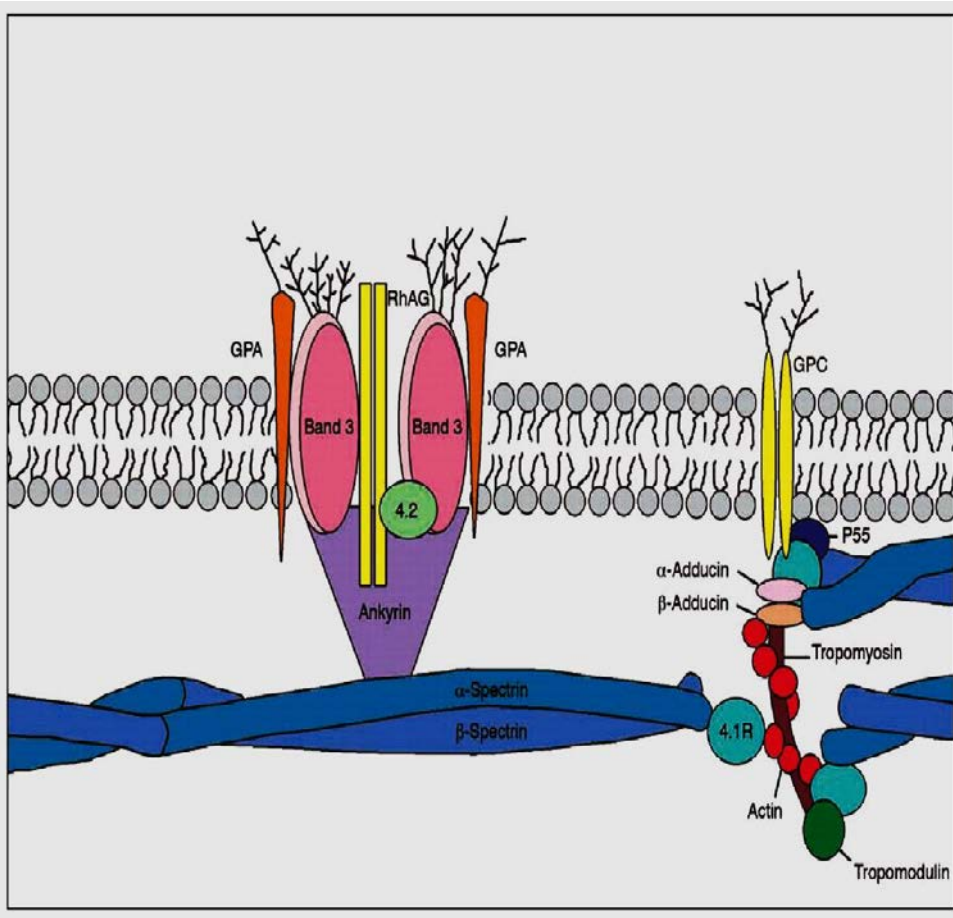
*Bleu de toluidine, naphtalène, phénylhydrazine, probénécide, trinitrotoluène*

## ALIMENTS

Fèves

<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

# 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'Ankirine, 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

## ABETALIPOPORTEINEMIE 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  $\sphericalangle$

Surface  $\sphericalangle$

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., Kuhlmei 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)

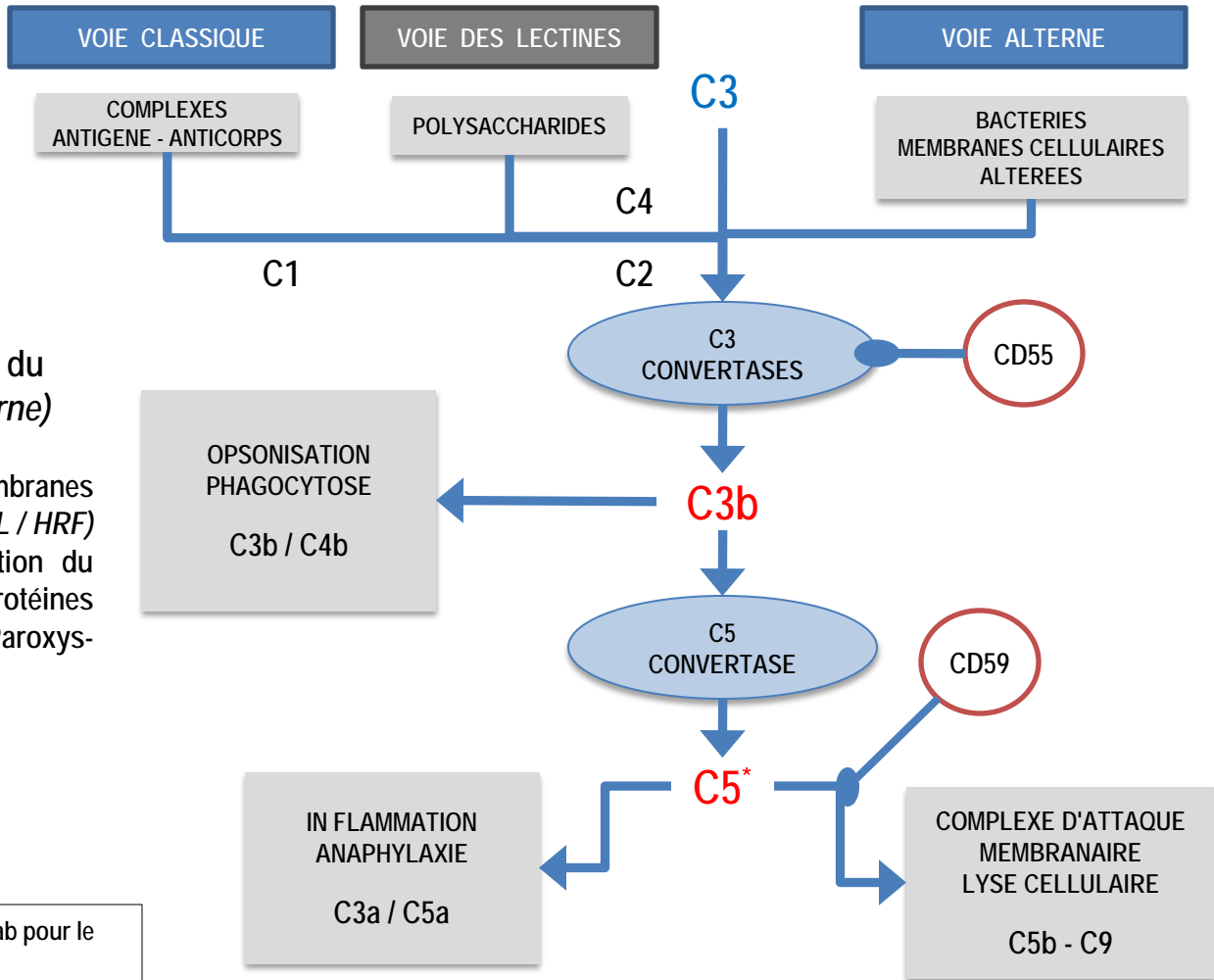
Atteinte clonale d'une cellule souche

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 sucrose<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)

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

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

# ANOMALIE DE L'HEMOGLOBINE

## HEMOGLOBINOPATHIE

Environ 1'000 mutants (2008)  
Mutants fréquents : S, E, C

DREPANOCYTOSE (Hb S) : voir pages suivantes

### HEMOGLOBINE E

$\beta 26 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$   
Sud-Est Asiatique  
Anémie microcytaire avec cellules cibles

### HEMOGLOBINE C

$\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$   
Afrique  
Anémie microcytaire avec cellules cibles

### HEMOGLOBINES INSTABLES

Hb Zurich ( $\beta 63 \text{ His} \rightarrow \text{Arg}$ )  
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

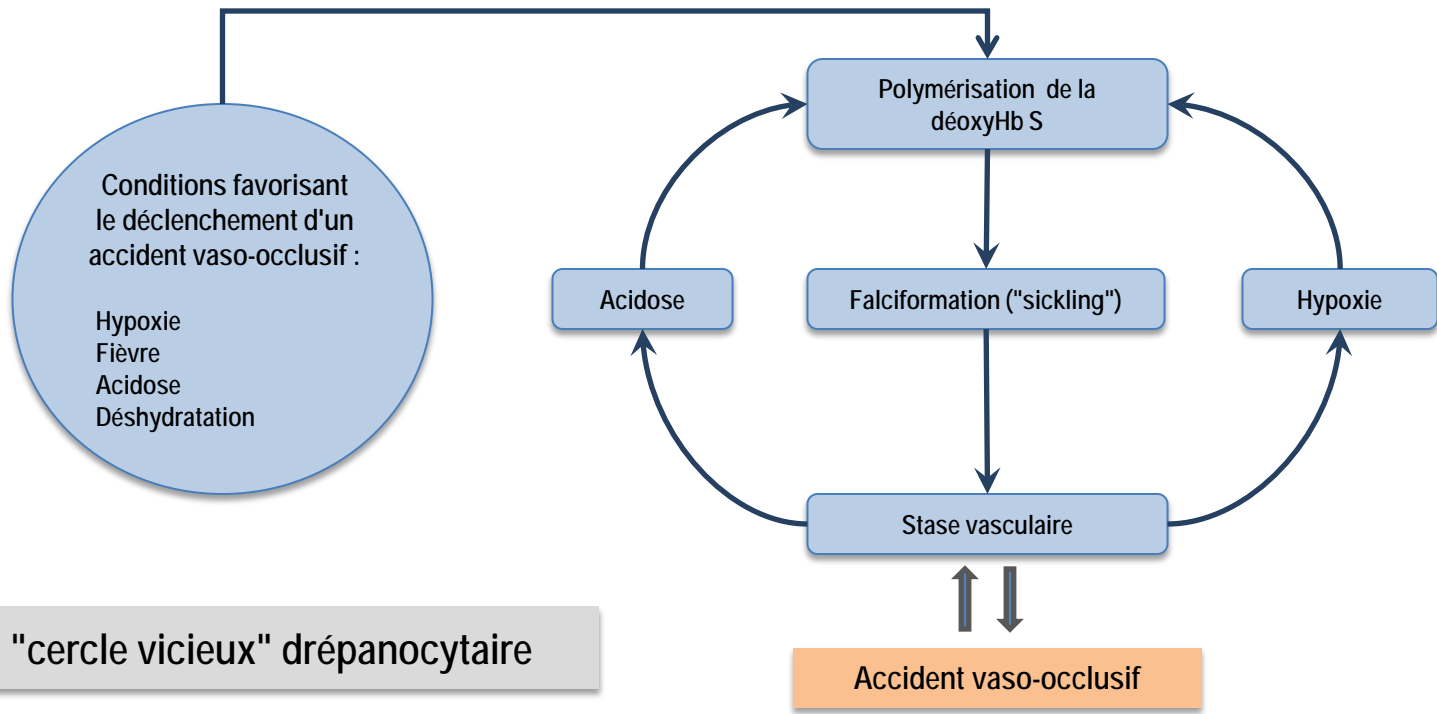
# DREPANOCYTOSE

## PHYSIOPATHOLOGIE

Transmission autosomique récessive

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

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



Le "cercle vicieux" drépanocytaire

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

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*)

# ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR ANOMALIE EXTRACORPUSCULAIRE

## IMMUNE

### AUTOIMMUNE (AHAI)

Autoanticorps chauds : IgG, IgA  $\pm$  C3, C3 seul

AHAI idiopathiques (20%)

AHAI secondaires (80%)

Néoplasie lymphoïde (50%)

Maladie infectieuse (30%)

Lupus érythémateux, autre maladie autoimmune systémique (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

#### Physiopathologie

Déficit de synthèse de l'hème (*inhibition d'enzymes du métabolisme des porphyrines*)

Inhibition de la pyrimidine-5-nucléotidase

Inhibition de l'activité des pompes membranaires

#### Clinique

Douleurs abdominales aiguës

Signes neurologiques centraux et périphériques

Manifestations articulaires, rénales, hépatiques, hypertension artérielle

#### Morphologie érythrocytaire

Ponctuations basophiles grossières

### INTOXICATION AU CUIVRE

#### Physiopathologie

Inhibition enzymatique (*en particulier G-6-PD*)

#### Clinique

Vomissements, douleurs abdominales

Cytolyse hépatique, insuffisance rénale

#### Causes

Traitement de la vigne

Maladie de Wilson

Contamination des liquides de dialyse

**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

\* Diarrhées

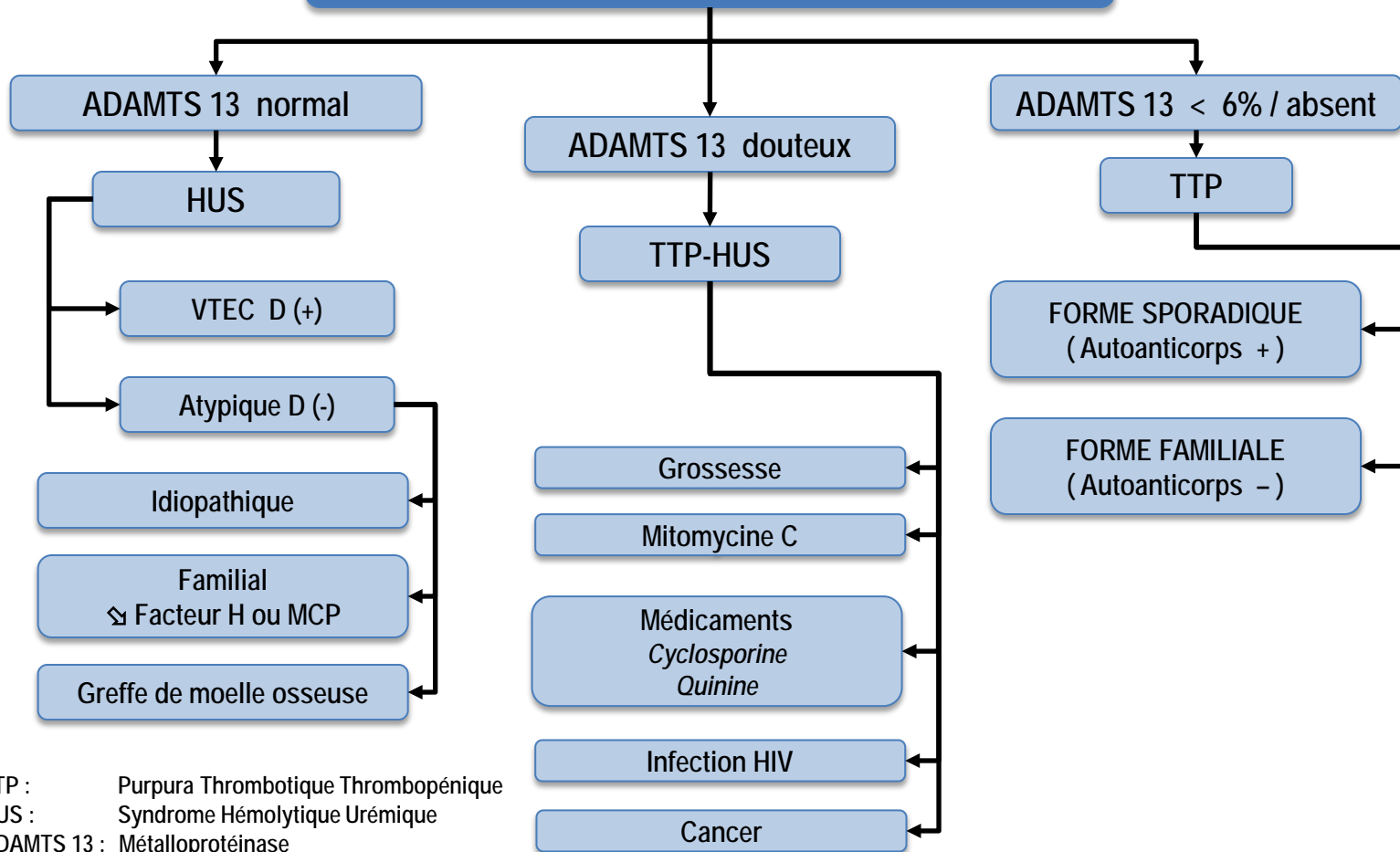
## COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE ORIGINE TRAUMATIQUE (*hémoglobinurie de marche*)

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

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

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

## MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

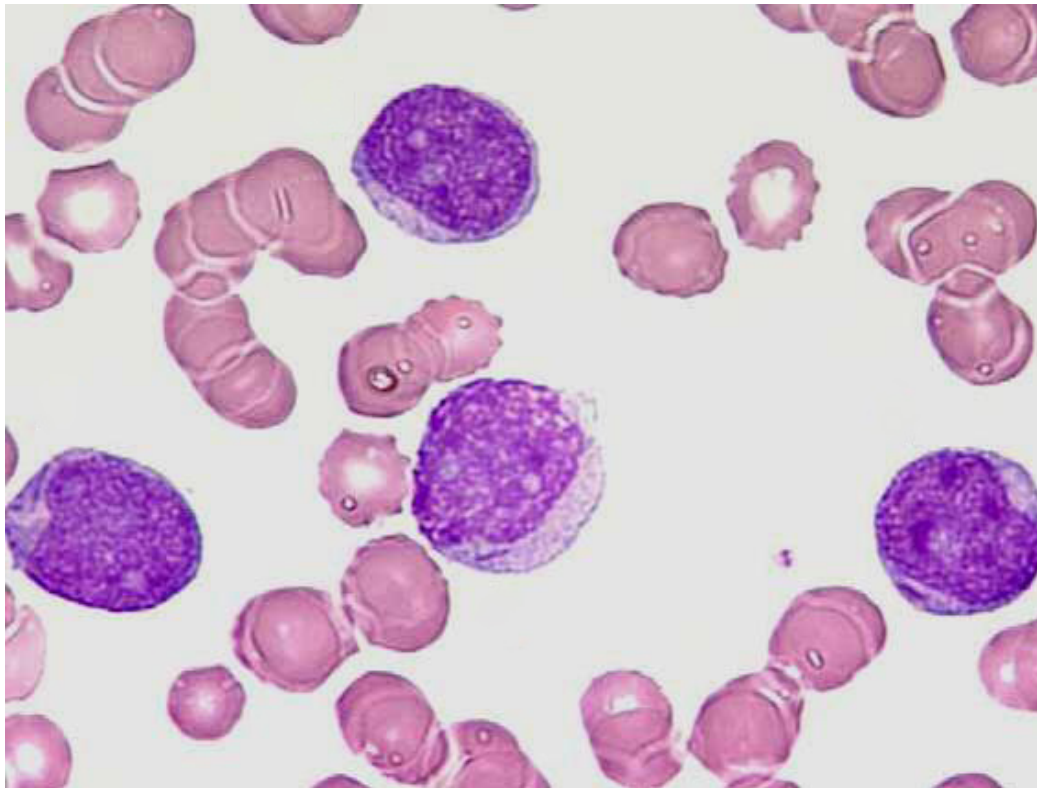


TTP : Purpura Thrombotique Thrombopénique  
 HUS : Syndrome Hémolytique Urémique  
 ADAMTS 13 : Métalloprotéinase  
 VTEC : Verotoxin-E. Coli (0157 : H7)  
 D : Diarrhées  
 H : Facteur du complément  
 MCP : Membrane Cofactor Protein

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, 2012

## Déviation 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

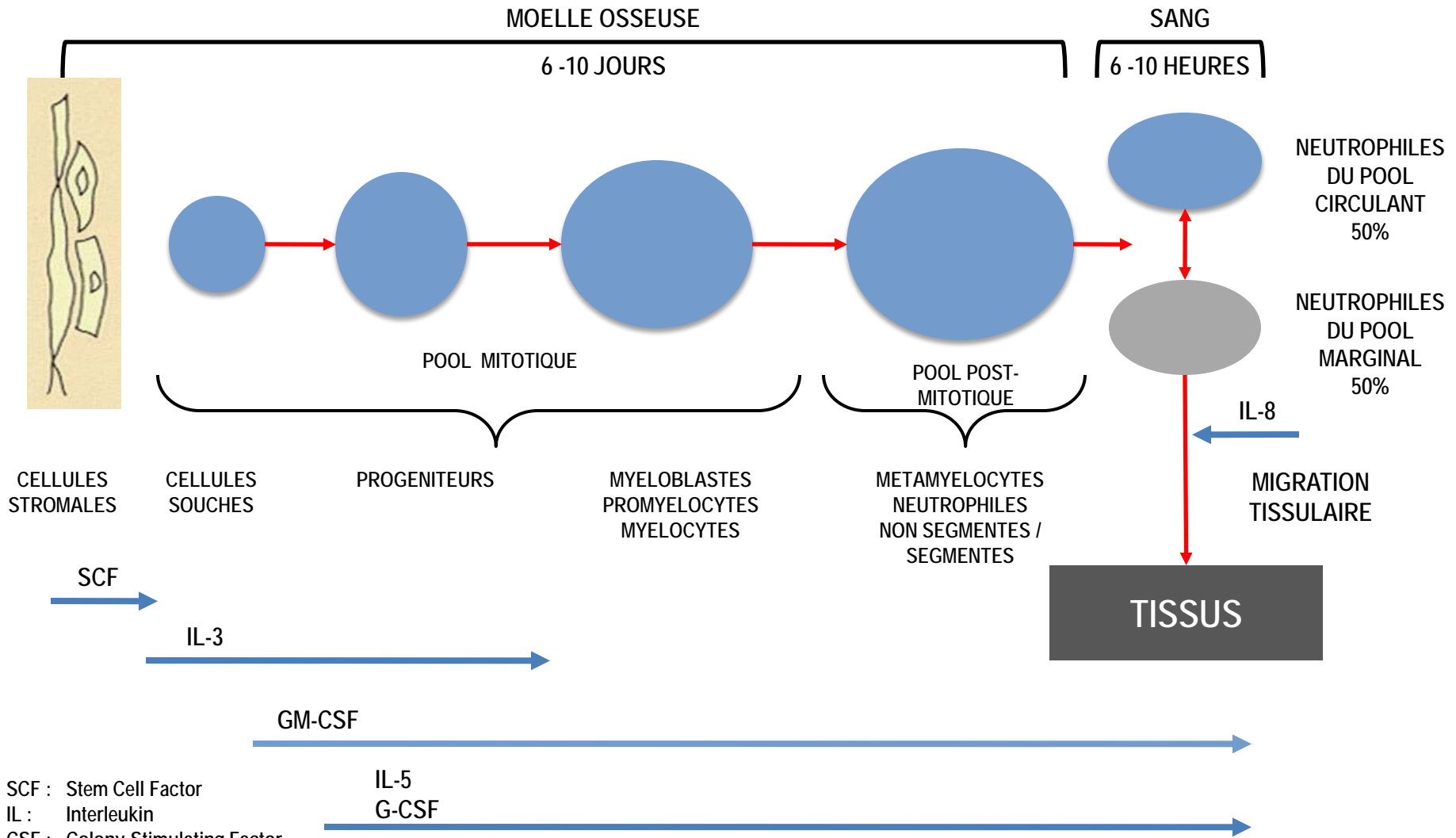
Neutrophiles : 2%

Lymphocytes : 98%

→ **Neutropénie relative mais pas absolue**

→ **Lymphocytose relative et absolue**

# CINETIQUE DE LA GRANULOPOIEESE





# 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

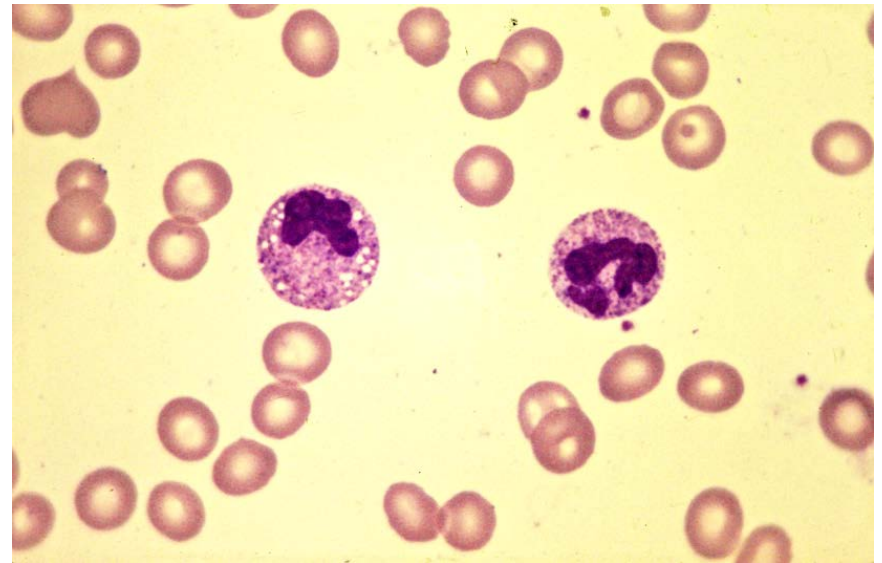
Plages basophiles (*corps de Döhle*)

Vacuoles intracytoplasmiques

Myélémie, généralement modérée

*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*



# ERYTHROBLASTOMYELEMIE

## DEFINITION

Présence d'érythroblastes et de précurseurs immatures (*métamyélocytes, myélocytes, promyélocytes*) de la lignée granuleuse dans le sang périphérique

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

<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

Aplasia médullaire

Infiltration médullaire

Fibrose médullaire

Leucémie à grands lymphocytes granulaires T (LGLG-T)

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

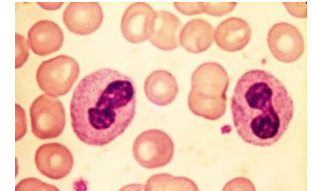
Médicaments : Miansérine (*antidépresseur*), sulfasalazine, phénylbutazone (*anti-inflammatoires*), co-trimoxazole (*anti-infectieux*), métamizole (*analgésique*), carbamazépine (*antiépileptique*), carbimazol (*antithyroïdien*)

<sup>1</sup> Pathogénie immune possible

# ANOMALIES MORPHOLOGIQUES HEREDITAIRES DES NEUTROPHILES

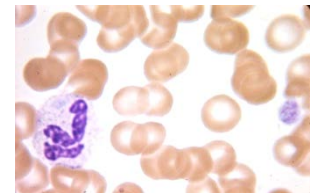
## ANOMALIE DE PELGER-HUET

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



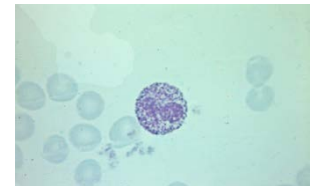
## ANOMALIE DE MAY-HEGGLIN

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



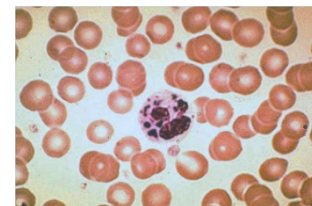
## ANOMALIE D'ALDER-REILLY

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...*)

Maladie systémique (*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. 136)

# 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

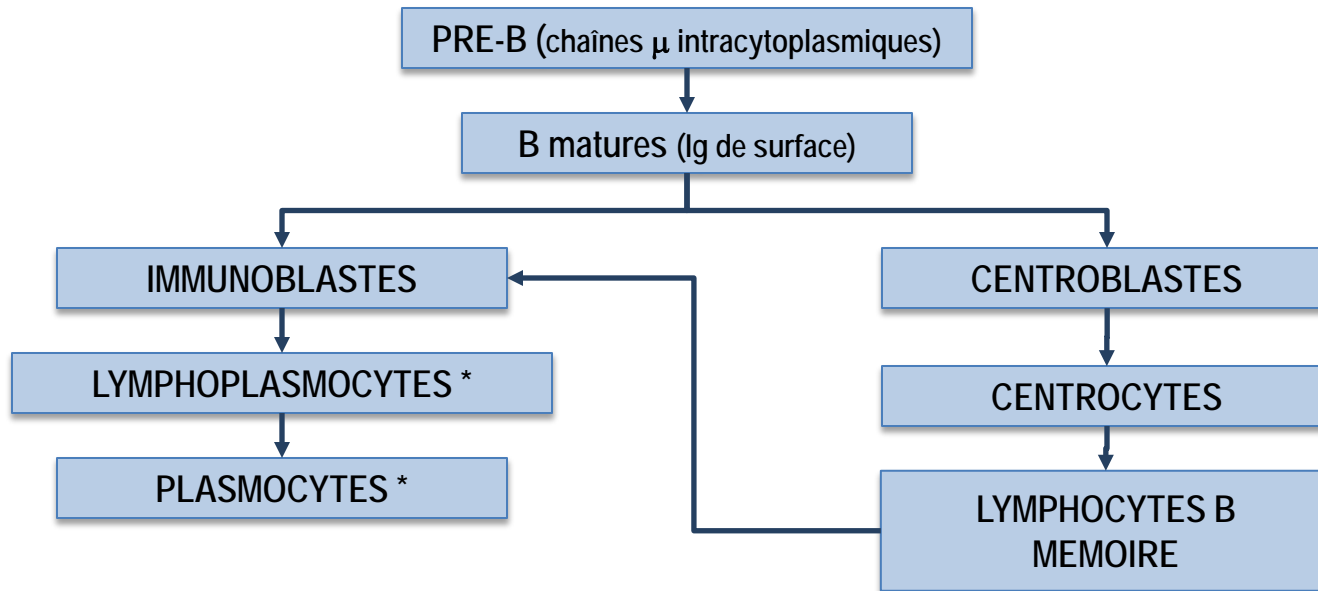
## MOELLE OSSEUSE

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

## 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

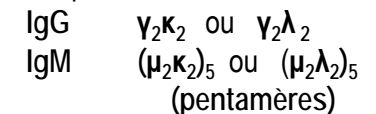


\*Sécrétion d'immunoglobulines (Ig) plasmatiques

	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 +

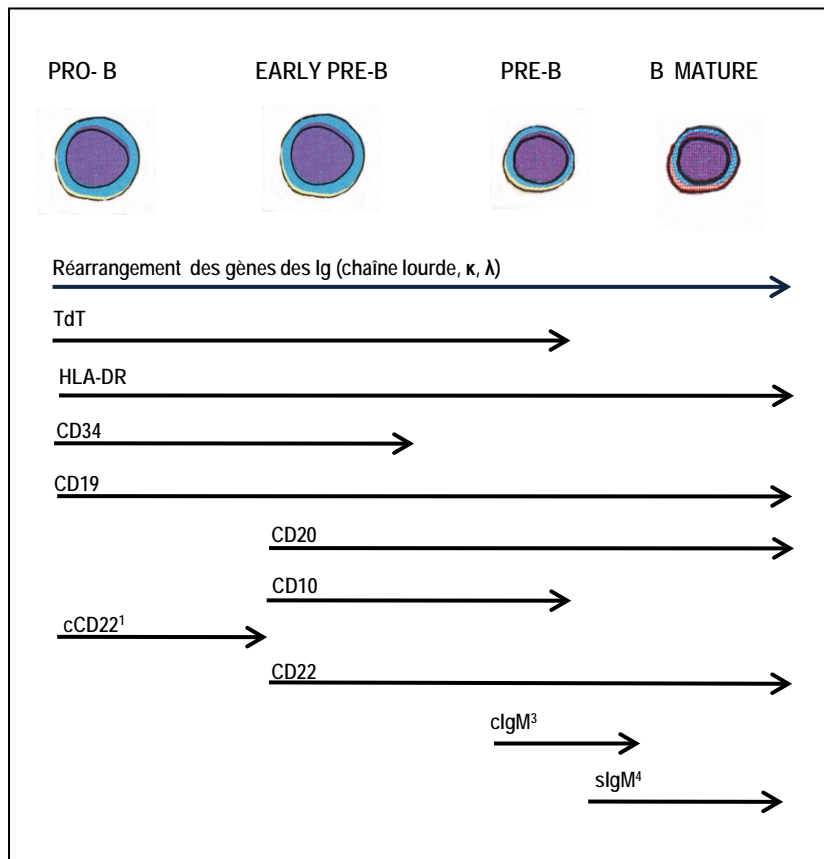
Sélection négative<sup>1</sup> : élimination des thymocytes ayant une affinité pour les molécules des classes I et II du système HLA au contact d'antigènes du "soi" (*délétion clonale*)

MIGRATION DANS LE SANG ET LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

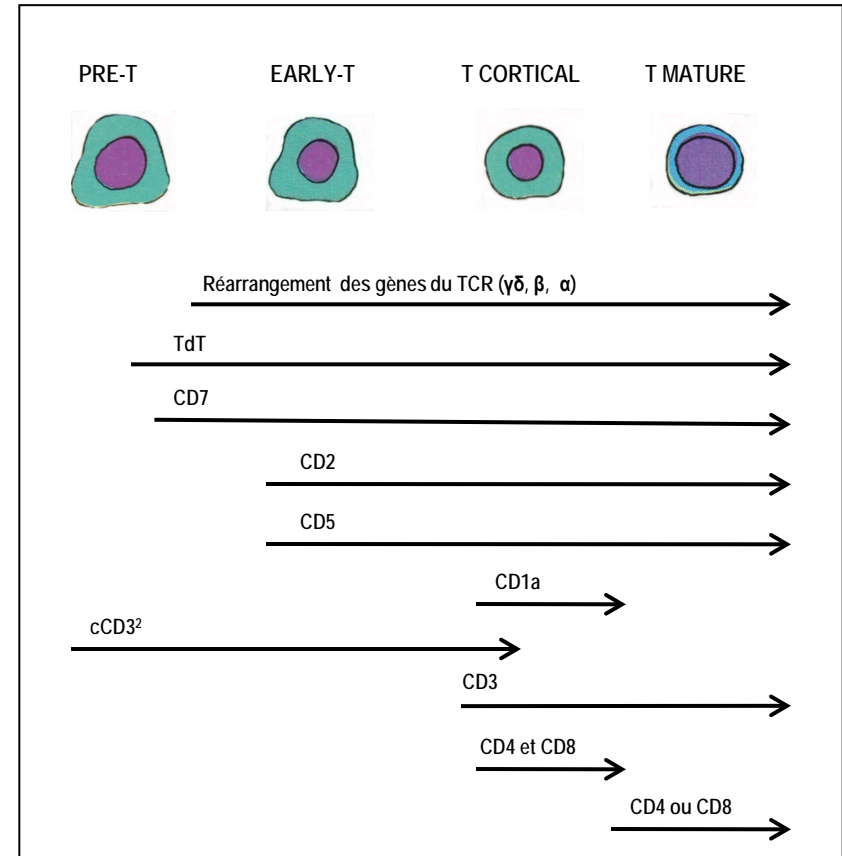
<sup>1</sup> Au cours des sélections positive et négative, environ 90% des lymphocytes T (thymocytes) sont éliminés par apoptose (mort cellulaire)

# 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 / REPONSE IMMUNE

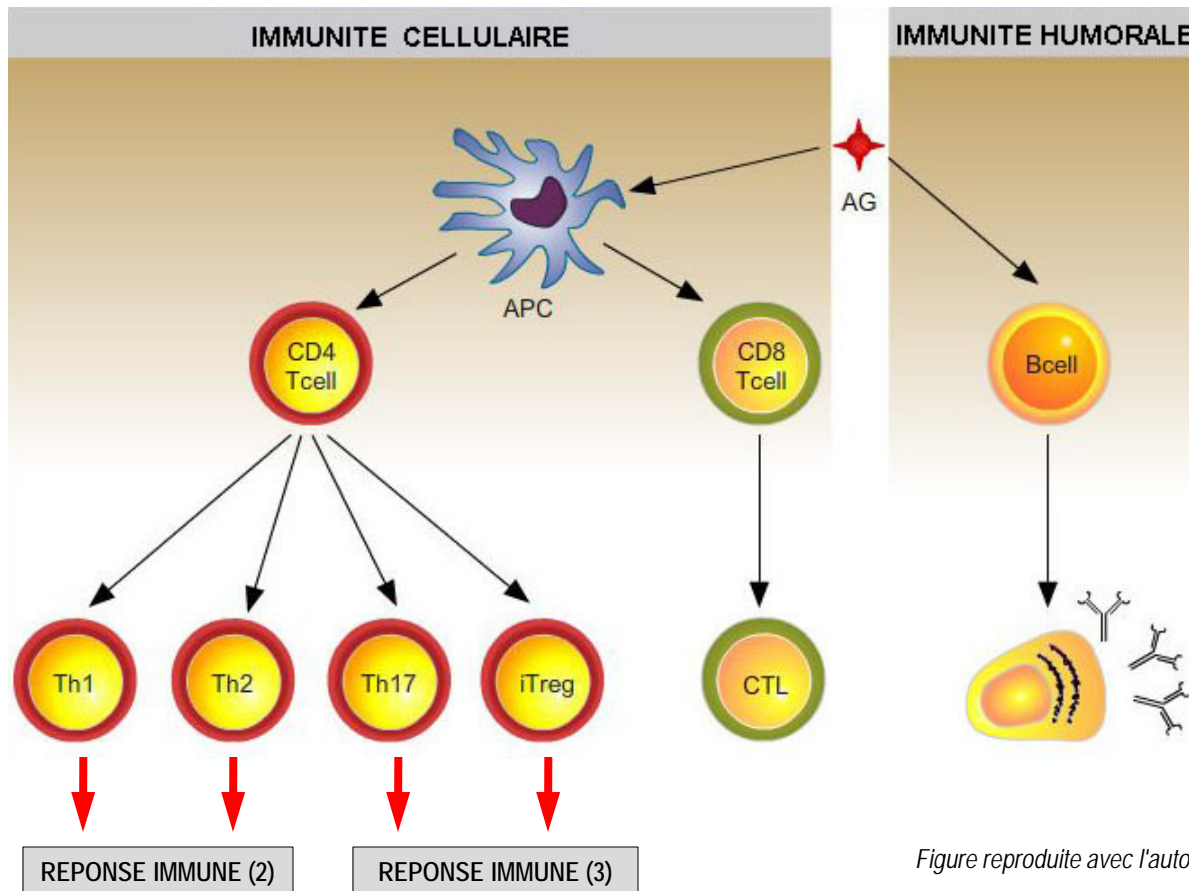
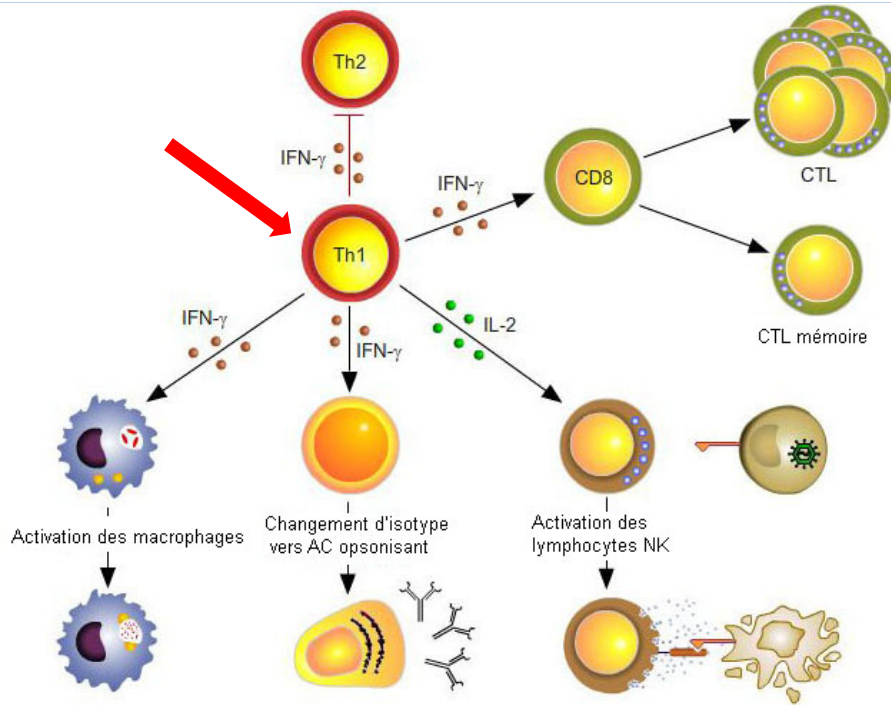


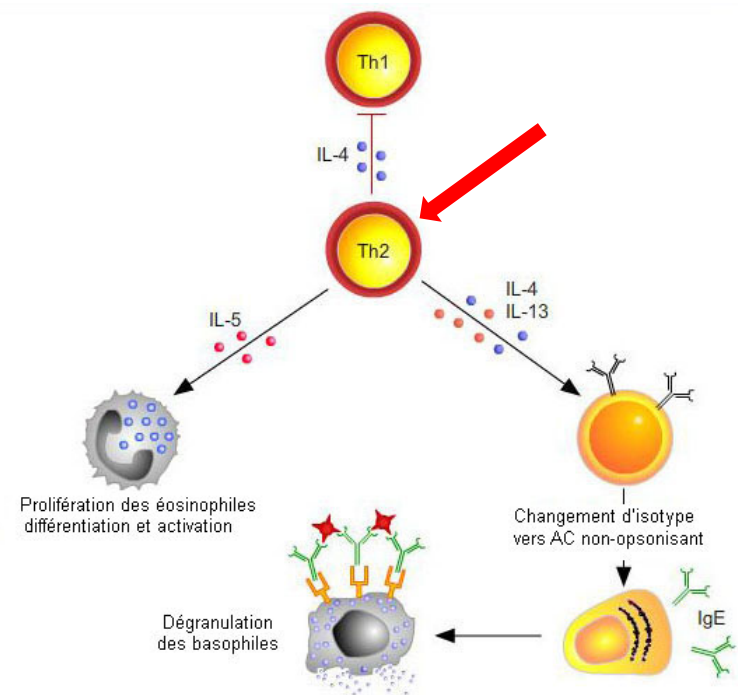
Figure reproduite avec l'autorisation de HSeT

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)



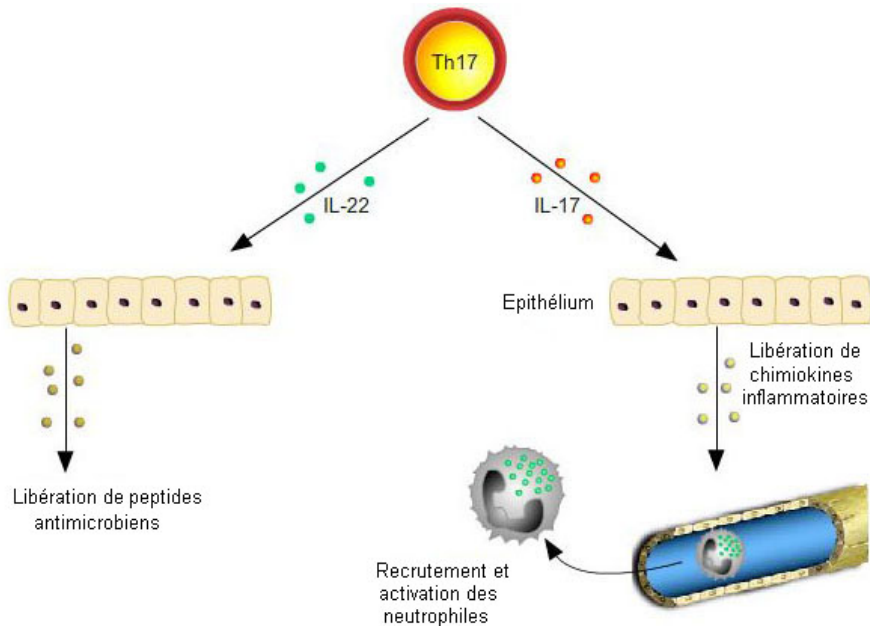
Les cellules Th1 sont nécessaires à la défense contre les pathogènes intracellulaires. Ils produisent de l'Interféron- $\gamma$  (*IFN- $\gamma$* ) et de l'Interleukine 2 (*IL-2*). *IFN- $\gamma$*  active l'action microbicide des macrophages, stimule les cellules B à produire des anticorps intervenant 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*)



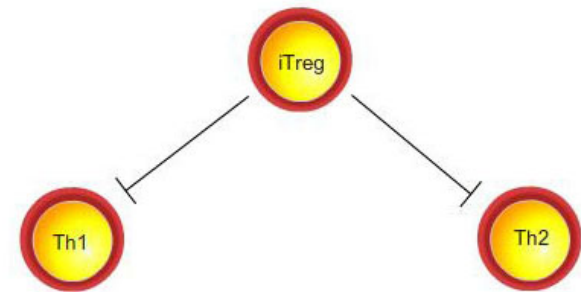
Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

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)



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

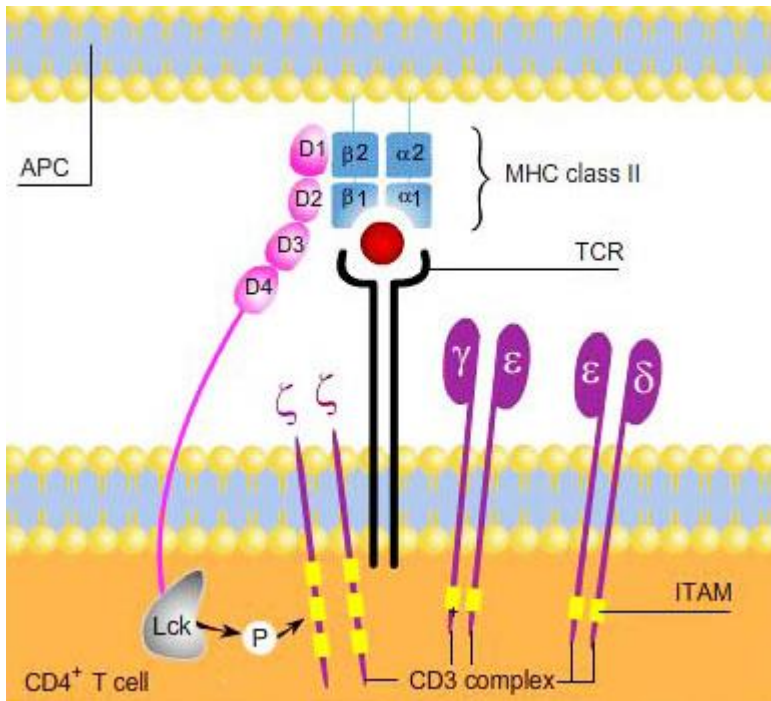


Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

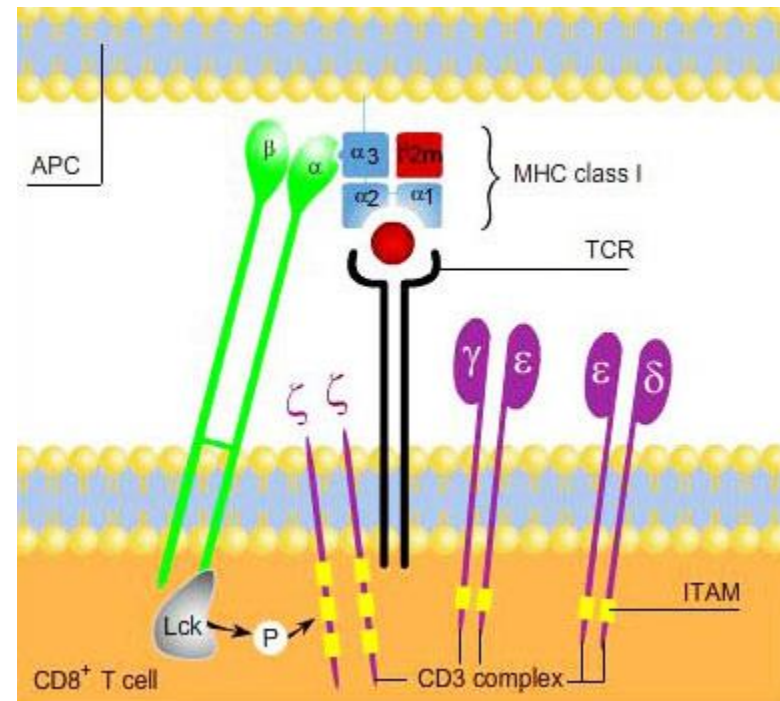
Les cellules T régulatrices induites (*iTreg*) jouent un rôle dans la suppression de la réponse immune des cellules Th1 et Th2. Une activité similaire sur les Th17 n'est pas établie de façon certaine

# LYMPHOCYTES / REPOSE IMMUNE (4)

## LES CO-RECEPTEURS CD 4 ET CD 8 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  $\beta 2$  du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II



Le co-récepteur CD8 (soit homodimérique, soit hétérodimérique) interagit par sa chaîne  $\alpha$  avec le domaine  $\alpha 3$  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*), *pathologie autoimmune*

### 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. 119-162)

NEOPLASIES LYMPHOIDES (v. p. 163-204)

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 / 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 nodulaire 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 de type 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 angioimmunoblastique

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. 201-204)

# 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 (NMP)

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

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD)

NEOPLASIES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIVES (SMD / NMP)

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 myélodysplasiques Néoplasies myélodysplasiques / myéloprolifératives	±	±
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et néoplasies Apparentées (" <i>Related precursor neoplasms</i> ") Leucémies aiguës d'origine incertaine	+	-

# NEOPLASIES MYELOPROLIFERATIVES

## 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 (LMC) *BCR-ABL 1 +*  
Thrombocytémie essentielle  
Myélofibrose primaire  
Leucémie chronique à neutrophiles  
Leucémie chronique à éosinophiles, NOS<sup>1</sup>  
Mastocytoses (*v. p. 136*)  
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

MAJEURS	A1	Hb > 185 g / L (hommes), > 165 g / L (femmes) <sup>1</sup> ou augmentation du volume globulaire isotopique > 25% de la valeur prédictive
	A2	Présence de <i>JAK2V617F</i> <sup>2</sup> ou d'une autre mutation fonctionnelle similaire telle que <i>JAK2</i> exon 12 <sup>3</sup>
MINEURS	B1	Hypercellularité à la biopsie médullaire, compte tenu de l'âge, avec hyperplasie des trois lignées (panmyélose) : 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

<sup>1</sup> Hémoglobine ou hématocrite > au 99<sup>ème</sup> percentile des méthodes spécifiques de référence en fonction de l'âge, du sexe, de l'altitude, du lieu de résidence, ou hémoglobine > 170 g / L (hommes), > 150 g / L (femmes) en cas d'une augmentation documentée et soutenue d'au moins 20 g / L (à partir d'une valeur de base individuelle) dont l'origine ne peut pas être attribuée à la correction d'une carence en fer

<sup>2</sup> *JAK2V617F* exon 14 : 95-97%

<sup>3</sup> *JAK2* exon 12 : environ 3%

# POLYCYTHEMIA VERA (2)

## COMPLICATIONS

Thromboemboliques

Hémorragiques

Evolution en myélofibrose (*phase post-polycythémique*), env. 10% (*v. p. 131*)

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

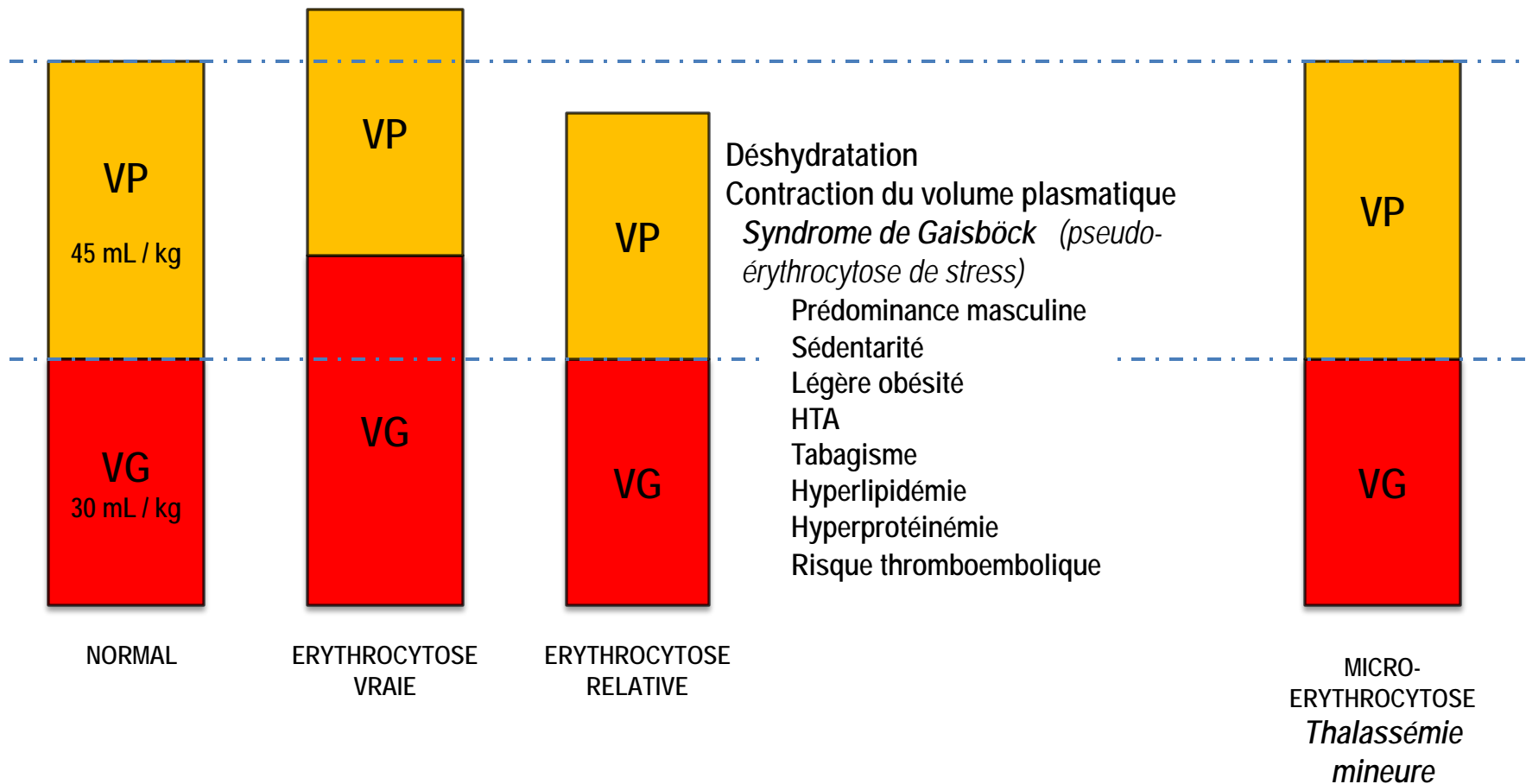
Hydroxyurée, Pipobroman,  $\alpha$ -Interféron,  $\alpha$ -Interféron pégylé

Aspirine

$^{32}\text{P}$  : âge > 70 ans, en absence d'observance du patient (*augmentation du risque de transformation leucémique !*)

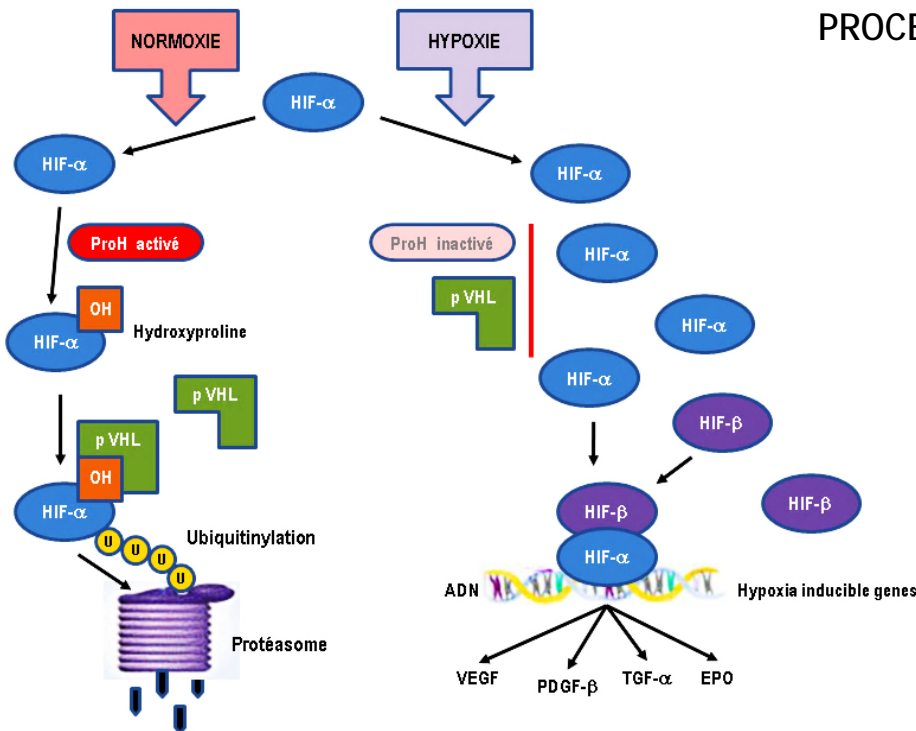
*En investigation : inhibiteurs de tyrosine-kinase  $\pm$  spécifiques de JAK2*

# 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- $\alpha$  est rapidement dégradée sous l'action de la proline hydroxylase et de la protéine de von Hippel-Lindau (*ubiquitylation et destruction par protéasome*)

En situation d'hypoxie, la dégradation de HIF- $\alpha$  est bloquée. La protéine est activée par dimérisation avec HIF- $\beta$  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  
Déviation à gauche des neutrophiles  
Myélémie (20-50%)  
Basophilie  
Fréquente augmentation des plaquettes  
Diminution du score de la phosphatase alcaline leucocytaire (*examen obsolète*)

## SCORES PRONOSTIQUES

L'efficacité des inhibiteurs de la TK et leur place de choix dans le traitement initial rend les scores pronostiques de Sokal<sup>1</sup> (1984) et d'Hasford<sup>1</sup> (1998), validés dans le contexte de la chimiothérapie, peu utiles. Un nouveau score (EUTOS<sup>2</sup>) pourrait être pronostique de la rémission cytogénétique complète. Son intérêt doit encore être confirmé

<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) : 90-95% des cas, variantes de t(9;22) : 5-10% des cas  
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 (LMC) (2)

## EVOLUTION EN 3 PHASES

CHRONIQUE	4-5 ans
ACCELERATION <sup>1</sup>	< 6-8 mois
Blastes	10-19% (sang et / ou éléments nucléés de la moelle osseuse)
Basophiles	≥ 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)

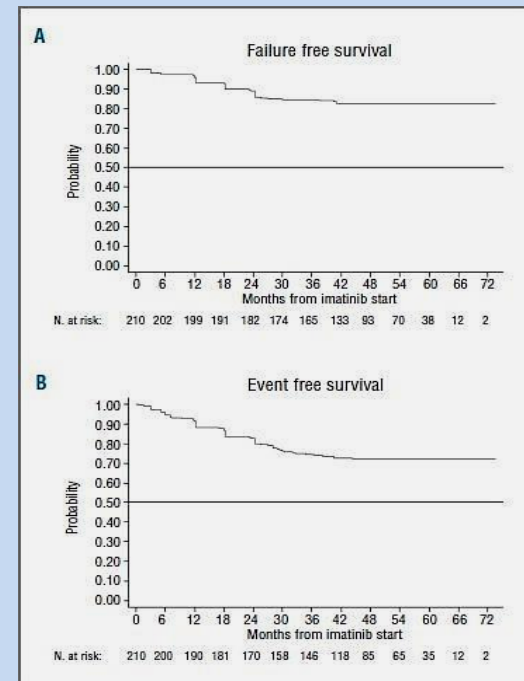
## TRANSFORMATION

Blastes :	≥ 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 (LMC) (3)

## TRAITEMENT

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

☒ prolifération et induction de l'apoptose des lignées *BCR-ABL 1* +

Possible résistance aux inhibiteurs lors de certaines mutations

Mutation	Imatinib ( <i>Glivec</i> ®)	Dasatinib ( <i>Sprycel</i> ®)	Nilotinib ( <i>Tasigna</i> ®)	Bosutinib ( <i>Bosulif</i> ®)
<i>Efficacité (+ / -) des ITK actuels en présence des principales mutations</i>				
T315I	-	-	-	-
V299L	-	-	+	-
T315A	+	-	+	+
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	-	+	-	+
F317L	-	-	+	+

Tableau d'après : NCCN Guidelines Version 3.2013.

Hydroxyurée (HU)

α-Interféron (α-IFN), α-Interféron pégylé

Homoharringtonine (*Omacetaxine / Synribo*®)

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)

*En investigation : inhibiteurs de la farnésyl transférase, Décitabine, Cladribine, Isotrétinoïde, oligonucléotides anti-sens, immunothérapie*

## 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*<sup>1</sup>)

> 60 ans : Imatinib, α-Interféron (+ Cytarabine), Hydroxyurée

<sup>1</sup> GVL : Graft-Versus-Leukemia

# THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

## 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	Mutation <i>JAK2V617F</i> <sup>2</sup> présente ou autre marqueur de clonalité <sup>3</sup>
3	Exclusion de : PV <sup>4</sup> , myélofibrose primaire <sup>5</sup> , leucémie myéloïde chronique <sup>6</sup> , syndrome myélodysplasique <sup>7</sup> ou autre néoplasie myéloïde
4	Exclusion d'une thrombocytose secondaire <sup>8</sup> , réserves de fer normales
5	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

LE DIAGNOSTIC REQUIERT 1 + 2 + 3 ou 1 + 3 - 5

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

<sup>2</sup> Environ 50% des cas

<sup>3</sup> Par exemple, *MPLW515L*, *W515K* : 1-4%

<sup>4</sup> Exige l'échec d'une substitution pour augmenter l'Hb à des valeurs compatibles avec une PV si la ferritine est basse. Exclusion d'une PV basée sur les valeurs de l'Hb et de l'Hct. La mesure du volume globulaire isotopique n'est pas nécessaire

<sup>5</sup> Absence de fibrose réticulinique ou collagène significative, d'érythroblastomyélémie en périphérie ou encore d'une hypercellularité médullaire avec une morphologie mégacaryocytaire typique d'une myélofibrose primaire  
*(mégacaryocytes le plus souvent en amas denses / clusters avec anisocytose; rapport nucléo-cytoplasmique aberrant, noyaux hyperchromes d'aspect "bulbeux" ou irrégulièrement lobés)*

<sup>6</sup> Absence de *BCR-ABL 1*

<sup>7</sup> Absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse

<sup>8</sup> Exclusion d'une thrombocytose secondaire *(v. p. 132)*  
*(La présence d'une thrombocytose secondaire n'exclut pas le diagnostic de thrombocytémie essentielle si les 3 premiers critères sont réunis)*

# THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (2)

## EVOLUTION POSSIBLE

Polycythemia Vera

Myélofibrose (v. p. 131)

Leucémie aiguë (3-10%)

## TRAITEMENT

Hydroxyurée

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

Pipobroman

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

Aspirine (*antiagrégation plaquettaire*)

## 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., Schwanger 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 (*Polycythemia Vera*) et post-TE (*Thrombocytémie Essentielle*)

CRITERES 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</i> ) v. p. 134
CRITERES ADDITIONNELS (2 requis)	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	Erythroblastomyélémie
	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 inexplicquée (> 37,5°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. 120-136)

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

Syndrome myélodysplasique (v. p. 138-147)

Syndrome 5q-

### THROMBOCYTOSE SECONDAIRE

Carence en fer

Splénectomie, asplénie<sup>1</sup>

Acte chirurgical

Infection, inflammation

Maladie autoimmune

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

## DIAGNOSTIC

CRITERES MAJEURS	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 (maladie en phase cellulaire préfibrotique)
	2	Exclusion de : PV <sup>2</sup> , LMC <sup>3</sup> <i>BCR-ABL1</i> +, syndrome myélodysplasique <sup>4</sup> ou autre néoplasie myéloïde
	3	Présence de la mutation <i>JAK2V617F</i> <sup>7</sup> ou d'un autre marqueur clonal (par ex. <i>MPLW515K/L</i> <sup>8</sup> ) ou : En absence de marqueur de clonalité, exclusion d'une fibrose de la moelle osseuse ou d'altérations secondaires à une infection, une maladie autoimmune 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>5</sup> (chronique) toxique
CRITERES MINEURS	1	Erythroblastomyélémie
	2	Augmentation des LDH sériques
	3	Anémie <sup>6</sup>
	4	Splénomégalie <sup>6</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> Exige l'échec d'une substitution en fer pour augmenter l'Hb à des valeurs compatibles avec une PV si la ferritine est basse. L'exclusion d'une PV est basée sur les valeurs de l'Hb et de l'Hct. La mesure du volume globulaire isotopique n'est pas nécessaire

<sup>3</sup> Absence de *BCR-ABL1*

<sup>4</sup> Absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse

<sup>5</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>6</sup> De degré variable : "borderline" ou marqué

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

<sup>7</sup> Environ 50% des cas

<sup>8</sup> < 5% des cas

# 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 PRONOSTIQUE DE LILLE<sup>1</sup>

Groupe de risque	Nb de facteurs <sup>2</sup>	% des patients	Médiane de survie (mois)
Faible	0	47	93
Intermédiaire	1	45	26
Elevé	2	8	13

<sup>2</sup> Facteurs de risque :

- 1) Hb < 100 g/L
- 2) Leucocytes < 4 G/L  
ou > 30 G/L

## 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  
En investigation :  $\alpha$ -Interféron pégylé; Thalidomide ( $\pm$  prednisone), Lenalidomide ( $\pm$  Prednisone), Pomalidomide (*immunomodulateurs*); Etanecrpt (*inhibiteur du TNF- $\alpha$* )

<sup>1</sup> Dupriez B. et coll. : Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia : a report of 195 cases with a new scoring system. Blood 1996; 88 : 1013-1018.

## LEUCEMIE CHRONIQUE A NEUTROPHILES

1	Sang périphérique : Leucos $\geq 25$ G / L, neutrophiles $> 80\%$ , myélémie $< 10\%$ , myéloblastes $< 1\%$
2	Moelle osseuse : augmentation du pourcentage de granulocytes neutrophiles, maturation normale, myéloblastes $< 5\%$ des cellules nucléées de la moelle, mégacaryocytes normaux, éventuellement avec augmentation des éléments immatures
3	Hépatosplénomégalie
4	Absence de cause physiologique de neutrophilie. Si présente, démonstration de clonalité des cellules myéloïdes
5	Absence de gène de fusion <i>BCR-ABL1</i> , pas de réarrangement de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i>
6	Pas d'éléments en faveur d'une autre néoplasie myéloproliférative, d'un syndrome myélodysplasique ou d'une néoplasie myélodysplasique / myéloproliférative. Monocytes $< 1$ G / L

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

1	Eosinophilie $\geq 1,5$ G / L
2	Absence de gène de fusion <i>BCR-ABL1</i> ou d'une autre néoplasie myéloproliférative ou myélodysplasique / myéloproliférative
3	Absence de gène de fusion <i>FIP1L1-PDGFR A</i> (ou d'autre réarrangement de <i>PDGFRA</i> ), pas de réarrangement de <i>PDGFRB</i> ou de <i>FGFR1</i>
4	Blastes dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse $< 20\%$ Absence d'inv(16)(p13.1q22), 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. 100)

<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

Biochimie : ↗ de la tryptase sérique  
Immunophénotype : CD9, CD33, CD45, CD68, CD117, CD2 ou CD2/CD25  
Génétique : Mutation fréquente de KIT (Asp816Val)

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

# 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 (*dysmyélopoïèse*) :

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

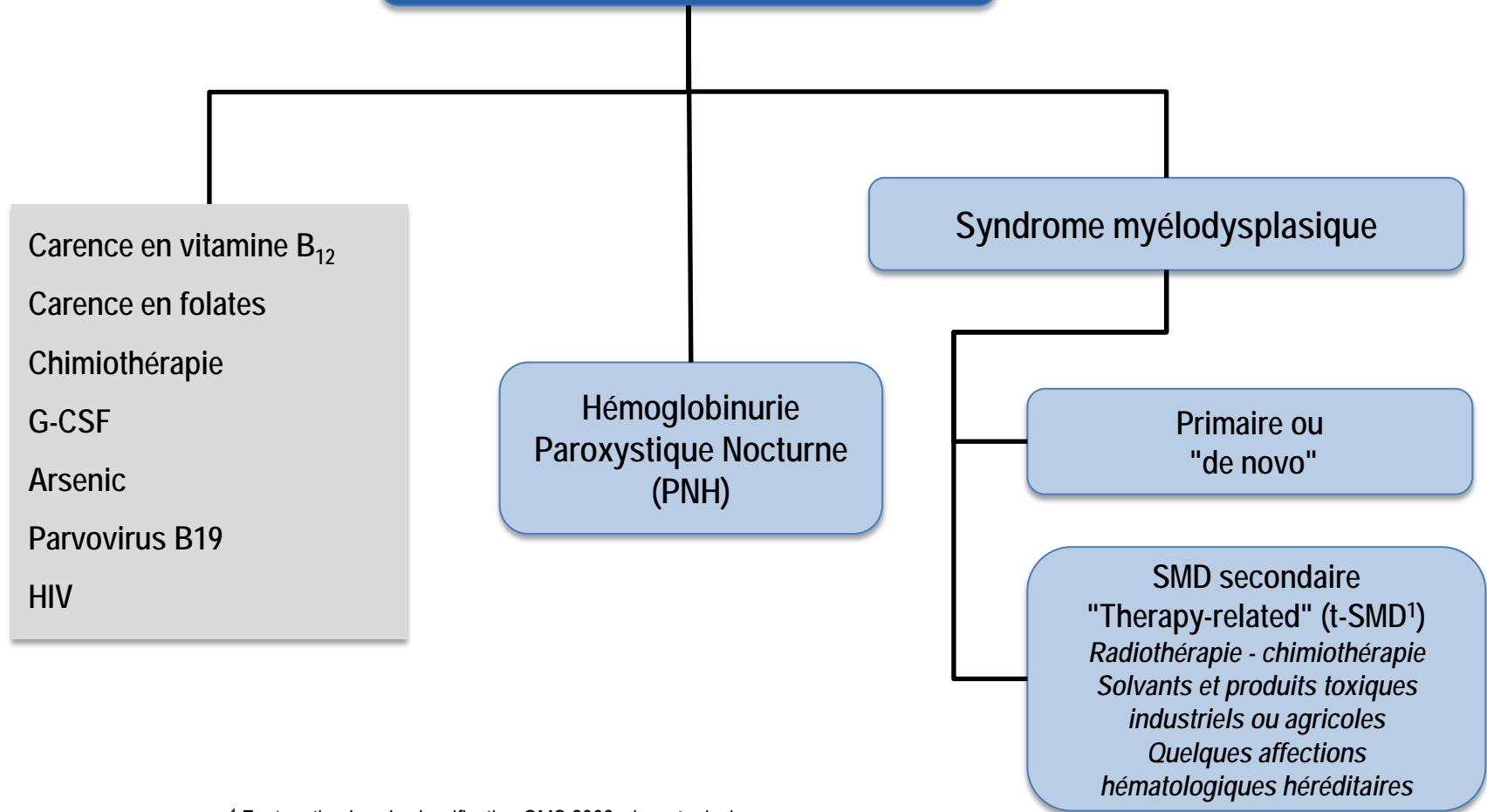
La présence ou non de sidéroblastes en couronne : < 15% ou ≥ 15% (moelle osseuse)

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 MYELOYDYSPLASIE *DYSMYELOPOIESE*

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

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



# CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

## 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*

ERYTHROBLASTES			
(en % du total des cellules nucléées de la moelle)			
< 50%		≥ 50%	
Blastes en % du total des cellules nucléées de la moelle		Blastes en % des cellules nucléées non érythroïdes de la moelle	
≥ 20%	< 20%	< 20%	≥ 20%
LAM	SMD		LAM

*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

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

### HEMOGLOBINOPATHIE ACQUISE

ATMDS (α-Thalassemia Myelodysplastic Syndrome)

# SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

## SCORES PRONOSTIQUES

Les scores pronostiques permettent d'évaluer le risque d'évolution leucémique

### 1. IPSS original (International Prognostic Scoring System)

Score	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Cytopénies	0 – 1	2 – 3			
Blastes % (moelle)	< 5	5 – 10	–	11 – 19	20 – 30 <sup>1</sup>
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable		



Groupe de risque	Score
Faible	0
Intermédiaire-1	0,5 – 1,0
Intermédiaire-2	1,5 – 2,0
Elevé	≥ 2,5

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

**Cytopénie(s):** Hémoglobine < 100 g / L  
 Neutrophiles < 1,8 G / L  
 Plaquettes < 100 G / L

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

### 2. WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System)

Variabes	0	1	2	3
Catégorie OMS	AR, ARS, 5q-	CRDM, CRDM-SC	AREB-1	AREB-2
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	–
Besoin transfusionnel	∅	Régulier <sup>1</sup>	–	–



Groupe de risque	Score
Très faible	0
Faible	1,0
Intermédiaire	2,0
Elevé	3,0 - 4,0
Très élevé	5,0 - 6,0

<sup>1</sup> Besoin d'au moins une transfusion d'érythrocytes toutes les 8 semaines sur une période de 4 mois

### 3. WPSS-R<sup>2</sup> : anémie au lieu de besoin transfusionnel (Hb < 90 g / L (hommes), < 80 g / L (femmes))

<sup>2</sup> Malcovati L. & al.: Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration in the WHO classification based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica 2011; 96 : 1433-1440.

# SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

## SCORE 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>del(5q)</li> <li>del(12p)</li> <li>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 clone indépendant isolé ou double</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>≤ 3 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

CRITERE PRONOSTIQUE	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Cytogénétique	Très bon		Bon		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes moelle osseuse (%)	≤ 2		> 2 - < 5		5 - 10	> 10	
Hémoglobine (g / L)	≥ 100		8 - < 10	< 8			
Plaquettes (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 :

<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 du gène FLT3 <sup>1</sup>
Leucocytes > 20 G / L	Absence de mutation de TET2 <sup>2</sup>
Lymphocytes < 1,2 G / L	Monosomie 5 ou del(5q) avec autres anomalies chromosomiques
Anémie sévère	↗ du taux de TNF- $\alpha$
Thrombopénie réfractaire	Dépendance transfusionnelle
Pourcentage élevé de précurseurs médullaires exprimant CD34	Présence d'une fibrose médullaire
MCV < 100 fL	Taux abaissé de cellules endothéliales circulantes
↗ expression de WT1 (gène de la tumeur de Wilms)	Présence d'ALIP ( <i>Abnormal Localization of Immature Precursors</i> ) en histologie médullaire

<sup>1</sup>FLT3 : Fms-Like Tyrosine Kinase 3

<sup>2</sup>TET2 : Ten-Eleven Translocation 2

# SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

## 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 Blastes

### SURVIE EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES

#### IPSS-R<sup>2</sup>

Score  $\leq 1,5$  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

#### WPSS

Score 0 8,5 ans  
Score 1,0 6,0 ans  
Score 2,0 3,5 ans  
Score 3,0-4,0 1,7 ans  
Score 5,0-6,0 0,1 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, IL-11 (*↗ plaquettes*)

## CHIMIOThERAPIE

Antimétabolites : Azacitidine, Décitabine, Cytarabine  
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)  
Analogue(s) nucléosidique(s) de l'adénosine (Clofarabine)  
Trioxys d'arsenic  
Inhibiteurs de l'histone déacétylase (acide valproïque)  
inhibiteurs de la farnésyl transférase  
Analogues de la thrombopoïétine (Romiplostim)

<sup>1</sup> Myelodysplastic Syndrome : Etiology, Natural History, Current and Future Therapies, Rowe J.M. ed., Clinical Haematology 2004; 17 : 535-661.

# NEOPLASIES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIVES

## CLASSIFICATION

LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE ATYPIQUE *BCR-ABL1* 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-ABL1*
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 minimale ou absente : 1 + 2 + 3 avec :

Présence d'une anomalie cytogénétique ou :

Monocytose persistante (> 3 mois) et exclusion de toute autre cause de monocytose (*v. p. 103*)

**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 :** anémie sévère + hyperleucocytose (*leucostase !*) + splénomégalie

**EVOLUTION :** Progression en leucémie aiguë myéloïde : 15-30%  
Médiane de survie : 20-40 mois



# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM)

## *EPIDEMIOLOGIE*

RADIATIONS IONISANTES

AGENTS ALKYLANTS

BENZENE ET DERIVES

NEOPLASIE MYELOPROLIFERATIVE (NMP)

SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE (SMD)

NEOPLASIE MYELOYDYSPLASIQUE / MYELOPROLIFERATIVE (SMD / NMP)

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

## 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

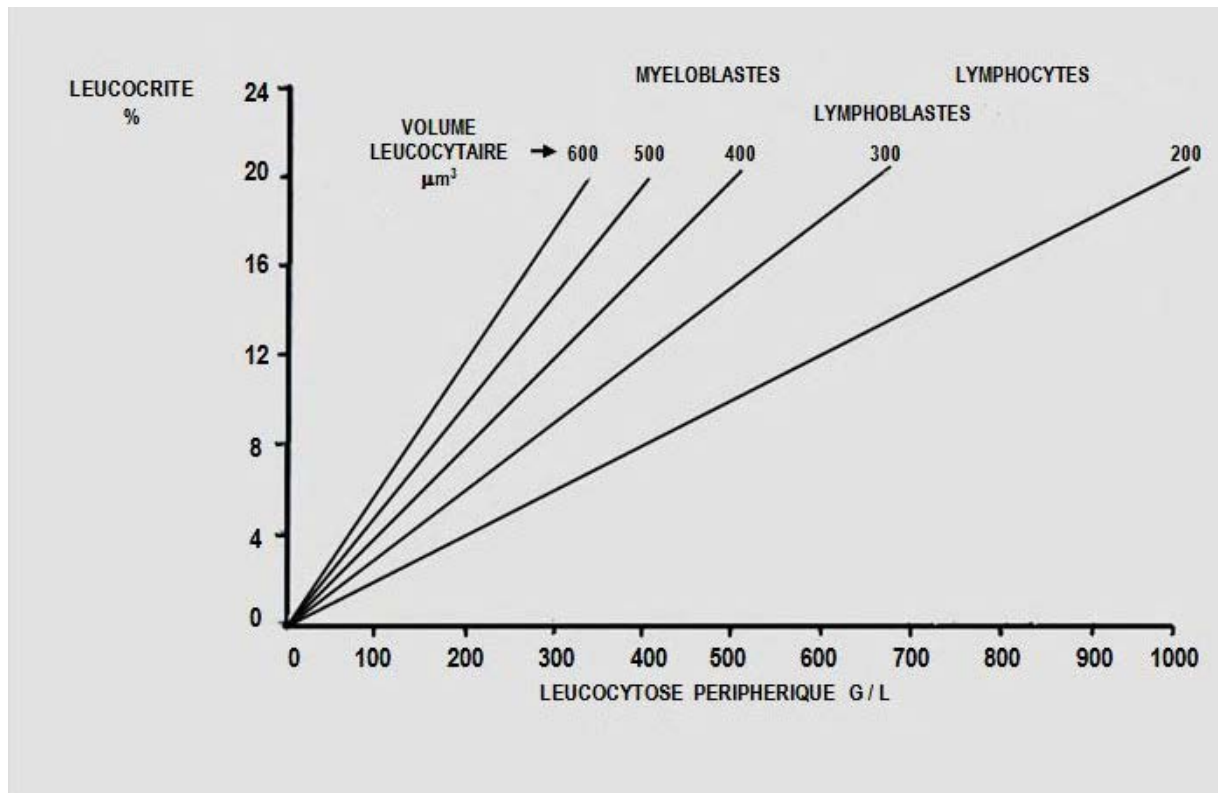
# PRESENTATION CLINIQUE DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (2)

## COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE : CIVD

Principalement leucémie aiguë promyélocytaire avec t(15;17)(q24;q21); *PML-RARA*

## LEUCOSTASE

En particulier, leucémie aiguë myélomonocytaire, monoblastique ou monocytaire



Modifié d'après Lichtman M.A., Baillière's Clinical Haematology 1987; 1 : 725-746.

# 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 (LAM)

## CLASSIFICATION OMS 2008

### CRITERES

CYTOLOGIE - CYTOCHIMIE - IMMUNOPHENOTYPISATION - CYTOGENETIQUE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

### CLASSIFICATION

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM) AVEC ANOMALIES CYTOGENETIQUES RECURRENTES

Cytogénétique	Réarrangement	Caractéristiques
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	LAM avec généralement maturation de la lignée granuleuse
inv(16)(p13.1;q22) 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)(p21;q23)	<i>MLLT3-MLL</i>	LAM habituellement avec différenciation monocytaire
t(6;9)(p22;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</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. 156)

*Entités provisoires : LAM avec mutations de NPM1 ou de CEBPA (v. p. 157)*

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

# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM)

## CLASSIFICATION OMS 2008 (2)

### LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES AVEC SIGNES DE DYSPLASIE

LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique (SMD) ou à un SMD / NMP  
(néoplasie myélodysplasique / myéloproliférative)

LAM avec anomalie cytogénétique caractéristique d'un syndrome myélodysplasique

LAM avec dysplasie multilignée

### LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES SECONDAIRES A DES TRAITEMENTS (t-LAM, t-SMD, t-SMD / NMP)

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

### LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES, NOS

[v. p. 155-156](#)

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-ABL1* : 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 (LAM) 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  $\geq 5 \text{ G / L}$ , 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 :  $\alpha$ -naphtyl-butyrates estérases; <sup>6</sup> DE : double estérases [ANBE + CAE (chloroacétate estérases)]; <sup>7</sup> PGM1 : phosphoglucomutase 1

# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM) CLASSIFICATION OMS 2008 (4)

## LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES, NOS (2)

*Avec différenciation monoblastique ou monocytaire :*

*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 (LAM)

		FAVORABLES	DEFAVORABLES
Age		< 50 ans	> 60 ans
Indice de Karnofsky <sup>1</sup>		> 60%	< 60%
Phénotype		CD34 - MDR1 <sup>2</sup> nég.	CD34 + MDR1 pos.
Leucocytes		< 30 G / L	> 30 G / L
Status après chimio- et / ou radiothérapie Antécédents hématologiques (NMP, SMD, autres)		Non	Oui
Génétique		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)(p21;q23)]
Anomalies moléculaires génétiques	Mutations	<i>NPM1</i> <sup>3</sup> , <i>CEBPA</i> <sup>4</sup>	<i>FLT3</i> -ITD <sup>5</sup> , <i>MLL</i> -PTD <sup>6</sup> <i>WT1</i> <sup>7</sup> , <i>KIT</i> (CD117), <i>NPM1</i> + <i>FLT3</i>
	Surexpression	Promoteurs de l'apoptose (bax, ↗ rapport bax / BCL2)	<i>EVI1</i> <sup>8</sup> , <i>BAALC</i> <sup>9</sup> , Inhibiteurs de l'apoptose (BCL2), <i>ERG</i> <sup>10</sup> , <i>MN1</i> <sup>11</sup>

<sup>1</sup> Index de Karnofsky : indice de performance du patient, v. page suivante; <sup>2</sup> MDR : Multidrug Resistance; <sup>3</sup> *NPM1* : Nucleophosmine, member 1; <sup>4</sup> *CEBPA* : CCAAT / Enhancer Binding Protein  $\alpha$  ; <sup>5</sup> *FLT3*-ITD : Fms-Like Tyrosine Kinase 3-Internal Tandem Duplication (Récepteur de tyrosine-kinase); <sup>6</sup> *MLL*-PTD : Myeloid / Lymphoid or Mixed Lineage Leukemia-Partial Tandem Duplication ; <sup>7</sup> *WT1* : Wilms' Tumor 1; <sup>8</sup> *EVI1* : Ecotropic Viral Integration site 1; <sup>9</sup> *BAALC* : Brain and Acute Leukemia, Cytoplasmic; <sup>10</sup> *ERG* : ETS (Erythroblast Transformation Specific)-Related Gene; <sup>11</sup> *MN1* : Meningioma 1

Modifié d'après Schiffer C.A. : Prognosis of acute myeloid leukemia; January 2013, UpToDate.

## INDICE DE PERFORMANCE DE KARNOFSKY

	%	CRITERES
Activité normale Pas de prise en charge particulière	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
Incapacité de travail Prise en charge ambulatoire Assistance nécessaire	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
Assistance indispensable Soins en milieu hospitalier souhaitables	40	Invalidité. Besoins en soins médicaux permanents
	30	Invalidité complète. Indication à une hospitalisation Décès non imminent
	20	Invalidité complète. Hospitalisation indispensable Traitement intensif
Situation terminale	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)

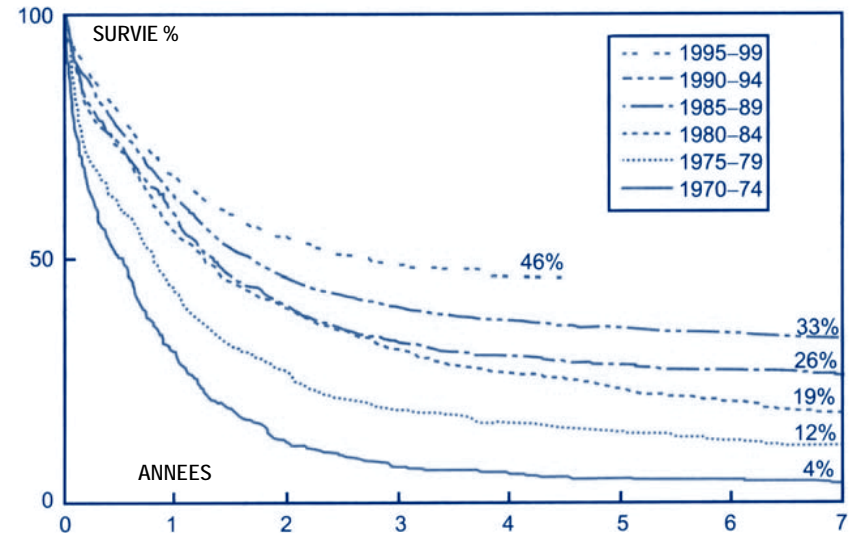
MINI-ALLOGREFFE

*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

## CHIMIOThERAPIE

CYTARABINE + ANTHRACYCLINE (Daunorubicine, Idarubicine) : "7 + 3"

CYTARABINE + MITOXANTRONE

TAD (6-Thioguanine + ARA-C (Cytarabine) + Daunorubicine); Etoposide

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 :

*Age > 60 ans*

*Faible indice de performance*

*Anomalies cytogénétiques et / ou moléculaires de mauvais pronostic*

*Exposition anamnesticque à une chimiothérapie ou à des radiations ionisantes*

*Antécédents anamnesticques de myélodysplasie ou d'une autre affection hématologique*

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 récidence, greffe allogénique, donneur HLA-identique : 18-59 %*

ATRA (acide tout trans-rétinoïque) + Cytarabine + Anthracycline

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

La combinaison ATRA + Trioxide d'Arsenic sans Anthracycline paraît avoir une efficacité équivalente  
A proposer actuellement en première ligne pour les patients > 60 ans

TRAITEMENT DES RECHUTES<sup>1</sup>

*Fludarabine, Decitabine, Clofarabine, inhibiteurs de la farnésyl transférase (Tipifarnib), de MDR<sup>1</sup>, de BCL<sup>2</sup>, de FLT<sup>3</sup>, de tyrosine kinase (lors de mutation de KIT), drogues antiangiogéniques (anti-VEGF : Bevacizumab), anti-CD33 (Gemtuzumab, Lintuzumab), Trioxyde d'arsenic pour la leucémie aiguë promyélocytaire*

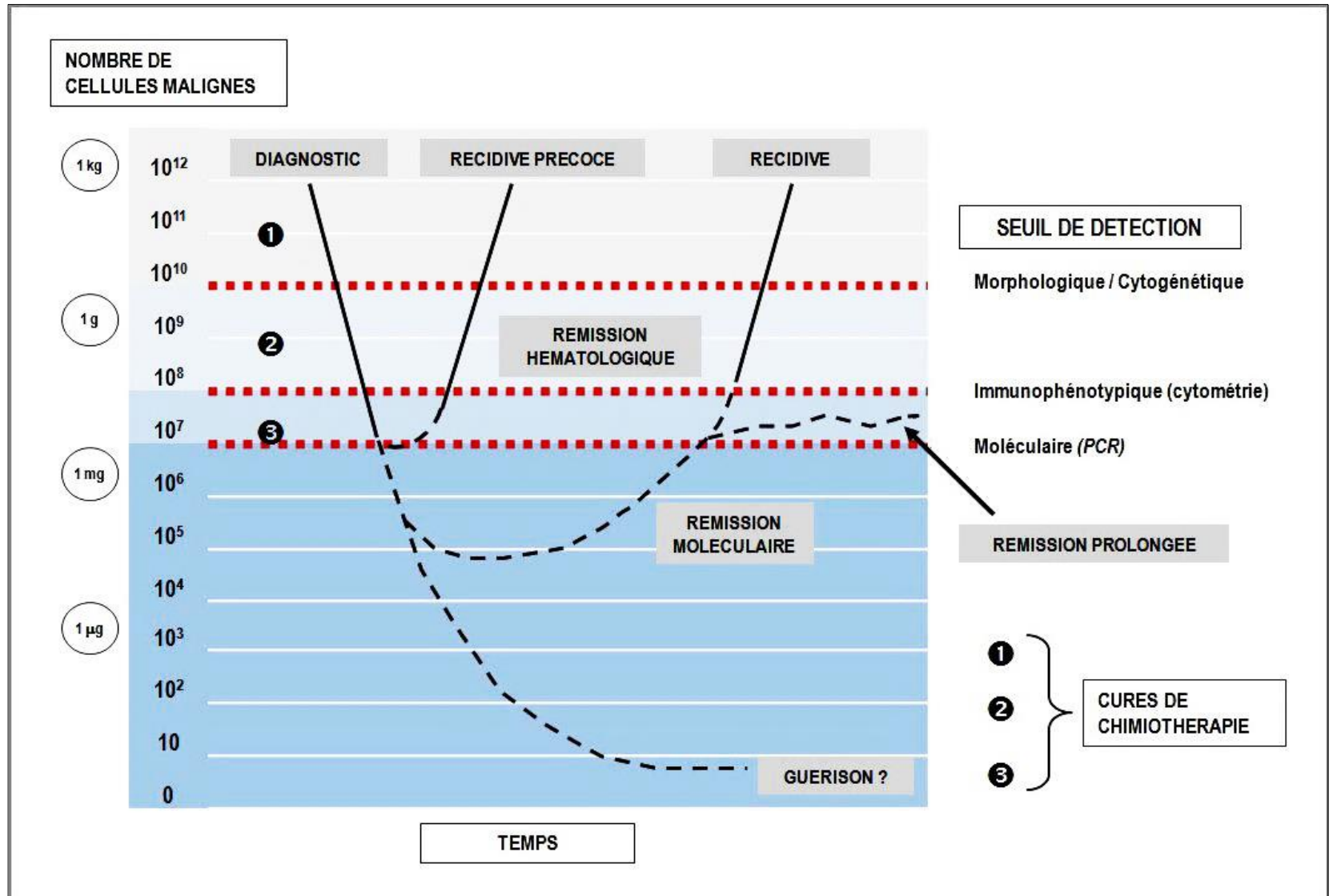
<sup>1</sup> A relever que la plupart des drogues citées (à l'exception du trioxyde d'arsenic) sont encore au stade des essais cliniques

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

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

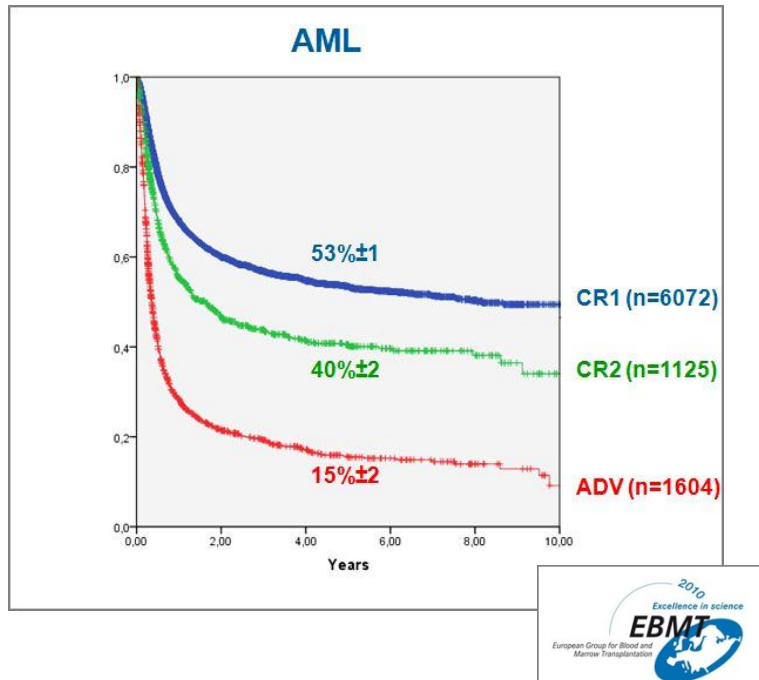
<sup>4</sup>FLT3 : Fms-Like Tyrosine Kinase 3 (récepteur de tyrosine-kinase)

# CINETIQUE DES CELLULES LEUCEMIQUES SOUS L'EFFET DES TRAITEMENTS

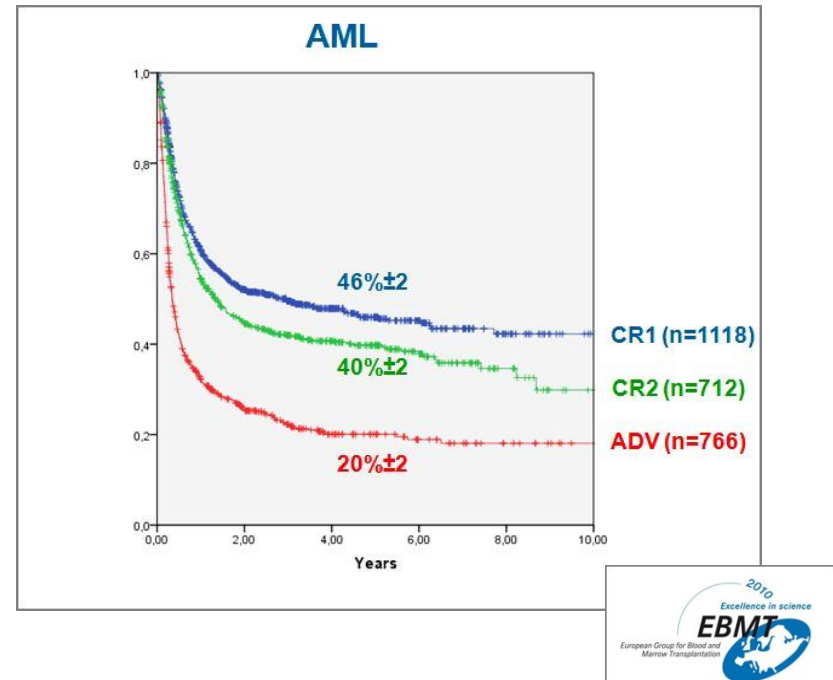


# LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES : GREFFE DE MOELLE ALLOGENIQUE

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



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 [\(v. p. 175-195\)](#)

## NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES T ET NK MATURES [\(v. p. 196-200\)](#)

## LYMPHOME DE HODGKIN [\(v. p. 201-204\)](#)

## 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")

Etat clinique (échelle de l'ECOG)

Taux des LDH

Présence ou non d'un syndrome inflammatoire

## FACTEURS PREDICTIFS (*survie sans traitement*)

Indolent

*années*

Agressif

*mois*

Hautement agressif

*semaines*

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



## NEOPLASIES LYMPHOIDES (3)

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

STADES	
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
IE	Atteinte localisée d'un seul territoire extraganglionnaire
II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
IIE	Atteinte extraganglionnaire unique avec une ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
III	Atteintes ganglionnaires des deux côtés du diaphragme
IIIS	Avec atteinte splénique
IIIE	Avec atteinte extraganglionnaire localisée
IIIES	Avec atteinte extraganglionnaire et splénique
IV	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

Histologie, immunophénotypisation, biologie moléculaire, cytogénétique

### Bilan d'extension :

Examen clinique

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) : (1 pt. / critère) ou aalPI<sup>2</sup>

Age ≤ 60 ans vs. > 60 ans

Etat clinique (ECOG<sup>3</sup>) 0-1 vs. ≥ 2

Ann Arbor I-II vs. III-IV

Localisations extraganglionnaires 0-1 vs. > 1

LDH ≤ Intervalles de référence vs. > intervalles de référence

### Recherche de facteurs de prédisposition :

Antécédents d'immunosuppression (EBV)

Antécédents de chimiothérapie et / ou de radiothérapie

Sérologies HIV, HTLV-1

### Examens complémentaires :

ECG, créatinine, calcémie, tests hépatiques, recherche d'une paraprotéine, β<sub>2</sub>-microglobuline

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

<sup>2</sup> aalPI : IPI ajusté à l'âge [scores de 0-3; deux groupes selon âge ≤ 60 ans ou > 60 ans; tient compte du stade d'Ann-Arbor, de l'état clinique (ECOG) et des LDH]

<sup>3</sup> ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

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. & Friedberg J.V. : Initial evaluation and staging of non-Hodgkin lymphoma; January 2013, UpToDate.

# NEOPLASIES LYMPHOIDES (5)

## TRAITEMENT

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

CHOP<sup>1</sup>, DHAP<sup>2</sup>...

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, MACOP-B<sup>3</sup>, BACOP<sup>4</sup>, ACVP<sup>5</sup>, CHOP + Rituximab (anti-CD20)

Intensification + autogreffe

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

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

Radiothérapie,  $\alpha$ -Interféron, analogues des purines (Fludarabine, Cladribine), anticorps monoclonaux : Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) seul ou en association, radioimmunoconjugués : Ibritumomab (Zevalin<sup>®</sup>), CVP<sup>6</sup>, CHOP<sup>1</sup>

*Environ 50-70% de survie à 5 ans*

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

<sup>2</sup> DHAP : Dexaméthasone + Cisplatine + Cytarabine

<sup>3</sup> MACOP-B : Méthotrexate + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vincristine + Bléomycine + Prednisone

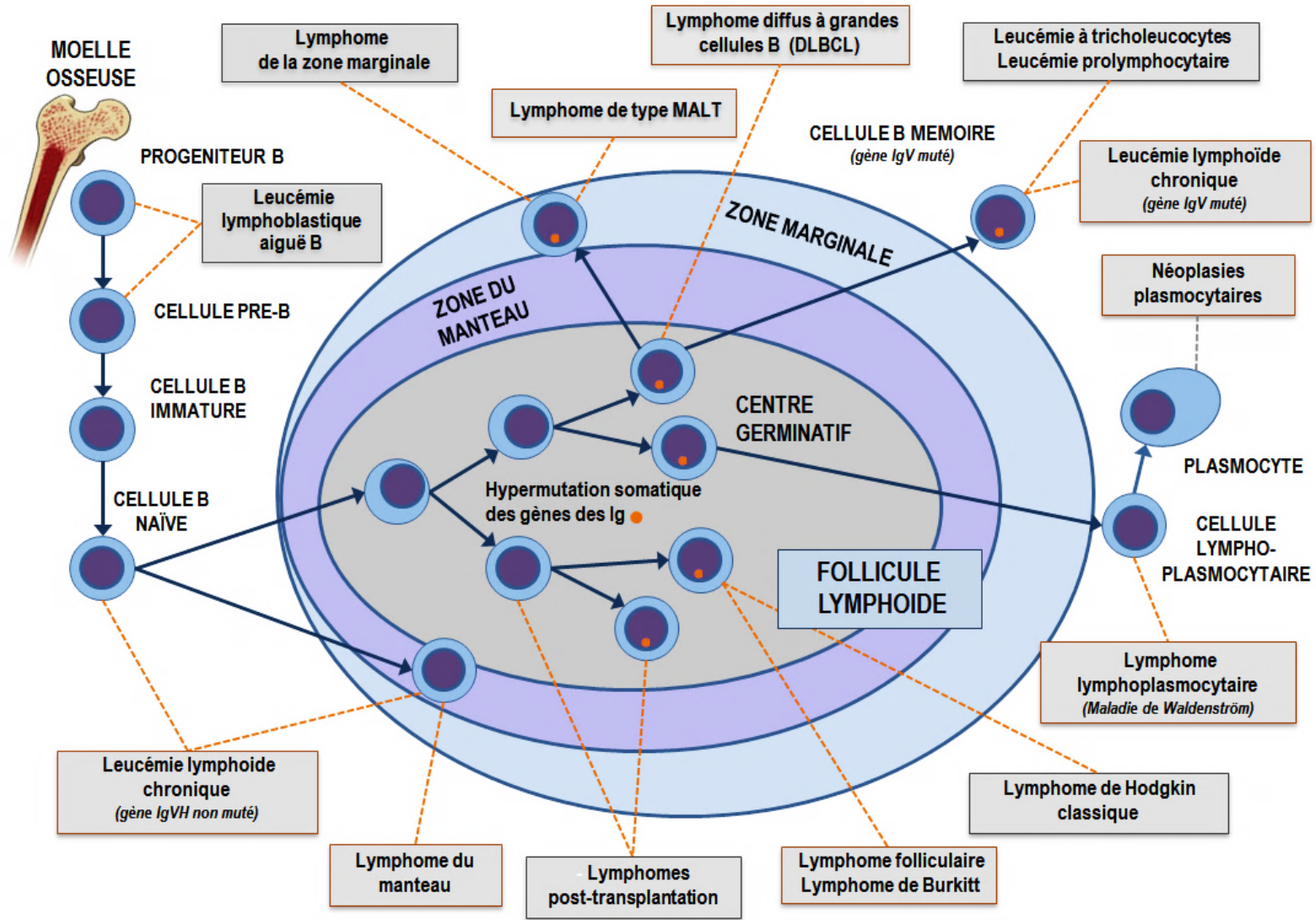
<sup>4</sup> BACOP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Bléomycine + Prednisone

<sup>5</sup> ACVP : Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vindésine + Bléomycine + Prednisone

<sup>6</sup> CVP : Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisone

# 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 Otherwise 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

CYTOGENETIQUE	TRANSCRIT DE FUSION	PRONOSTIC
t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR-ABL 1</i>	le plus mauvais
t(v;11q23)	<i>Réarrangement de MLL</i>	mauvais
Hypodiploïdie (< 46 chromosomes)		mauvais
t(1;19)(q23;p13.3)	<i>TCF3-PBX1</i>	intermédiaire
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	intermédiaire
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1</i>	bon <sup>1</sup>
Hyperdiploïdie (51-65 chromosomes)		bon <sup>1</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

## 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

## PREDNISONNE - VINCRISTINE - ANTHRACYCLINES - MITOXANTRONE - ASPARAGINASE

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<sup>2</sup> : RC : 88-96% (2 enfants / 3 guéris à 5 ans)

LAL BCR-ABL 1 +	Chimiothérapie seule (%) (contrôles historiques) <sup>3</sup>	Chimiothérapie + Imatinib (%) (n = 45) <sup>4</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, Nelarabine), 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>5</sup>*

<sup>1</sup> Hoelzer D., Gökbüget N. : Acute lymphocytic leukemia in adults, in Hoffman R. et al., Hematology : Basic Principles and Practice 2005; Elsevier : p. 1181.

<sup>2</sup> Rivera G.K., Crist W.M. : Acute Lymphoblastic Leukemia, in Handin R.I. et al., Blood : Principles & Practice of Hematology 1995; J.P. Lippincott : p. 758.

<sup>3</sup> Larson R.A. : Induction therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults; January 2013, UpToDate.

<sup>4</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.

<sup>5</sup> Thomas D.A. et al. : New agents in the treatment of acute lymphocytic leukaemia. Clinical Haematology 2002; 15 : 771-790.

# NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

## 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  $\lambda$

### 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. 114*)

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 ou FISH	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

<sup>2</sup>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (5)

## TRAITEMENT

**Abstention le plus longtemps possible**

**Agents alkylants** (*Chlorambucil, Bendamustine*)

**Analogues des purines** (*Fludarabine, Cladribine*)

**Polychimiothérapie** (*CVP<sup>1</sup>, CHOP<sup>1</sup>*)

**Médicaments proapoptotiques (anticorps monoclonaux) :** *Rituximab : anti-CD20, Alemtuzumab : anti-CD52 humanisé (MabCampath), Ofatumumab : Anti-CD20 humanisé (affinité ↗ pour CD20)*

**Lenalidomide** (*LLC réfractaire ou en rechute*)

**Stéroïdes**

**Immunoglobulines polyvalentes** (*lors d'infections à répétition en rapport avec un déficit immunitaire B*)

**Greffe allogénique**

*(< 50 ans, donneur HLA identique, formes évolutives : 44% de survie sans rechute à 5 ans)*

**Splénectomie (éventuellement irradiation splénique) :** *si rate volumineuse, douloureuse et / ou avec cytopénies sévères*

<sup>1</sup> v. p. 167

## LEUCEMIE PROLYMPHOCYTAIRE B (LPL-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. 167), 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%)

## LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES (LT) - HAIRY CELL LEUKEMIA (HCL)

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 (+ Rituximab),  $\alpha$ -Interféron, splénectomie, immunotoxines anti-CD22, anti-CD25

Survie globale à 10 ans : > 90 %

Immunophénotype : CD19 +, CD11c +, CD22 +, CD25 +,  
CD103 +, CD123 +

Immunohistochimie : Annexine A1 +, Cycline D1  $\pm$



# LYMPHOME SPLENIQUE B DE LA ZONE MARGINALE (LSZM)

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

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 - " 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 monocytopenie

Traitement : Rituximab, immunotoxine anti-CD22

Habituellement, absence de réponse aux analogues des purines et à l' $\alpha$ -Interféron

Immunophénotype : Identique à la forme classique,  
sauf : CD25-, CD123 - / +

Cytochimie : TRAP nég. ou faiblement +

# LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE - MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM (MW)

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 (MW) : 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*), CHOP<sup>3</sup>, corticostéroïdes, splénectomie

    Rechutes : Bortezomib, Everolimus (*immunosuppresseur*), Imatinib, Alemtuzumab, Oligononucléotides anti-sens BCL2, Perifosine (*inhibiteur d'Akt*), allogreffe

Médiane de survie : 5-10 ans

<sup>1</sup> Myelin Associated Glycoprotein

<sup>3</sup> v. p. 167

<sup>2</sup> MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

# LYMPHOME FOLLICULAIRE (LF)

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 : 1) grade I : 0-5 centroblastes / champ;  
grade II : 6-15 centroblastes / champ; 3) grade III : > 15 centroblastes / champ (grossissement : 40x)

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%), HLA-DR +, CD19 +, CD20 +, cCD79a +, CD21 +, CD10 + (60%), CD5 -, CD11c -, CD23 - / +, CD43 -

Cytogénétique : t(14;18)(q32;q21) : ~ 85% des cas, avec réarrangement IgH / BCL2, d'où surexpression de BCL2<sup>1</sup>, anomalies 3q27, variantes plus rares t(2;18)(p12;q21) et t(18;22)(q21;q11) et ou réarrangement BCL-6 : 5-15% (plus fréquent dans les grades III : lymphomes folliculaires agressifs)

Pronostic : dépend du FLIPI<sup>2</sup> (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

Traitement : Formes localisées asymptomatiques : abstention et surveillance

Formes localisées et symptomatiques : radiothérapie, éventuellement exérèse chirurgicale

Formes agressives : Rituximab, radioimmunoconjugués anti-CD20 (Ibritumomab, Ositumomab)

CVP ou CHOP (*v. p. 167*) + Rituximab, Fludarabine + Rituximab

Greffe allogénique (patient jeune, donneur HLA identique)

<sup>1</sup> Oncogène inhibiteur de l'apoptose

<sup>2</sup> D'après Solal-Céligny P., Roy P., Colombat P. et al. : Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004; 104 : 1258-1265.

# LYMPHOME DU MANTEAU (LM)

Environ 7% 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 pléiomorphe

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

Immunophénotype : sIgM ± IgD, chaînes légères  $\lambda$ , CD19 +, CD20 +, CD5 + (rarement -), CD43 +, FMC-7 +, CD10 -, BCL6 -, CD23 - (ou faiblement +),

Immunohistochimie : Cycline D1 (BCL1) + (> 90%)

Cytogénétique : Réarrangement des Ig, t(11;14)(q13;q32) : 50-65% en cytogénétique conventionnelle, ~ 100% par FISH ou PCR

Pronostic : D'après FLIPI<sup>1</sup> (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) : facteurs de risque, évt. expression de Ki67 (*indice de prolifération*)

Serait plus fiable que l'IPI ou le MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) : âge + indice de performance + LDH + compte leucocytaire

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 (%)
0-1	Faible	65
2	Intermédiaire	42
≥ 3	Elevé	8

Traitement : Formes indolentes (absence de masse tumorale, de signes généraux) : abstention et surveillance

Formes peu agressives (scores 1-2) : CHOP ou CVP (v. p. 167) ± Rituximab

Formes agressives (scores ≥ 3) : Hyper-CVAD (Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicine + Dexaméthasone) ± Rituximab, greffe autologue

Formes réfractaires, rechutes : Bortezomib, Bendamustine + Rituximab, FCM (Fludarabine + Cyclophosphamide + Mitoxantrone) ± Rituximab, Cladribine, Temozolomide (inhibition de m-TOR), Thalidomide, Lenalidomide  
Greffe allogénique non myéloablative

<sup>1</sup> Møller M.B. and coll. : Mantle Cell lymphoma : prognostic capacity of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Br J Haematol 2006; 133 : 43-49.

# LYMPHOME DE BURKITT

Variétés : 1) Endémique (*Afrique*); 2) Sporadique; 3) Liée au syndrome d'immunodéficience acquise (*SIDA*)

Association : A l'EBV (*Epstein-Barr Virus*), surtout dans la variété endémique

Localisations : Atteinte fréquente du système nerveux central dans les 3 variétés  
Tumeurs de la mâchoire et des autres os de la face dans la variété endémique  
Tumeurs abdominales (*région iléo-caecale*), ovariennes, rénales, des seins dans la variété sporadique  
Ganglionnaires et de la moelle osseuse dans la variété associée au SIDA

Progression rapide, aspect "bulky" fréquent : volumineuse(s) masse(s) tumorale(s)

Traitement : CODOX-M<sup>1</sup>/ IVAC<sup>2</sup> + Méthotrexate intrathécal  
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. p. 174](#) (traitement des leucémies / lymphomes lymphoblastiques)

Extrême chimiosensibilité (*risque de syndrome aigu de lyse tumorale*)

Immunophénotype : sIgM +, CD19 +, CD20 +, CD22 +,  
CD10 +, BCL6 +, CD38 +, CD77 +,  
CD43 +, BCL2 ± (20%), TdT -, Ki67 +

Cytogénétique : t(8;14)(q24;q32), variantes t(2;8)(p12;q24),  
t(8;22)(q24;q11)

*Surexpression de l'oncogène MYC, dans la majorité des cas,  
par translocation à un gène de chaîne lourde d'immunoglobuline*

<sup>1</sup> CODOX-M : Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicine + Méthotrexate haute dose

<sup>2</sup> IVAC : Ifosfamide + Cytarabine + Etoposide

<sup>3</sup> EPOCH : Etoposide + Vincristine + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Prednisone

# LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B (DLBCL<sup>1</sup>)

Epidémiologie : Env. 25% 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*)

Immunophénotype : slg (50-75%) : slgM > slgG > slgA, CD19 +, CD20 +, CD22 +, cCD79a +, CD45 +, CD10 + (30-60%), CD5 - (10% +)

Immunohistochimie : Expression de BCL2 + (25-80%), BCL6 + (60-90%), réarrangement de BCL6, Ki67 + (*indice de prolifération*) : > 40%,

Cytogénétique : t(14;18)(q32;q21) avec translocation du gène BCL2 (20-30%), anomalies en 3q27 (gène BCL6), réarrangement MYC (> 10%)

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. 166

Traitement : Initial : CHOP (v. p. 167) ou CEOP<sup>2</sup> + Rituximab, R-CEPP<sup>3</sup>, chimiothérapie + radiothérapie ("*Bulky*")  
Chimiothérapie intra-thécale, chirurgie lors de compression tumorale de la moelle épinière  
Résistance ou rechutes : R-ICE<sup>4</sup> suivi d'une greffe autologue

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

<sup>2</sup> CEOP : Cyclophosphamide + Epirubicine + Vincristine + Prednisone; <sup>3</sup> R-CEPP : Rituximab + Cyclophosphamide + Etoposide + Procarbazine + Prednisone

<sup>4</sup> R-ICE : Rituximab + Ifosfamide + Carboplatine + Etoposide

# 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. 182*

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*

	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

### BILAN DIAGNOSTIQUE

#### Caractérisation de la paraprotéine

*Electrophorèse des protéines, immunofixation, immunoglobulines quantitatives (sérum)*

*Chaînes légères libres (CLL), rapport  $\kappa / \lambda$  (sérum)*

*Electrophorèse des protéines, immunofixation (urine)<sup>1</sup>*

#### 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>1</sup> Pas nécessaire en cas de mesure des chaînes légères libres sériques et rapport  $\kappa / \lambda$ , sauf en cas de bilan d'une amyloïdose

<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

Remplace le dosage des chaînes légères urinaires dans l'algorithme du bilan d'une gammopathie monoclonale établie par électrophorèse et immunofixation (*sauf dans le bilan d'une amyloïdose*)

Élément diagnostique du myélome plasmocytaire peu ou non sécrétant (~ 80% avec sécrétion CLLS)

Élément 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 (MP)

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL / EVOLUTION

### DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE MGUS, MYELOME INDOLENT ET MYELOME SYMPTOMATIQUE

	MGUS	MYELOME INDOLENT	MYELOME SYMPTOMATIQUE
Plasmocytes (moelle osseuse)	< 10%	≥ 10%	>10%
Ig monoclonale sérique	< 30 g / L ↗ autres Ig : 30-40% des cas CLLS <sup>1</sup> : no / lég. ↗	> 30 g / L <sup>2</sup> ↗ autres Ig : > 90% des cas CLLS <sup>1</sup> : ↗ Rapport κ / λ anormal	> 30 g / L <sup>2</sup> ↗ autres Ig de règle CLLS <sup>1</sup> : ↗ ↗ Rapport κ / λ anormal
CRAB <sup>3</sup>	0	0	+ / ++

<sup>1</sup> CLLS : Chaînes Légères Libres Sériques. Rapport κ / λ : rapport entre les taux des chaînes légères libres κ et λ

<sup>2</sup> Le taux de paraprotéine peut être inférieur sans exclure un myélome plasmocytaire si les autres critères sont présents

<sup>3</sup> CRAB : Atteinte organique liée : Calcium (C) ↗, insuffisance Rénale (R), Anémie (A), Atteinte osseuse lytique (B = Bone)

### 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 majeurs 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 espacés (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 (MP)

## 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

Calcium  $\nabla$

Insuffisance Rénale

Anémie  $\leq 100$  g / L

Atteinte osseuse (Bone)

(C)

(R)

(A)

(B)

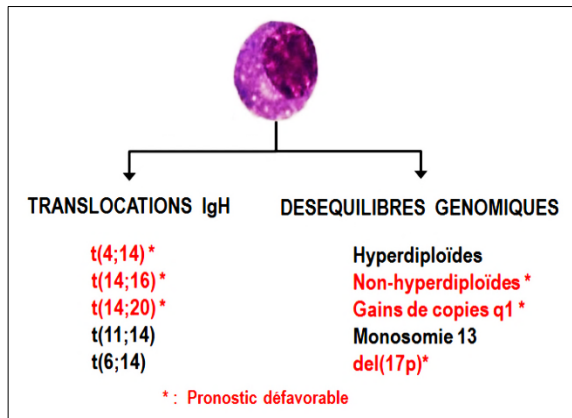
C R A B

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

Génomique :  $GEP^2$  signature "high risk"

<sup>1</sup> D'après : Bergsagel P. L. et al. : Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood. 2013; 21 : 884-92.

<sup>2</sup> Gene Expression Profile

## MP STADES SELON DURIE & SALMON

STADE	DESCRIPTION
I	Masse tumorale faible Tous les éléments suivants : Hémoglobine $> 100$ g / L IgG sérique $< 50$ g / L ou IgA sérique $< 30$ g / L Calcémie normale Paraprotéine urinaire $< 4$ g / jour $\emptyset$ de lésions osseuses généralisées
II	Valeurs intermédiaires entre I et III
III	Masse tumorale élevée Un ou plusieurs des éléments suivants : Hémoglobine $< 85$ g / L IgG sérique $> 70$ g / L ou IgA sérique $> 50$ g / L Calcémie $> 3$ mMol / L Paraprotéine urinaire $> 12$ g / jour
A	Créatinine sérique $< 170$ mMol / L
B	Créatinine sérique $> 170$ mMol / L

# 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.

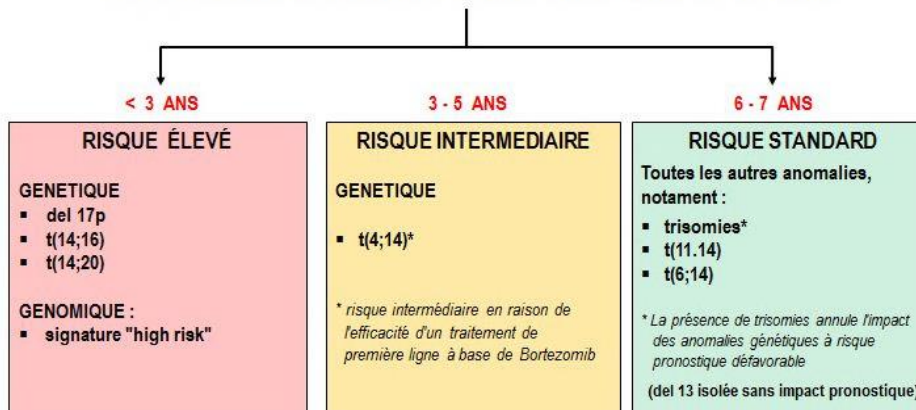
Impact pronostique du rapport  $\kappa / \lambda^1$  sur l'ISS

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



<sup>1</sup> D'après Bergsagel P.L. et al. : Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood 2013; 121 : 884-92.

## 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

# 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, Lenalidomide, Thalidomide, év. en combinaison, ou avec Dexaméthasone à dose élevée

Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexaméthasone (*dose élevée ou réduite*)

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*) **≤ 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

En réserve : Melphalan + Prednisone, VAD<sup>3</sup>, VBAP<sup>4</sup>, VMCP<sup>5</sup>, VDT-PACE<sup>6</sup>

<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 78 ans

<sup>3</sup> VAD : Vincristine + Doxorubicine + Dexaméthasone à dose élevée

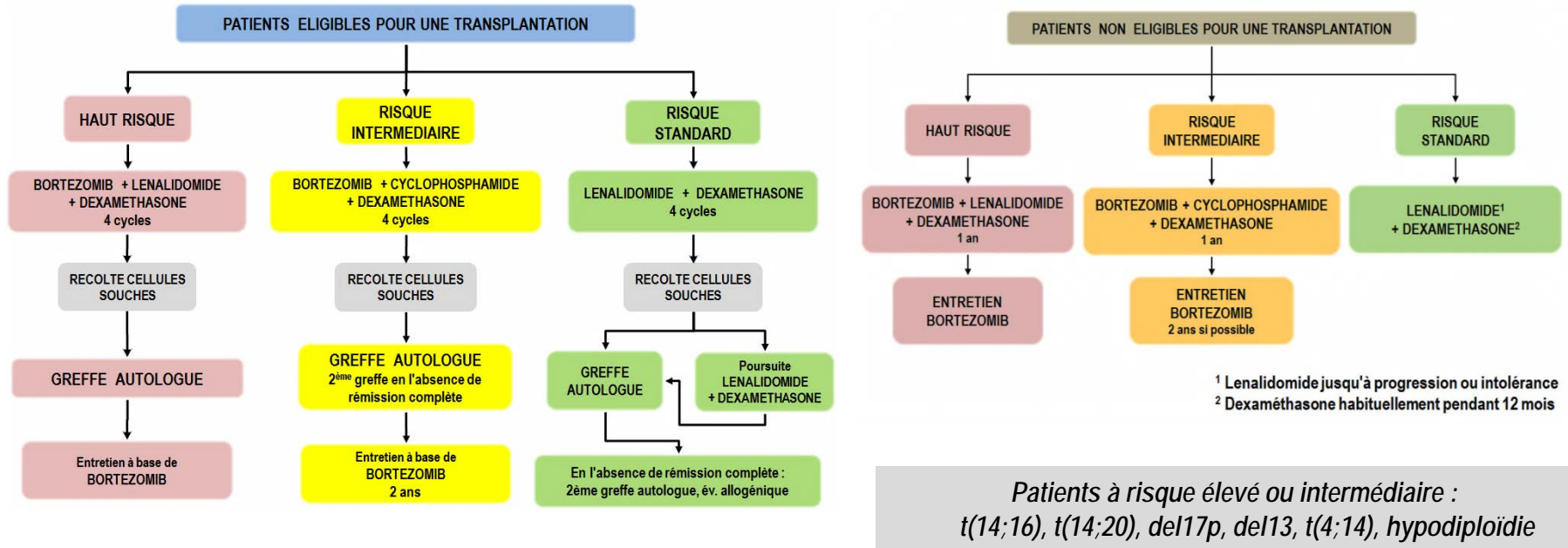
<sup>4</sup> VBAP : Vincristine + BCNU + Doxorubicine + Prednisone

<sup>5</sup> VMCP : Vincristine + Melphalan + Cyclophosphamide + Prednisone

<sup>6</sup> VDT-PACE : Bortezomib + Dexaméthasone + Thalidomide + Cisplatine + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Etoposide

# MYELOME PLASMOCYTAIRE TRAITEMENT (2)

## EXEMPLES D'ALGORITHMES DE TRAITEMENT EN FONCTION DE LA CLASSE DE RISQUE



D'après Rajkumar S.V. : Multiple myeloma : 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am. J. Hematol. 2012; 87 : 79-88.

### Eligibilité pour une transplantation :

Autologue : **Age ≤ 70 ans<sup>1</sup>**. Bon indice de performance. Risque acceptable de complications liées au traitement

Allogénique : **Age ≤ 55 ans**. Bon indice de performance. Haut risque d'échec d'une greffe autologue ou récurrence après greffe autologue

En cas de doute envisager une greffe avec conditionnement d'intensité réduite

<sup>1</sup> Dans certains cas favorables ≤ 78 ans

# 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
LLC	+/-	+	+	+		
LPL-B	+	+	-/+	-/+	del 17p (~ 50%) del 13q14 (~ 25%)	
LT	+	+	-	-		TRAP +, CD11c + CD 25 +, CD103 +
LSZM	+	+	-/+	-		
LF	+	+	-	-	t(14;18)(q32;q21)	CD10 + BCL2
LM	+	+	+	-	t(11;14)(q13;q32)	Cycline D1
	CD123 <sup>1</sup>		CD25		CD11c	CD103
LT	22 / 23 95%		24 / 25 96%		25 / 25 100%	25 / 25 100%
LT "VARIANTE"	1 / 11 9%		0 / 11 0%		11 / 11 100%	4 / 11 36%
LSZM	1 / 29 3%		18 / 28 64%		10 / 26 38%	0 / 25 0%

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LT : Leucémie à tricholeucocytes

LF : Lymphome folliculaire

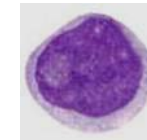
BCL2 : B-cell Leukemia / Lymphoma 2 (protooncogène, inhibiteur de l'apoptose ou mort cellulaire)

LPL-B : Leucémie prolymphocytaire B

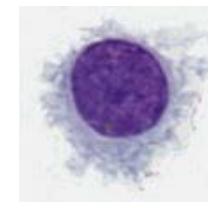
LSZM : Lymphome splénique B de la zone marginale

LM : Lymphome du manteau

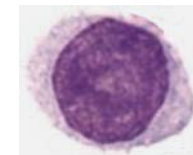
L'apport de la morphologie reste prépondérant dans le diagnostic différentiel de la leucémie prolymphocytaire B, de la leucémie à tricholeucocytes, de sa forme variante et du lymphome splénique B de la zone marginale



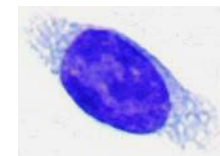
Leucémie prolymphocytaire  
(Présence d'une gros nucléole)



Leucémie à tricholeucocytes  
(Aspect "chevelu" du cytoplasme)



Variante de la leucémie à tricholeucocytes  
(Aspect "chevelu" du cytoplasme, présence d'un gros nucléole)



Lymphome splénique B de la zone marginale  
(Lymphocytes vilieux : aspect "chevelu" au(x) pôle(s) du cytoplasme)

<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

## LEUCEMIE PROLYMPHOCYTAIRE T (LPL-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, médiane de survie < 1 année

Traitement : anti-CD52 (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 +  
Cytogénétique : inv(14)(q11q32), t(14;14)(q11;q32), t(X;14)(q28;q11),  
i(8)(q10), t(8;8)(p23;q11), +8, del(6q), del(11q)  
Réarrangement des gènes du TCR

## LEUCEMIE A GRANDS LYMPHOCYTES GRANULAIRES T (LGLG-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 indolente, médiane de survie ~ 13 ans

Immunophénotype : CD3 +, CD2 +, CD8 +, CD4 -/+, CD57 + et  
CD 16 + (> 80% des cas)  
Cytogénétique : Réarrangement des gènes du TCR



## MALADIES LYMPHOPROLIFERATIVES CHRONIQUES A CELLULES NK (MLC-NK)

Généralement asymptomatiques, éventuellement symptômes systémiques, cytopénies (neutropénie et / ou anémie)

Parfois en association avec une tumeur solide, une neuropathie, une vasculite ou une autre anomalie autoimmune

Evolution clinique généralement indolente; rares cas de rémission complète spontanée ou de transformation en leucémie agressive à cellules NK

Immunophénotype : CD3 -, CD4 -, CD8 -, CD16 +, CD56 + (habituellement faible), CD57 -

Cytogénétique : Absence de réarrangement des gènes du TCR

## LEUCEMIE AGRESSIVE A CELLULES NK

Rare, prévalence en Asie, âge médian : 42 ans

Association fréquente à l'EBV

Principales localisations : sang périphérique, moelle osseuse, rate, foie

Evolution clinique foudroyante (coagulopathie, syndrome hémophagocytaire)

Médiane de survie : < 2 mois

Immunophénotype : CD2 +, CD3 -, CD56 +, CD57 -

Cytogénétique: del (6)(q21q25), del 11q, gènes du TCR en configuration germinale. Cependant, démonstration de clonalité possible

# LEUCEMIE / LYMPHOME T DE L'ADULTE (LLTA)

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

Survie des variantes aiguë et lymphomateuse : 2 semaines à > 1 année

Immunophénotype : CD2 +, CD3 +, CD5 +, généralement CD4 +, CD 7 -, CD8 -  
CD25 +, CD30 +  
Immunohistochimie : ALK négatif  
Cytogénétique : Réarrangement des gènes du TCR

# SYNDROME DE SEZARY (SS)

## Atteinte cutanée (*Mycosis fungoides*)

Erythème, prurit, érythrodermie généralisée  
Microabcès de Pautrier (épidermotropisme)

## Présence de cellules de Sézary dans le sang périphérique (> 5%)

Lymphocytes à noyau convoluté, cérébriforme (image en "coup d'ongle")

## Infiltration secondaire des tissus et organes

Ganglions lymphatiques, moelle osseuse, poumons, coeur, reins, os

## Maladie agressive

Survie globale : 10-20% à 5 ans

Immunophénotype : CD2 +, CD3 +, CD5 +, CD4 + (généralement)  
CD8 -, CD26 -, CD7- (ou de faible intensité)

Cytogénétique : Réarrangement des gènes du TCR

## Stades du mycosis fungoides et du syndrome de Sézary

Stades	Extension
I A / B	Atteinte uniquement cutanée (patch / plaque) A : peau < 10% de la surface cutanée B : peau > 10% de la surface cutanée
II A / B	Stade I avec : A : adénopathie(s) clinique(s) ou : B : tumeurs cutanées
III	Erythrodermie : > 80% de la surface cutanée
IV A / B	A : adénopathie(s) en histologie ou cellules de Sézary dans le sang B : infiltration secondaire des tissus et organes

# NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES T OU NK MATURES

*Apport diagnostique des marqueurs immunologiques, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire*

	CD4	CD8	CD56	RTCR	AUTRES
LPL-T	+	+ / -	-	+	inv(14)
LGLG-T	- / +	+	-	+	CD3 +
MLC-NK	-	-	+ (faible intensité)	-	CD3 -
LLTA	+	-	-	+	-
SS	+	-	-	+	-

RTCR : Réarrangement des gènes codant pour la partie variable du TCR (T-Cell Receptor)

LPL-T : Leucémie prolymphocytaire T

LGLG-T : Leucémie à grands lymphocytes granulaires T

MLC-NK : Maladies lymphoprolifératives chroniques à cellules NK

LLTA : Leucémie / lymphome T de l'adulte

SS : Syndrome de Sézary

# LYMPHOME DE HODGKIN

## SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

### 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

### Adénopathie(s)

Atteinte médiastinale surtout dans la variété sclérose nodulaire

Atteinte abdominale (*et splénique*) surtout dans la variété cellularité mixte

## 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
I	Atteinte d'une seule région ganglionnaire ou structure lymphoïde ( <i>p.ex. rate, thymus, anneau de Waldeyer</i> )
II	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> )
III	Atteinte de régions ganglionnaires ou structures lymphoïdes de part et d'autre du diaphragme
III <sub>1</sub>	Avec ou sans atteinte splénique et avec atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaques ou portes
III <sub>2</sub>	Avec atteinte ganglionnaire paraaortique, iliaque ou mésentérique
IV	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 DIFFERENTIEL

Lymphome T anaplasique à grandes cellules : t(2;5)

## FACTEURS DE PRONOSTIC DEFAVORABLES

Grosse masse tumorale (*p.ex : médiastin*)

Présence de symptômes B

Forme réfractaire primaire

*IPS = International Prognostic Score (stades avancés de la maladie)*

*Albumine sérique < 40 g / L*

*Hémoglobine < 105 g / L*

*Sexe masculin*

*Stade IV de la maladie*

**Age ≥ 45 ans**

*Leucocytes > 15 G / L*

*Lymphocytes < 0,6 G / L (ou < 8% de la répartition leucocytaire)*

## COMPLICATIONS

Immédiates, liées au traitement

Infectieuses

Azoospermie, ménopause précoce

Leucémie / cancer secondaire

# LYMPHOME DE HODGKIN (4)

## TRAITEMENT

Radiothérapie

Chimiothérapie

M(C)OPP, ABVD, M(C)OPP + ABVD

MIME, CEP, DHAP, BEACOPP, ICE

Greffe autologue / allogénique

## PRONOSTIC ET FACTEURS PREDICTIFS

Maladie curable dans plus de 85% des cas par la radiothérapie et / ou la chimiothérapie

Le pronostic est fonction du stade et des paramètres cliniques et biologiques

*Une réponse après 2 cures d'ABVD sur l'imagerie (FDG-PET/CT) apparaît comme un indicateur pronostique pertinent dans les stades avancés de la maladie<sup>1</sup>*

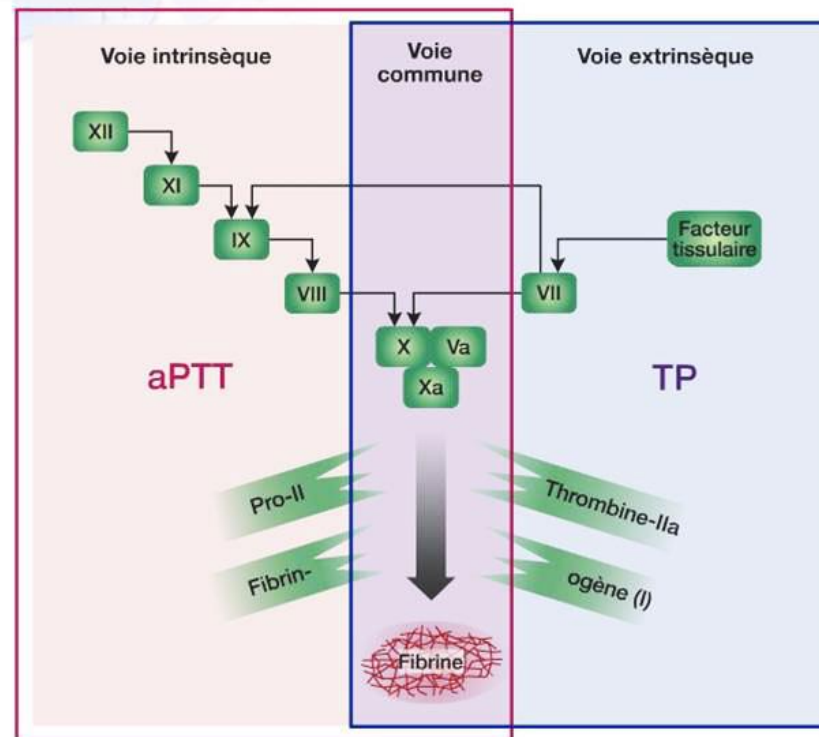
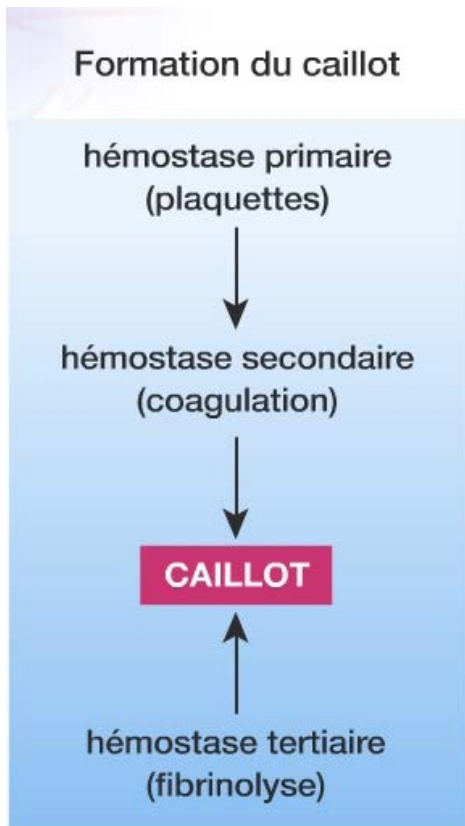
M(C)OPP :	Moutarde azotée (ou Cyclophosphamide) + Vincristine + Procarbazine + Prednisone
ABVD :	Adriamycine + Bléomycine + Vinblastine + Dacarbazine (DTIC)
MIME :	Mitoguazone + Ifosfamide + Méthotrexate + Etoposide
CEP :	Lomustine + Etoposide + Prednimustine
DHAP :	Dexaméthasone + Cisplatine + Cytarabine
BEACOPP :	Bléomycine + Etoposide + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vincristine + Procarbazine + Prednisone
ICE :	Ifosfamide + Carboplatine + Etoposide

<sup>1</sup> Gallamini A. et al. : Early interim 2-(<sup>18</sup>F)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma : a report from a joint Italian-Danish study. *J clin Oncol* 2007; 25 :3746-3752.



# 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

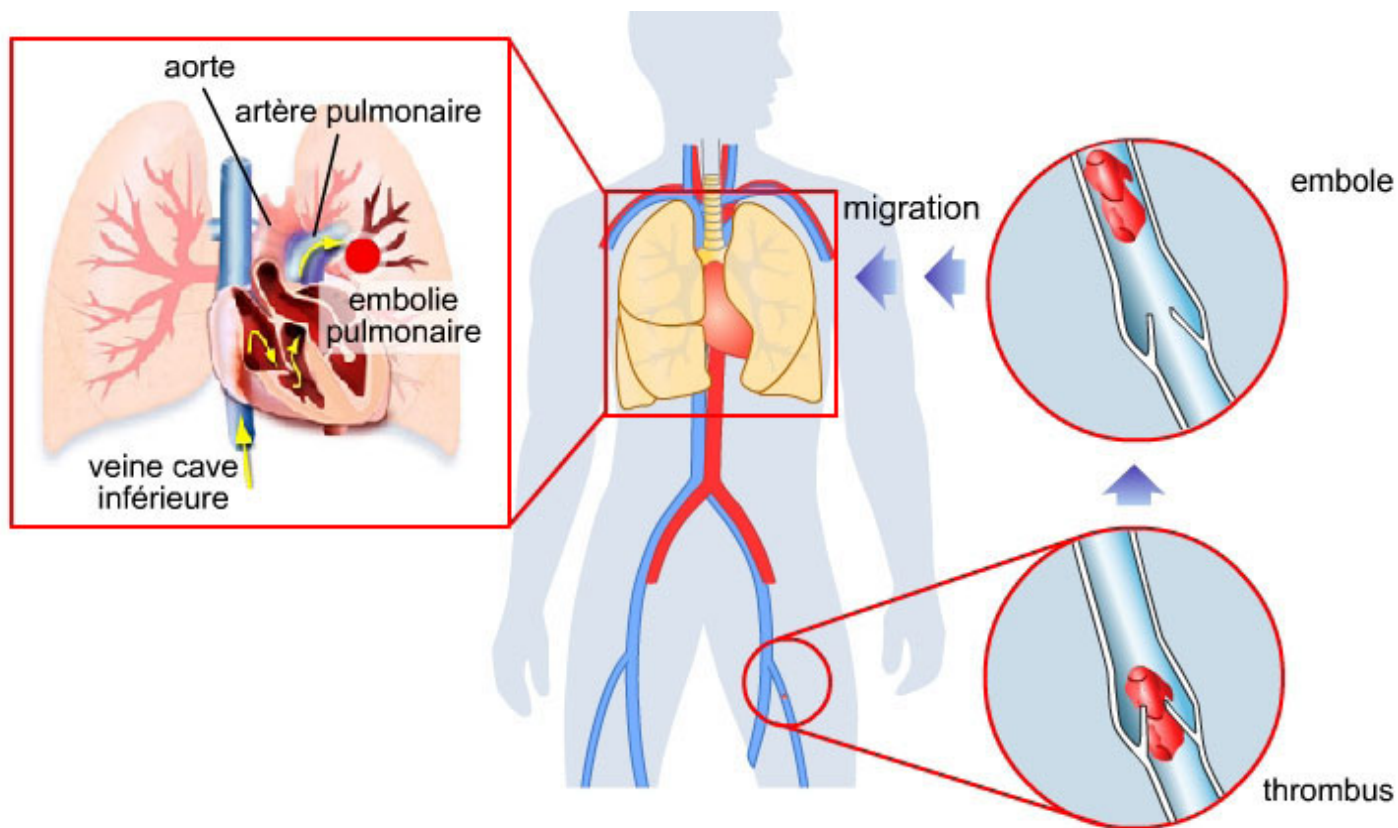
Dosage de l' $\alpha$ 2-antiplasmine

Dosage du plasminogène

Dosage du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)

<sup>1</sup> PFA-100™ / PFA-200™ (Platelet Function Analyzer) : détermine 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

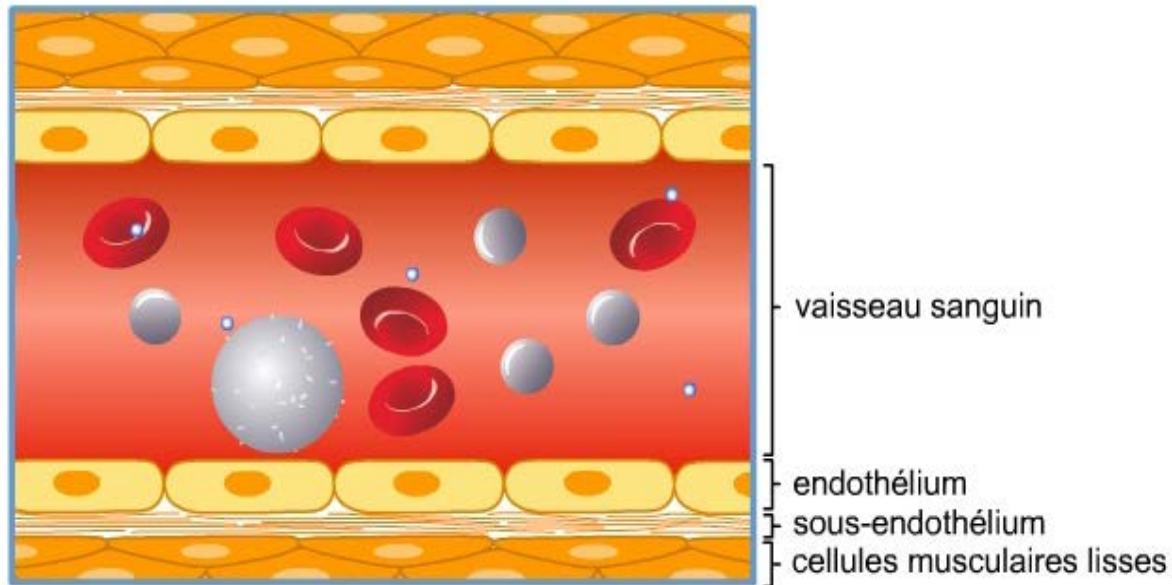
# THROMBUS ET EMBOLE



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

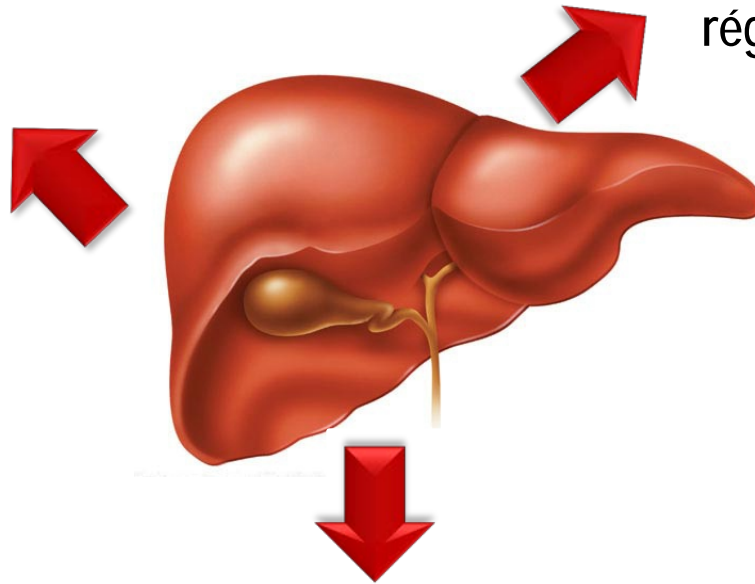


protéines de la coagulation

## 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*)

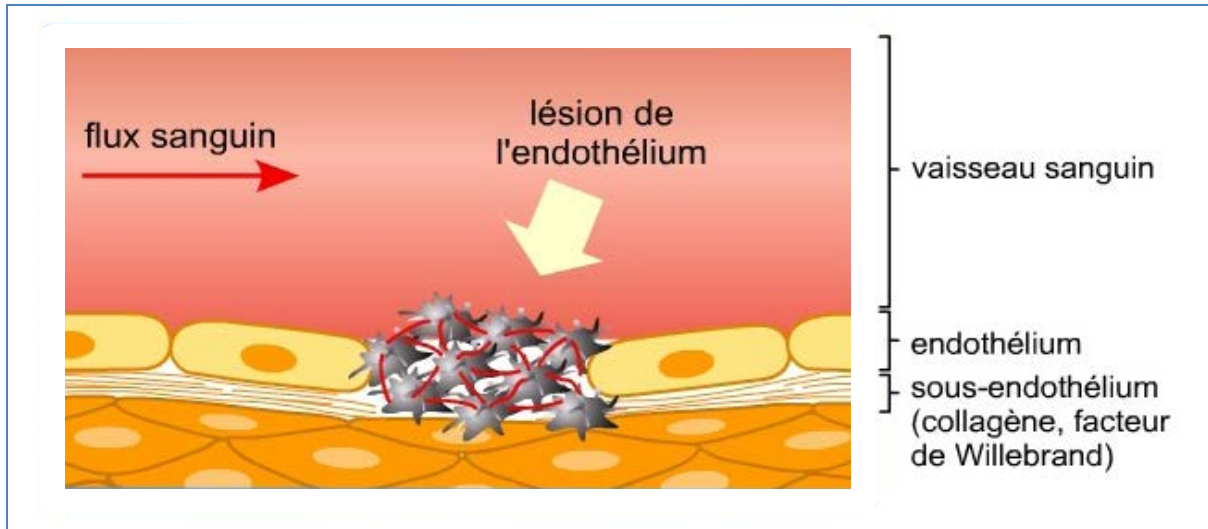
Cascade de la coagulation

Formation du caillot

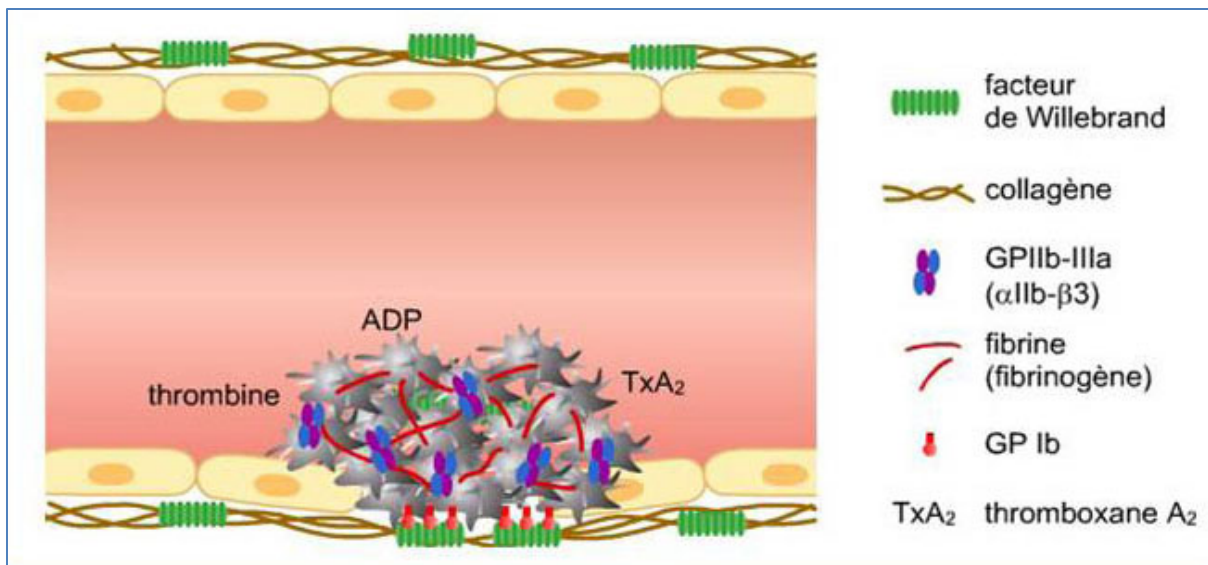
## HEMOSTASE TERTIAIRE (*fibrinolyse*)

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. 88-89)

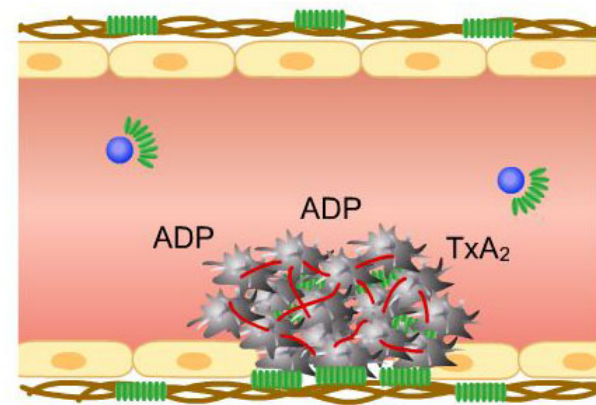
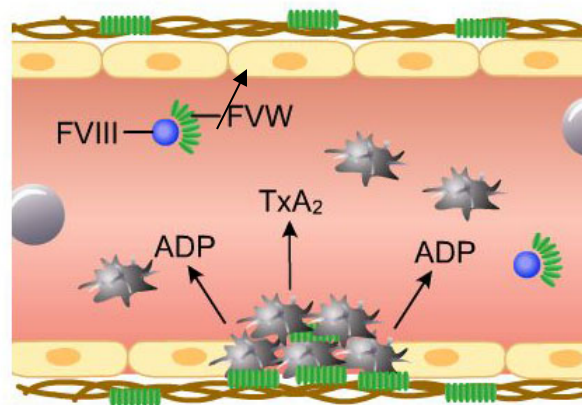
Intervient *in vivo* dans le processus d'adhésion entre plaquettes et fibres sous-endothéliales

Nécessaire *in vitro* à l'agrégation des plaquettes en présence de ristocétine

Transporte le facteur VIII au site de la lésion vasculaire

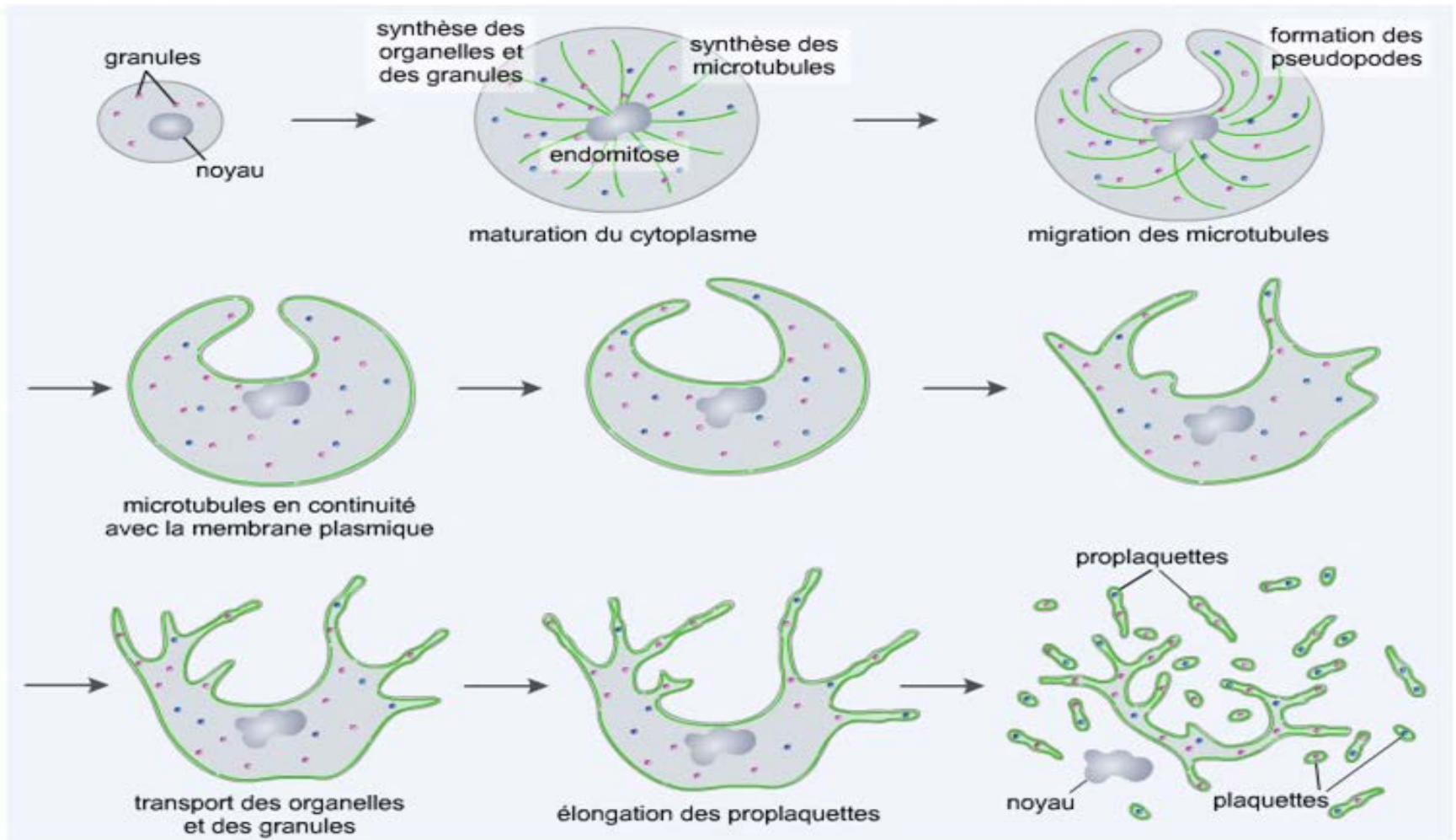
Lié au Facteur VIII circulant, il en prolonge la durée de vie

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

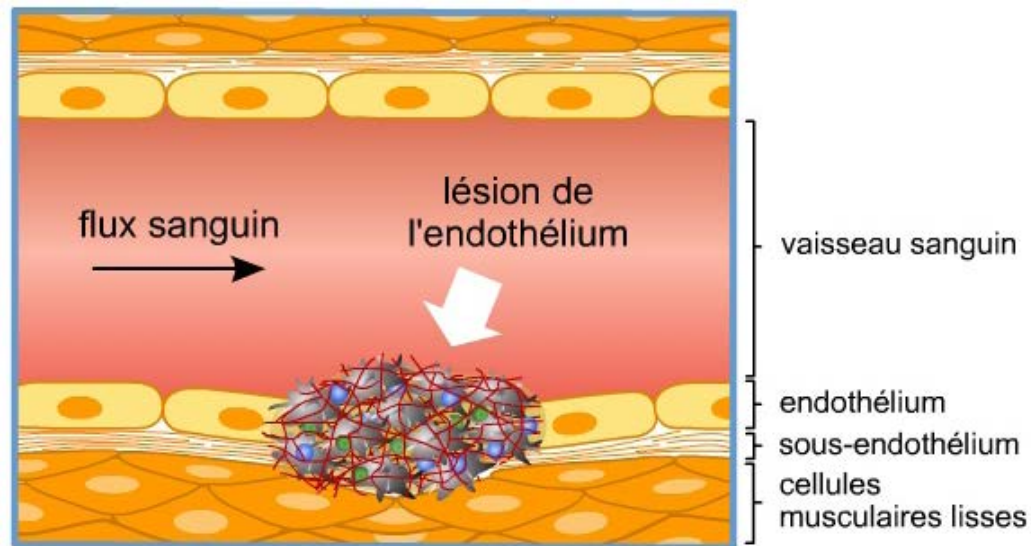
La coagulation fait intervenir :

Des protéines plasmatiques (*facteurs et inhibiteurs de la coagulation*)

Une protéine tissulaire (*facteur tissulaire*)

Les plaquettes

Le calcium



fibrine



plaquette

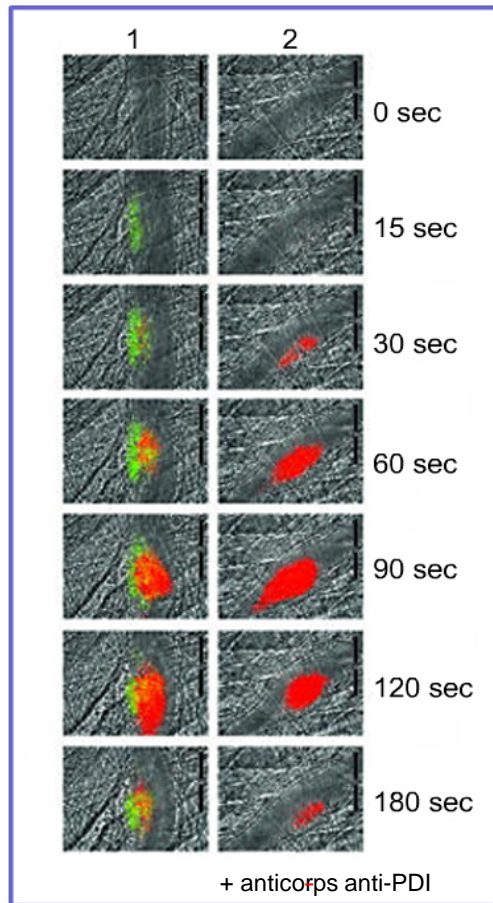


facteur  
tissulaire



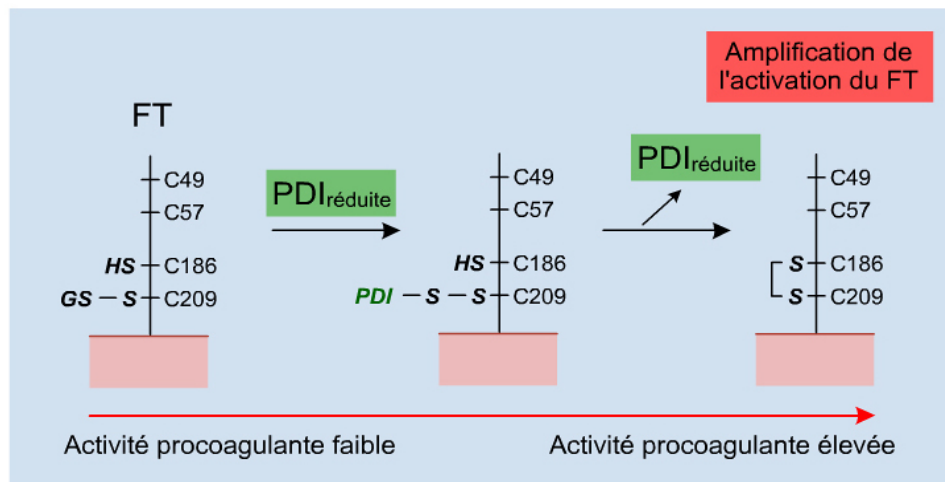
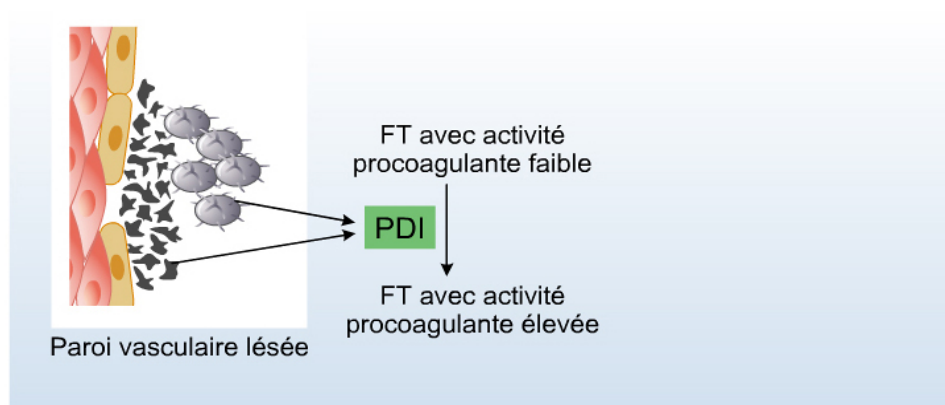
facteurs  
de coagulation

# LE FACTEUR TISSULAIRE : INITIATEUR PRINCIPAL DE LA COAGULATION



En rouge : Plaquettes

En vert : PDI (protéine disulfide isomérase)



FT : Facteur Tissulaire

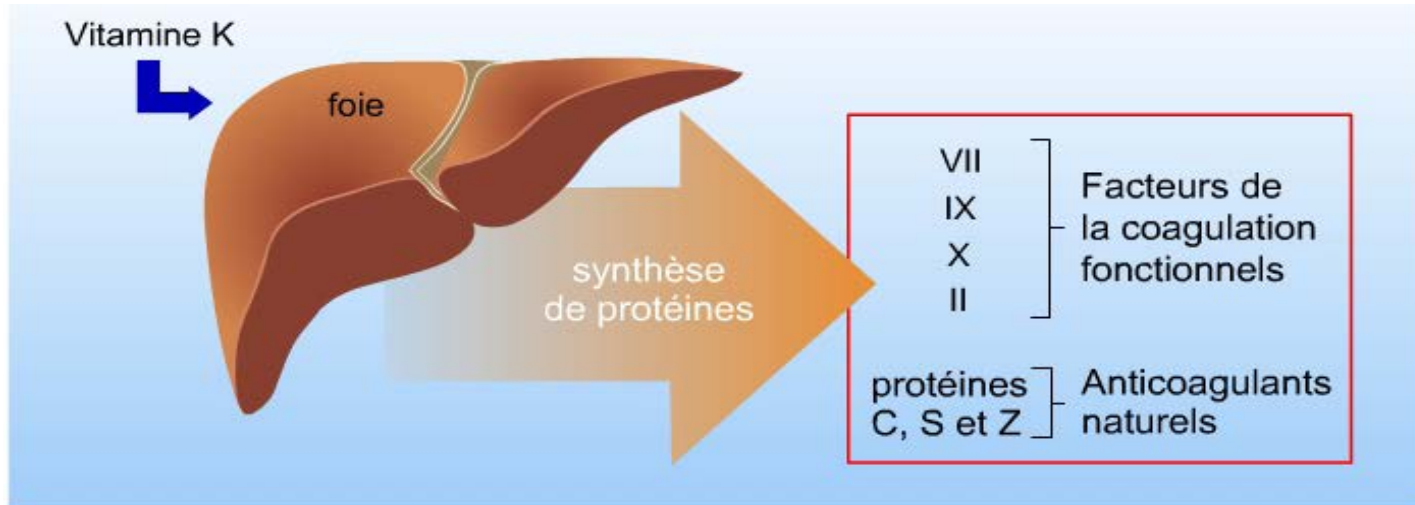
Adapté de Reinhardt C. & coll. : Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation. *J Clin Invest.* 2008; 118 : 1110-1122.

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	Proaccélérine	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

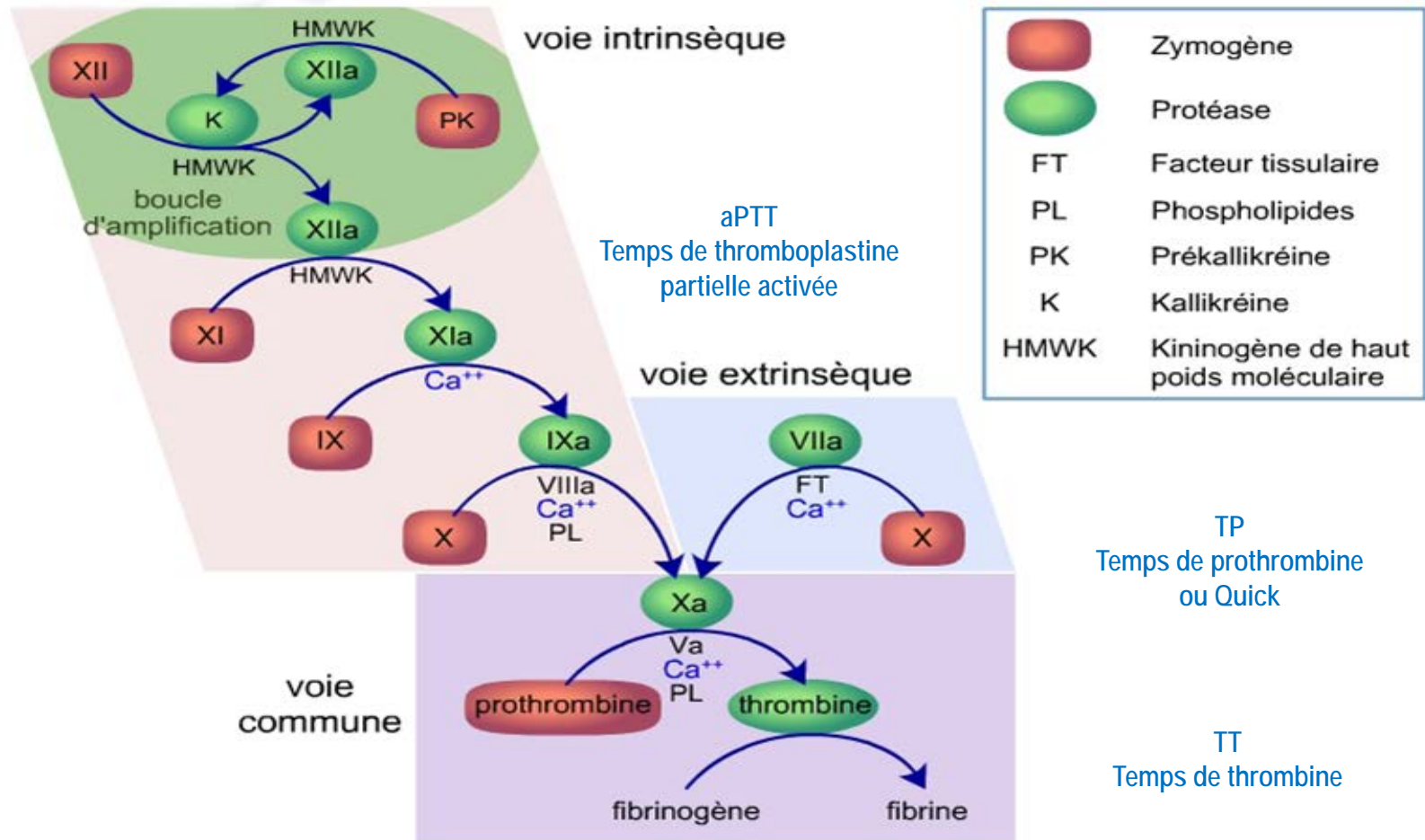
La vitamine K (liposoluble), sous forme réduite, joue le rôle de cofacteur à une carboxylase qui transforme 10-12 résidus d'acide glutamique (Glu) en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (Gla)

C'est par le domaine Gla que les facteurs vitamine K dépendants se lient aux membranes cellulaires en présence de  $\text{Ca}^{++}$

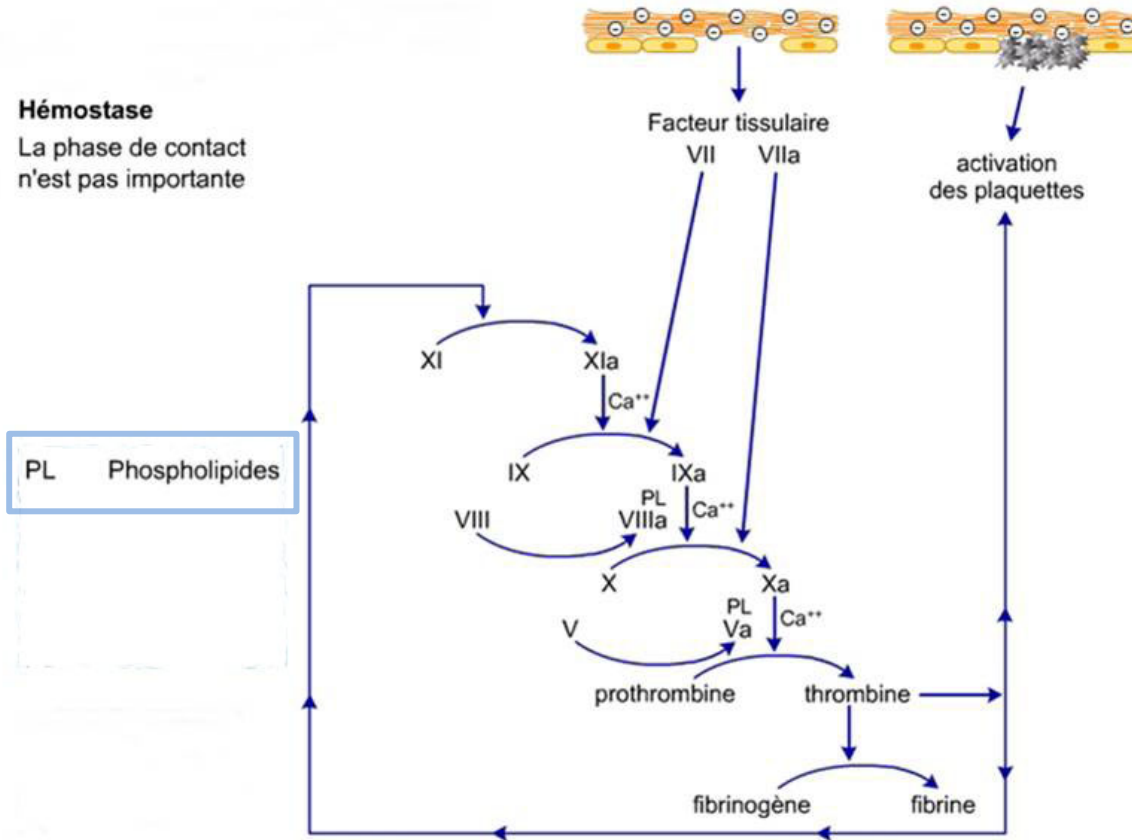


# CASCADE DE LA COAGULATION

## SCHEMA CLASSIQUE



## CASCADE DE LA COAGULATION (2) MODIFICATIONS CONCEPTUELLES



Le facteur XI peut être activé par la thrombine aussi bien que par le facteur XIIIa

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

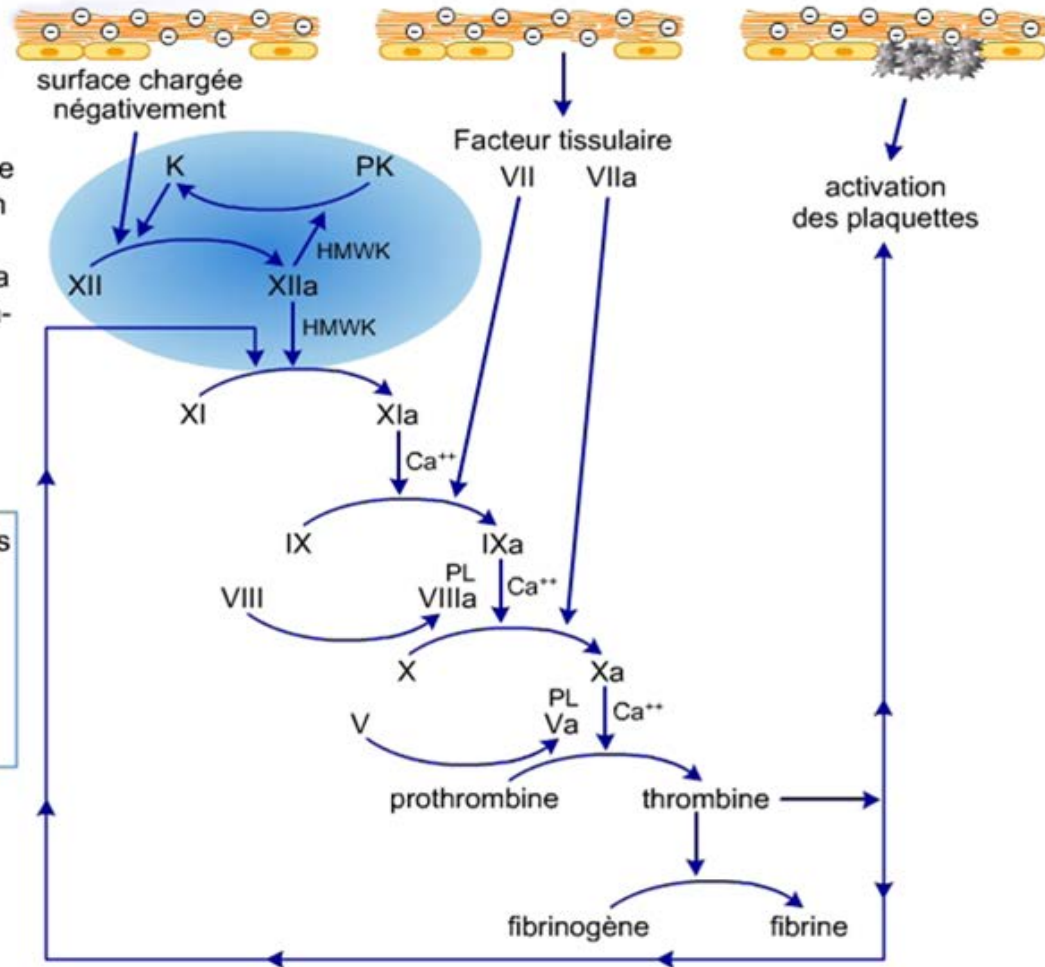
# CASCADE DE LA COAGULATION (3)

## MODIFICATIONS CONCEPTUELLES (2)

### Thrombose

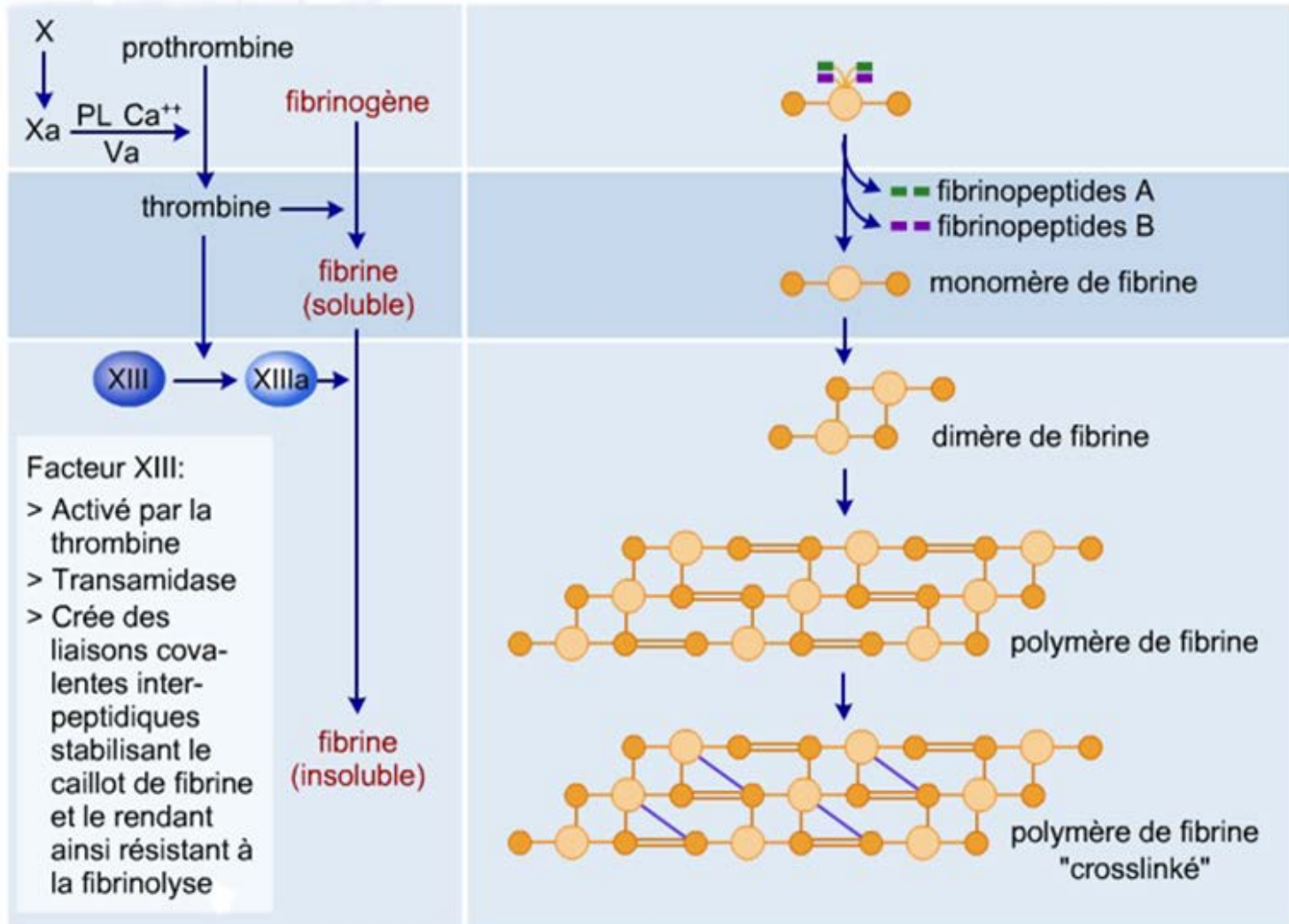
- > Situation pathologique
- > Boucle d'amplification
- > La phase de contact est nécessaire pour la propagation du thrombus

PL	Phospholipides
PK	Prékallikréine
K	Kallikréine
HMWK	Kininogène de haut poids moléculaire

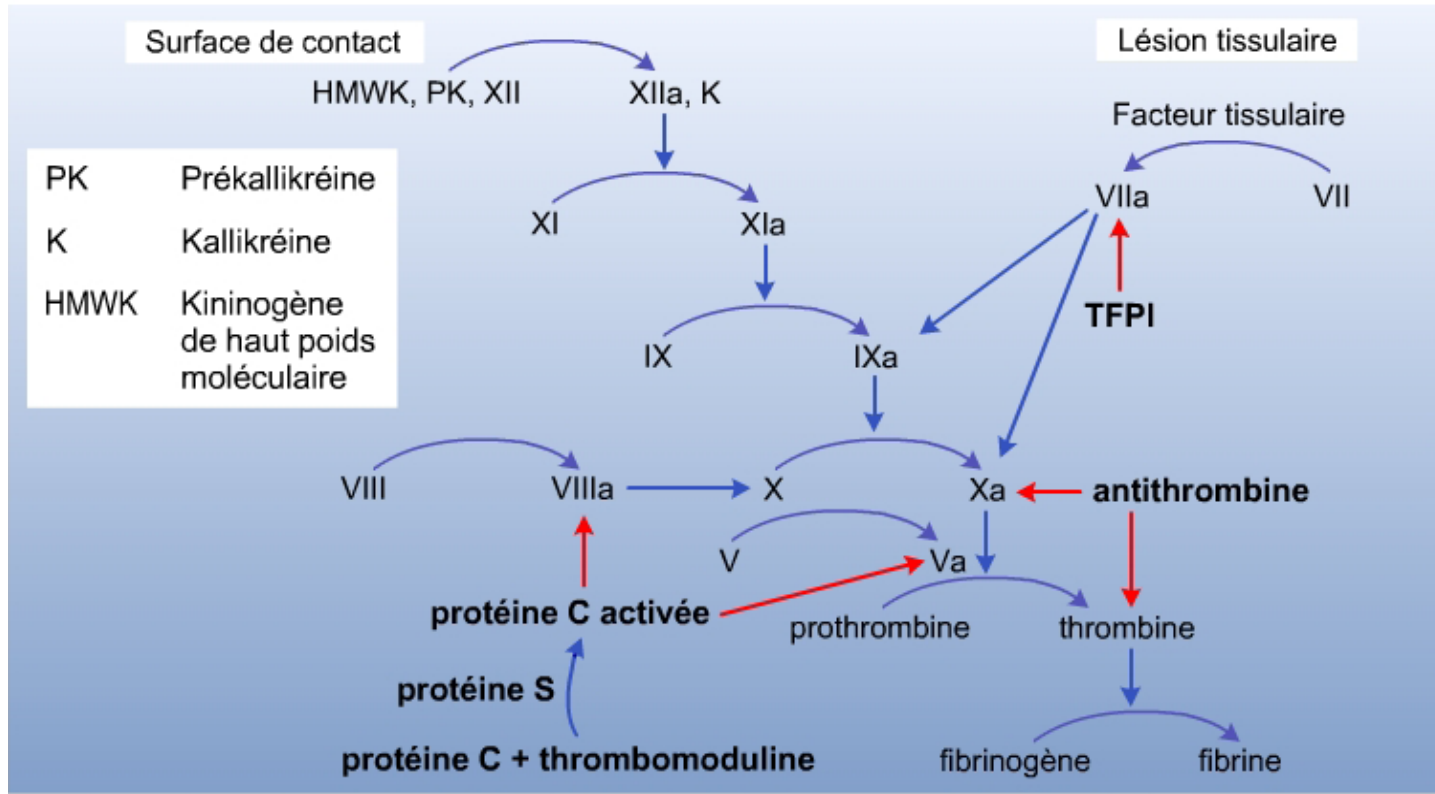




# FACTEUR XIII ET STABILISATION DE LA FIBRINE



# 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)

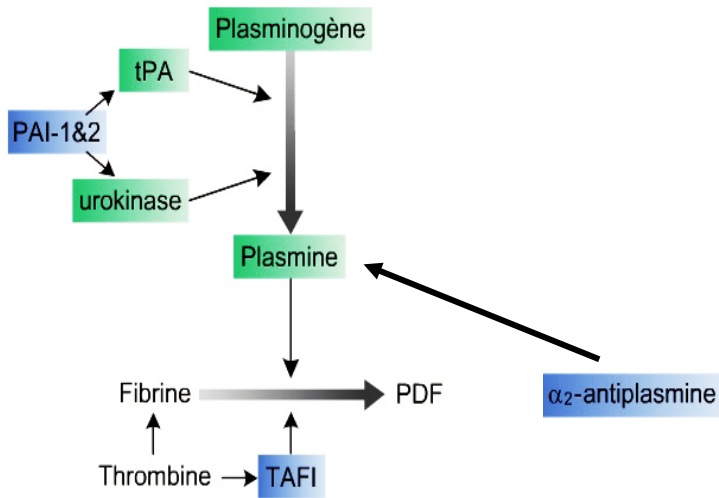
Le système protéine C - protéine S inhibe les facteurs Va et VIIIa

La protéine S agit aussi comme cofacteur du TPFPI

# HEMOSTASE TERTIAIRE

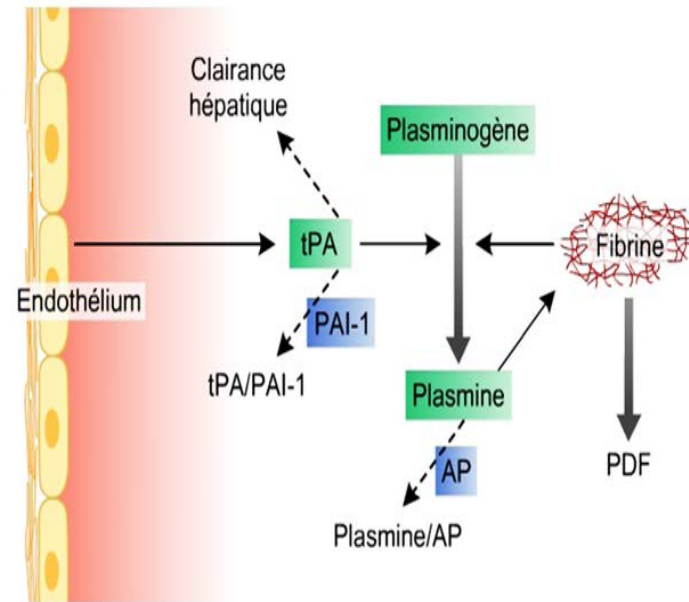
## FIBRINOLYSE

### 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</sup><sup>2</sup> (ou PFA-200<sup>TM</sup><sup>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*)  
Maladie autoimmune (*LED, PR, PAN, maladie de Crohn*)  
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

# DIATHESE HEMORRAGIQUE

## 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. 120-136*)

*Avec anomalie des fonctions plaquettaires et aPTT allongé :*

Maladie de von Willebrand (*v. p. 237-238*)

<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, 2012

<sup>2</sup> *v. p. 225*

<sup>3</sup> Col / EPI : Collagène / Epinéphrine

<sup>4</sup> Col / ADP : Collagène / Adénosine 5'-diphosphate

# THROMBOPATHIE ACQUISE

## MEDICAMENTS

Aspirine	Inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase
Clopidogrel ( <i>Plavix</i> ®)	Liaison irréversible de leur métabolite aux récepteurs de l'ADP de type P2Y <sub>12</sub> sur les plaquettes
Prasugrel ( <i>Efient</i> ®)	
Ticagrelor ( <i>Brilique</i> ®)	Antagoniste réversible des récepteurs de type P2Y <sub>12</sub> de l'ADP
Abciximab ( <i>ReoPro</i> ®)	Fragment Fab d'un anticorps chimérique humanisé dirigé contre les récepteurs de la glycoprotéine (GPIIb-IIIa)
Eptifibatide ( <i>Integrilin</i> ®)	Inhibition réversible des récepteurs GPIIb-IIIa
Tirofiban ( <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. 230-232

<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)

Maladie autoimmune (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 : | ≤ 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)

# DIATHESE HEMORRAGIQUE

## HEMOSTASE SECONDAIRE (COAGULATION)

### ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES

Hémophilies (facteurs VIII, IX), maladie de von Willebrand, *v. p. 235-238*

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)(q22;q21)

Complications obstétricales

Embolie de liquide amniotique

Rétention placentaire

Eclampsie

Avortement septique

Chirurgie lourde

Brûlures étendues

Accidents transfusionnels

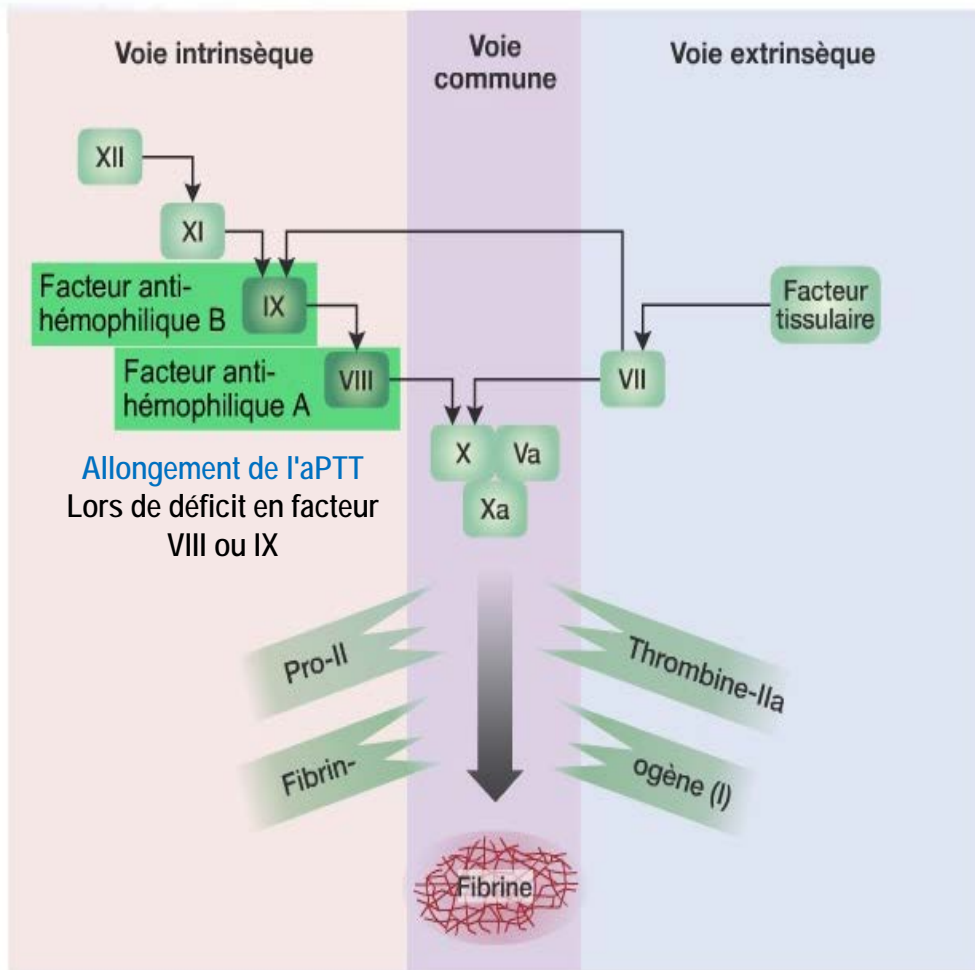
Malformations vasculaires (*syndrome de Kasabach-Merritt*)

Inhibiteurs de la coagulation (*anticoagulants circulants*)

Alloanticorps dirigés contre le facteur VIII (*5-10% des hémophiles*)

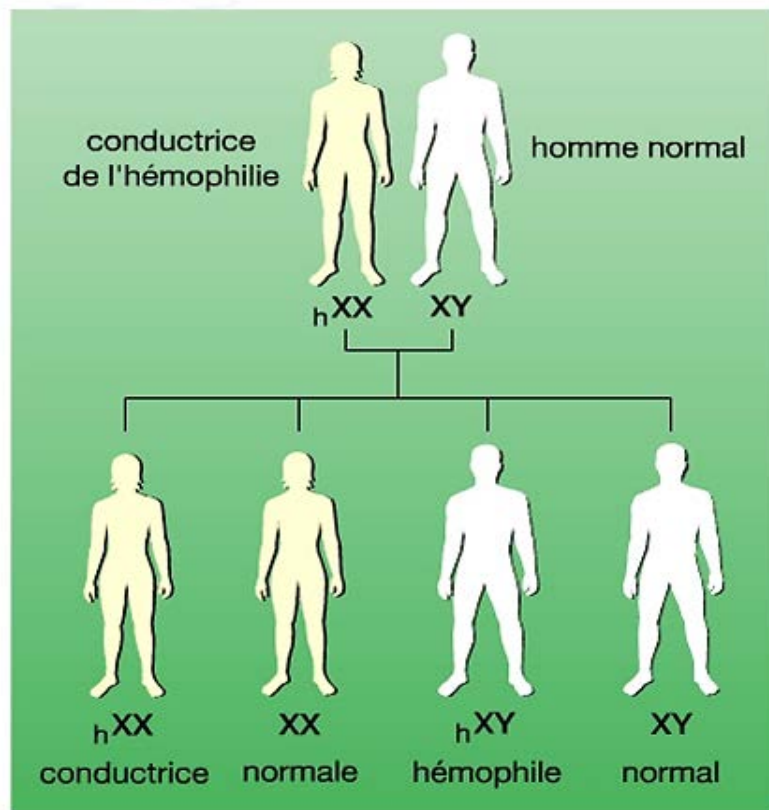
Autoanticorps anti-VIII (*hémophilie A acquise*): grossesse, postpartum, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, cancer, médicaments

# 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 Celecoxib (*Celebrex*®)

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>)**

**Antifibrinolytiques : acide tranexamique (Cyklokapron<sup>®</sup>)**

**Préparations topiques**



Les préparations de facteur VIII recombinant ne contiennent pas de facteur de von Willebrand

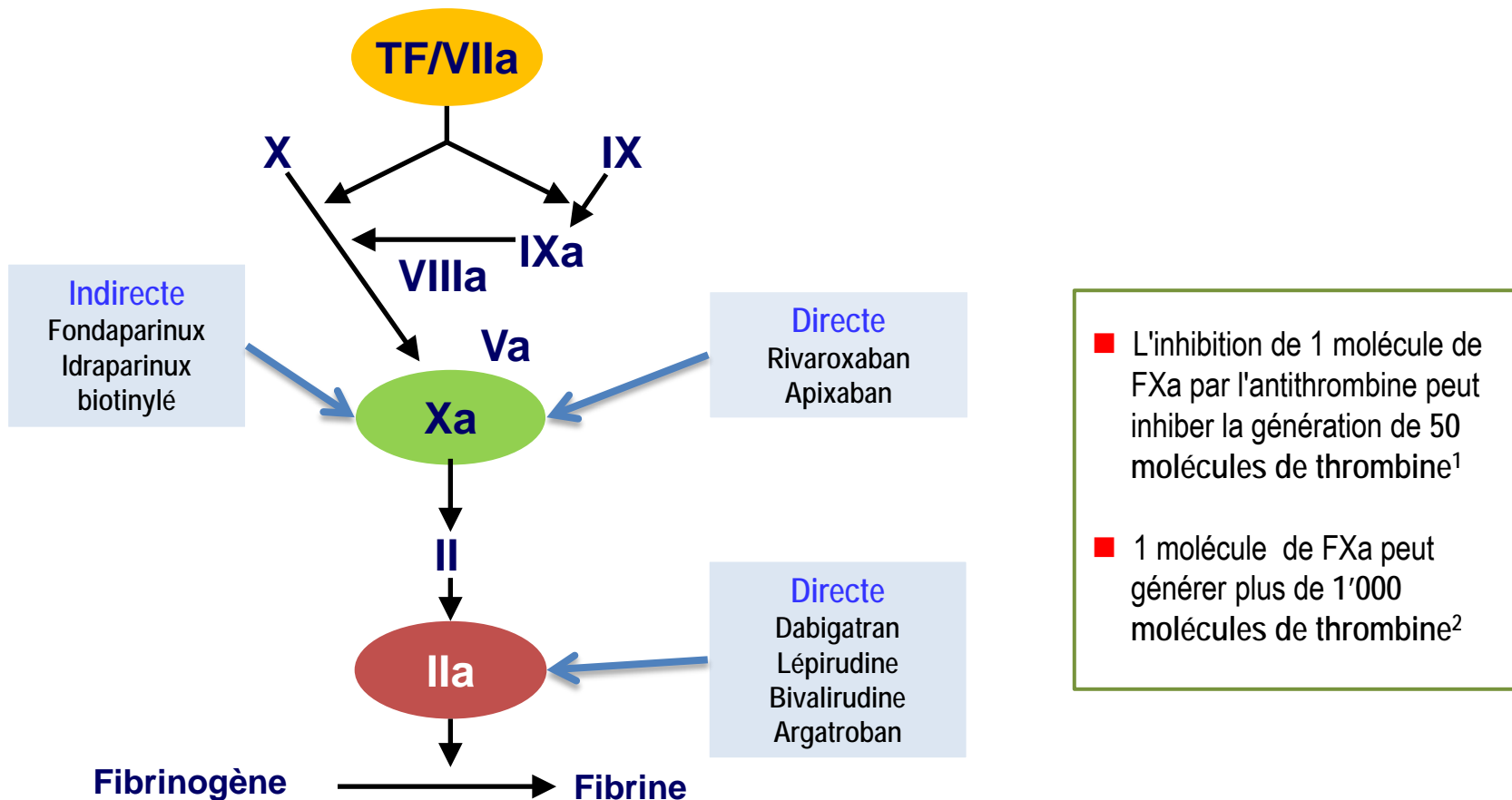
## TEST AU DDAVP

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



# CIBLES DES ANTICOAGULANTS

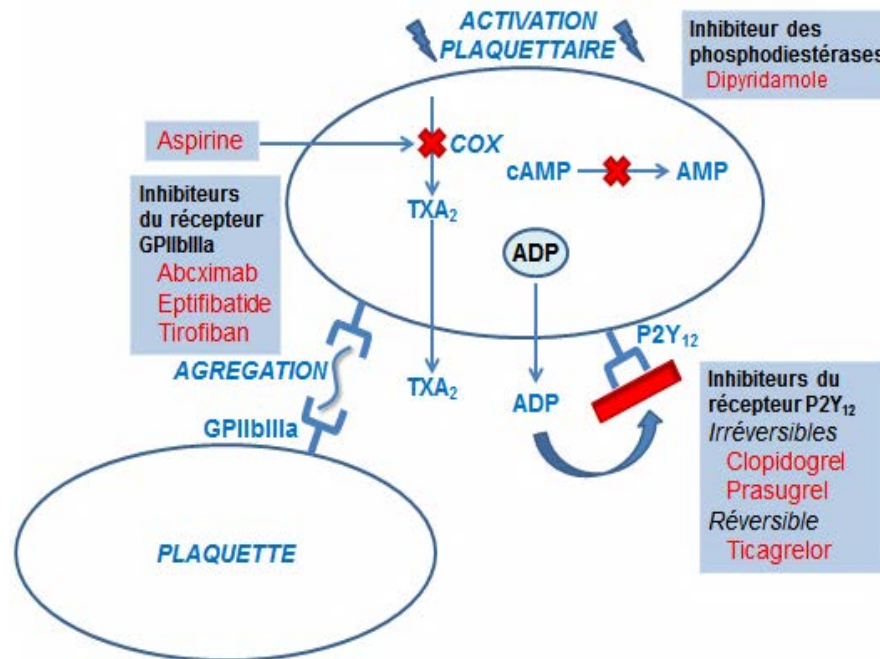


<sup>1</sup> Wessler S. & Yan E.T. : On the antithrombotic action of heparin. *Thrombo Diath Haemorrh* 1974; 32 : 71-78.

<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*<sup>®</sup>) et le *prasugrel* (*Efient*<sup>®</sup>) inhibent de manière irréversible le récepteur P2Y<sub>12</sub> de l'ADP

Le *ticagrelor* (*Brilique*<sup>®</sup>) 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*<sup>®</sup> : *dipyridamole* + *aspirine*)

L'*abciximab* (*ReoPro*<sup>®</sup>) est un antagoniste du récepteur GP IIb/IIIa

L'*eptifibatide* (*Integrilin*<sup>®</sup>) et le *tirofiban* (*Agrastat*<sup>®</sup>) inhibent de manière réversible le récepteur GP IIb-IIIa

# MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

## TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE (2)

### HEPARINES, INHIBITEURS DE LA THROMBINE ET DU FACTEUR Xa

<p>Héparines Non fractionnées : <i>Liquémine</i><sup>®</sup>, <i>Calciparine</i><sup>®</sup></p>	<p>Fixation et activation de l'AT<sup>1</sup>, inhibition des facteurs Xa et IIa, inhibition des plaquettes, interaction avec l'endothélium</p>
<p>De bas poids moléculaire : <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>)</p>	<p>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</p>
<p>Danaparoïde : <i>Orgaran</i><sup>®</sup></p>	<p>Haute affinité pour l'AT<sup>1</sup>, activité anti-Xa, pas d'effet sur les plaquettes</p>
<p>Analogues de l'hirudine : <i>Lépirudine</i> (<i>Refludan</i><sup>®</sup>) <i>Bivalirudine</i> (<i>Angiox</i><sup>®</sup>)</p>	<p>Inhibition directe de la thrombine</p>
<p><i>Argatroban</i> (<i>Argatra</i><sup>®</sup>) <i>Dabigatran</i> (<i>Pradaxa</i><sup>®</sup>)</p>	
<p>Pentasaccharide : <i>Fondaparinux</i> (<i>Arixtra</i><sup>®</sup>) <i>Rivaroxaban</i> (<i>Xarelto</i><sup>®</sup>) <i>Apixaban</i> (<i>Eliquis</i><sup>®</sup>)</p>	<p>Activité anti-Xa pure</p>

<sup>1</sup>AT : Antithrombine

# 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	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>** :  
Bolos IV 80 UI / kg (2'500-5'000 UI) puis  
400-600 UI / kg / 24 h (en général : 25'000-  
40'000 UI / 24 h) en perfusion continue IV.  
A privilégier lors d'insuffisance rénale  
sévère

**HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE<sup>2</sup>** par ex. :  
Enoxaparine = Clexane<sup>®</sup> : 2 mg / kg / 24 h en 2 inj. SC. Chez les  
personnes âgées, si poids < 50 kg ou > 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.  
Prudence si clairance créatinine < 30 mL / min

**FONDAPARINUX (Arixtra<sup>®</sup>)** :  
7,5 mg SC / j (5 mg si poids < 50 kg,  
10 mg si poids > 100 kg). Contre-  
indication : clairance de la  
créatinine < 30 mL / min. Pas de  
surveillance du compte plaquettaire

### RELAIS PRECOCE AUX ANTI-VITAMINES K (Acénocoumarol : Sintrom<sup>®</sup>)

3 mg / j per os dès le jour de l'admission ou le lendemain (2 mg / j si âge > 70 ans, poids < 50 kg ou TP initial < 85%). Contrôler l'INR après les 2 doses initiales

Si INR > 1,8 : ⚡ dose du 3<sup>e</sup> j

Si INR compris entre 1,2 et 1,8 : même dose le 3<sup>e</sup> j

Si INR < 1,2 : ↗ légère de la dose du 3<sup>e</sup> j

But à atteindre : permettre l'arrêt de l'anticoagulation initiale (SC ou IV) à < 5 j et lorsque 2 INR consécutifs à 24 h d'intervalle > 2,0

### DUREE DE L'ANTICOAGULATION

Thrombose veineuse profonde postopératoire jambière stricte, risque hémorragique important

Thrombose veineuse profonde proximale / Embolie pulmonaire secondaire

Thrombose veineuse profonde / Embolie pulmonaire idiopathique

6 semaines

3 mois

6-12 mois (ou plus si facteur de risque permanent,  
en absence de risque hémorragique particulier)

Thrombose veineuse profonde / Embolie pulmonaire récidivante

Au long cours

<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

<sup>2</sup> L'administration d'héparine doit être la plus courte possible (risque ↗ de thrombopénie à l'héparine lors de traitement prolongé). Instaurer une surveillance du compte plaquettaire



# INDICATIONS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ANTI - Xa ET ANTI - IIa

INDICATION	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)
PREVENTION DE LA MTEV <sup>2</sup>	Prévention des TVP <sup>1</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Interventions orthopédiques majeures des extrémités inférieures (prothèse de la hanche ou du genou)</li> </ul>	Prévention de la MTEV <sup>2</sup> chez les patients adultes : <ul style="list-style-type: none"> <li>Après opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou</li> </ul>	pas d'indication
TRAITEMENT DE LA MTEV <sup>2</sup>	Traitement de la TVP <sup>1</sup> Prévention d'une récurrence de TVP et d'embolie pulmonaire	Pas d'indication	Pas d'indication
PREVENTION DES AVC <sup>3</sup> EN CAS DE FA <sup>7</sup> NON VALVULAIRE	Prévention de l'AVC <sup>3</sup> et de l'ES <sup>5</sup> en présence d'une FA <sup>7</sup>	Pas d'indication	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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>Antécédent d'AVC<sup>3</sup>, d'AIT<sup>4</sup> ou d'ES<sup>5</sup></li> <li>FEVG<sup>6</sup> &lt; 40%</li> <li>Insuffisance cardiaque symptomatique, ≥ classe II NYHA<sup>8</sup></li> <li>Age ≥ 75 ans</li> <li>Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou HTA</li> </ul>

<sup>1</sup> 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> 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
Antagonistes de la Vitamine K	II, VII, IX, X, protéine C et S	↗	↘	↗	↗	↔	↔	↔	↔
Héparine non fractionnée	IIa et Xa (AT-dépendant)	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↗	↗
Héparine de bas poids moléculaire	Xa (AT-dépendant)	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↗	↔
Dabigatran (Pradaxa®)	IIa <sup>1</sup>	↗	↘	↗	↗	↔	↔	↔	↗
Rivaroxaban (Xarelto®)	Xa <sup>1</sup>	↗	↘	↗	↔	↔	↔	↗	↔
Apixaban (Eliquis®)	Xa <sup>1</sup>	↗	↘	↗	↔	↔	↔	↗	↔

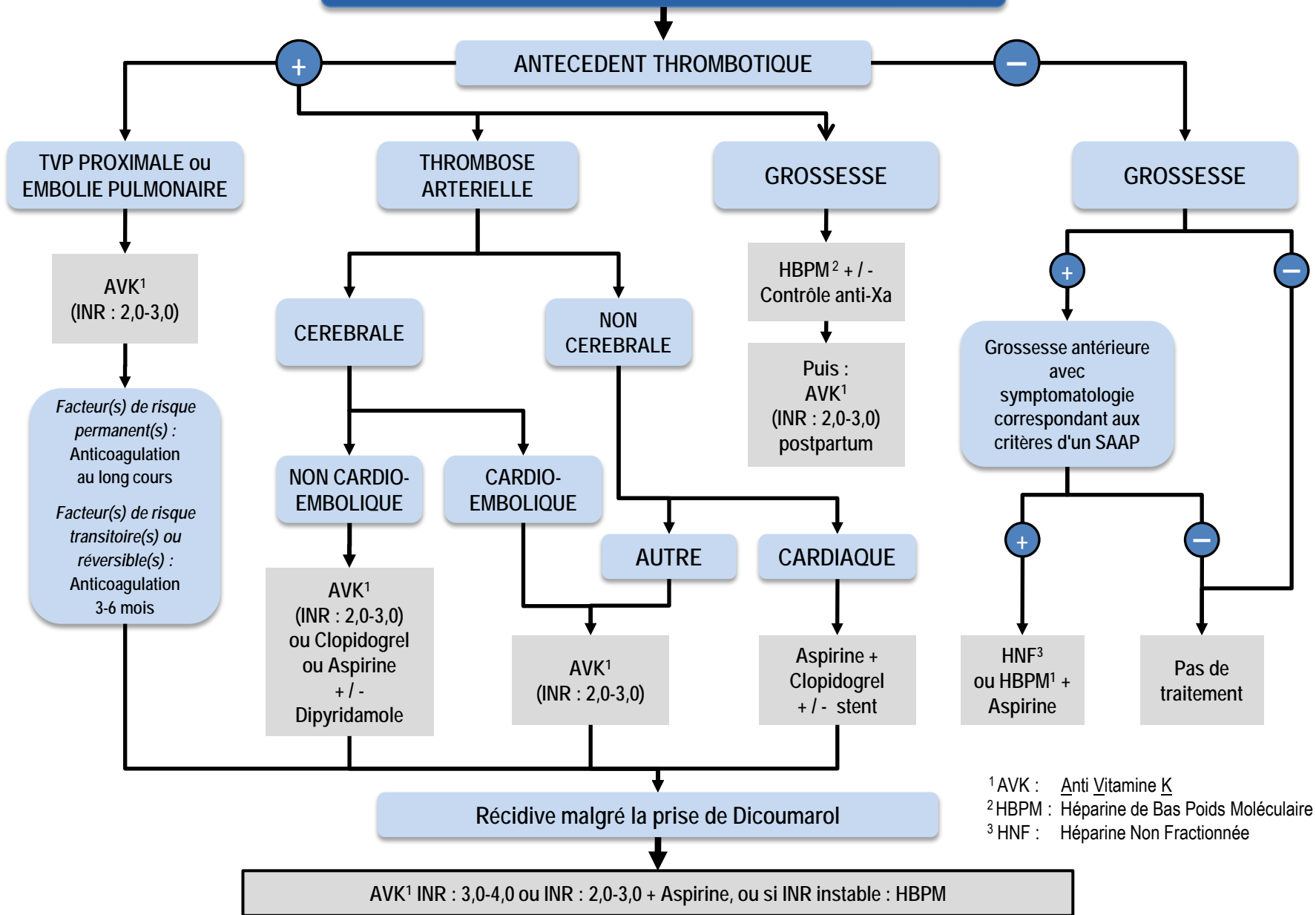
AT = antithrombine. Les facteurs de coagulation sont indiqués par les chiffres romains. Le suffixe "a" signifie "activé"

<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.*

# ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAAP)



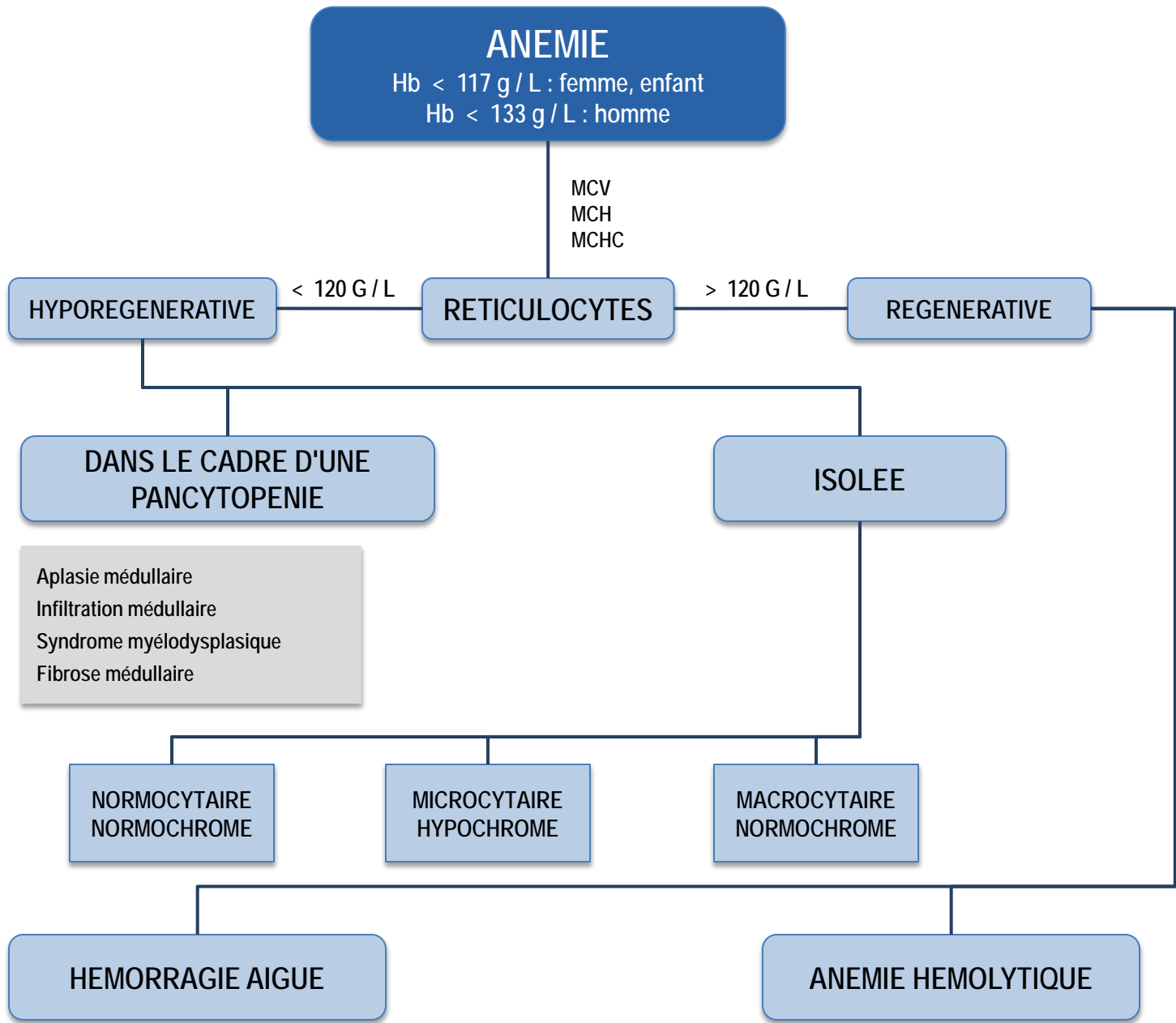
<sup>1</sup> AVK : Anti Vitamine K

<sup>2</sup> HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

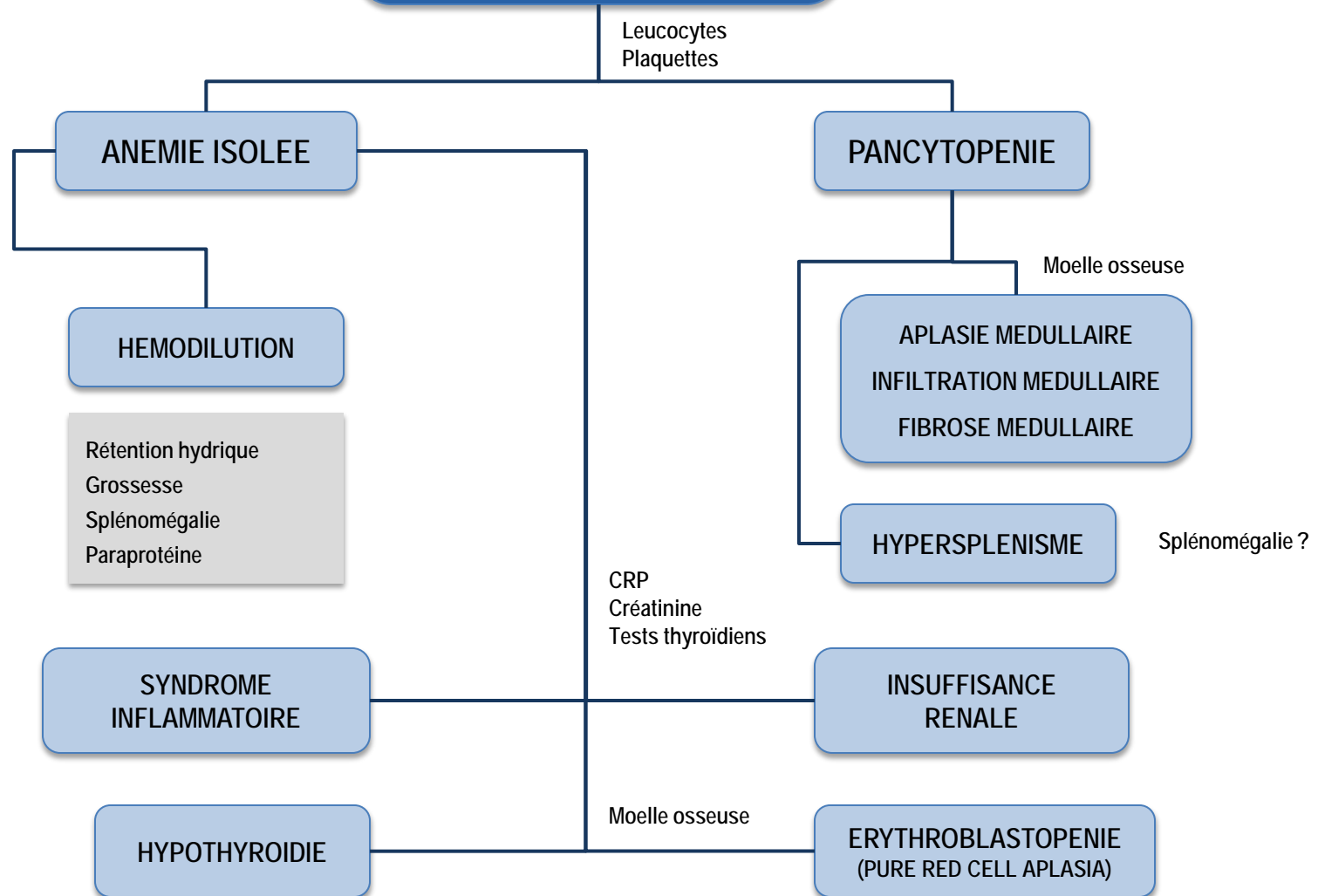
<sup>3</sup> HNF : Héparine Non Fractionnée

*Quatrième partie*

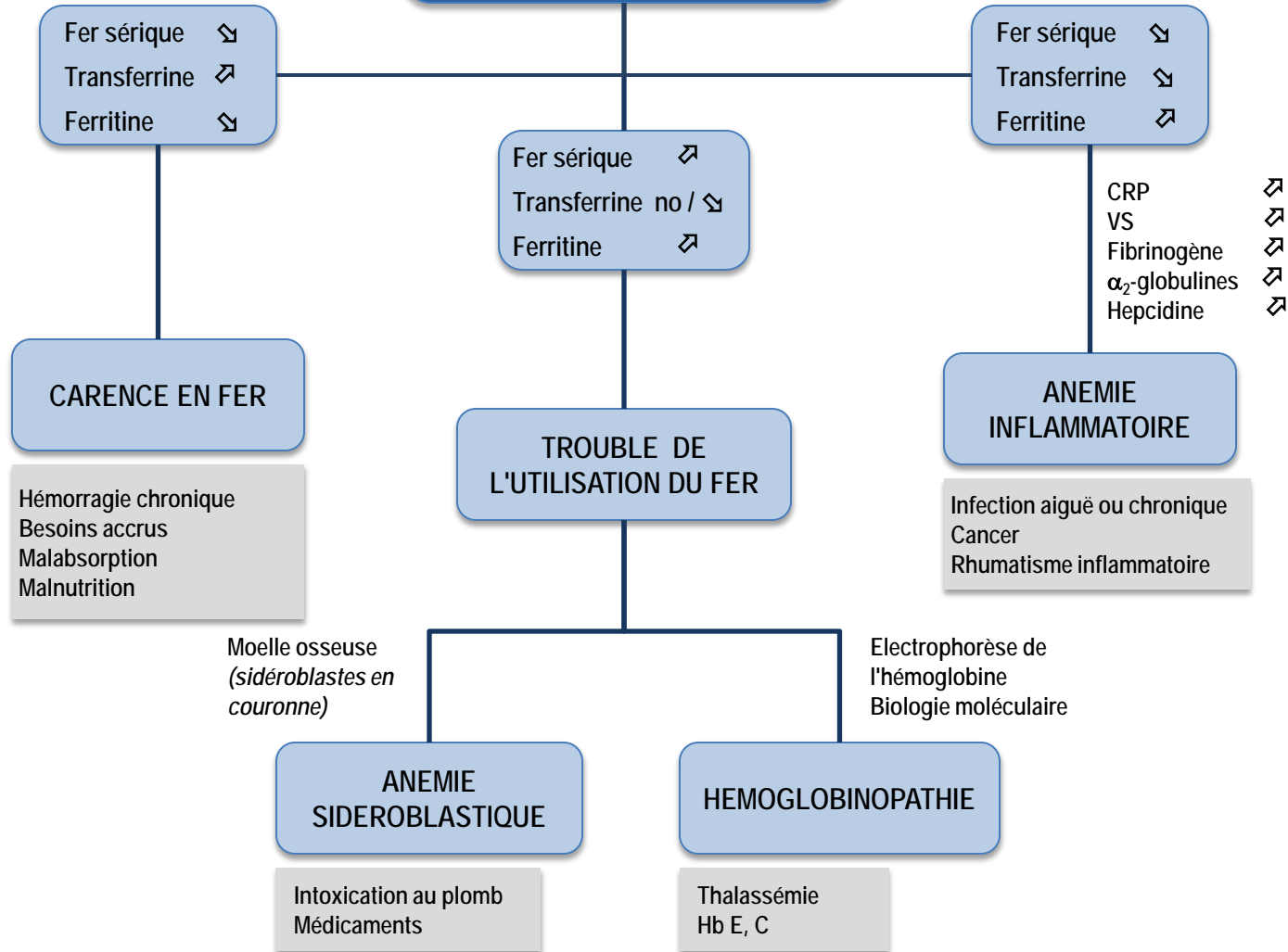
# ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES



# ANEMIE NORMOCYTAIRE NORMOCHROME HYPOREGENERATIVE

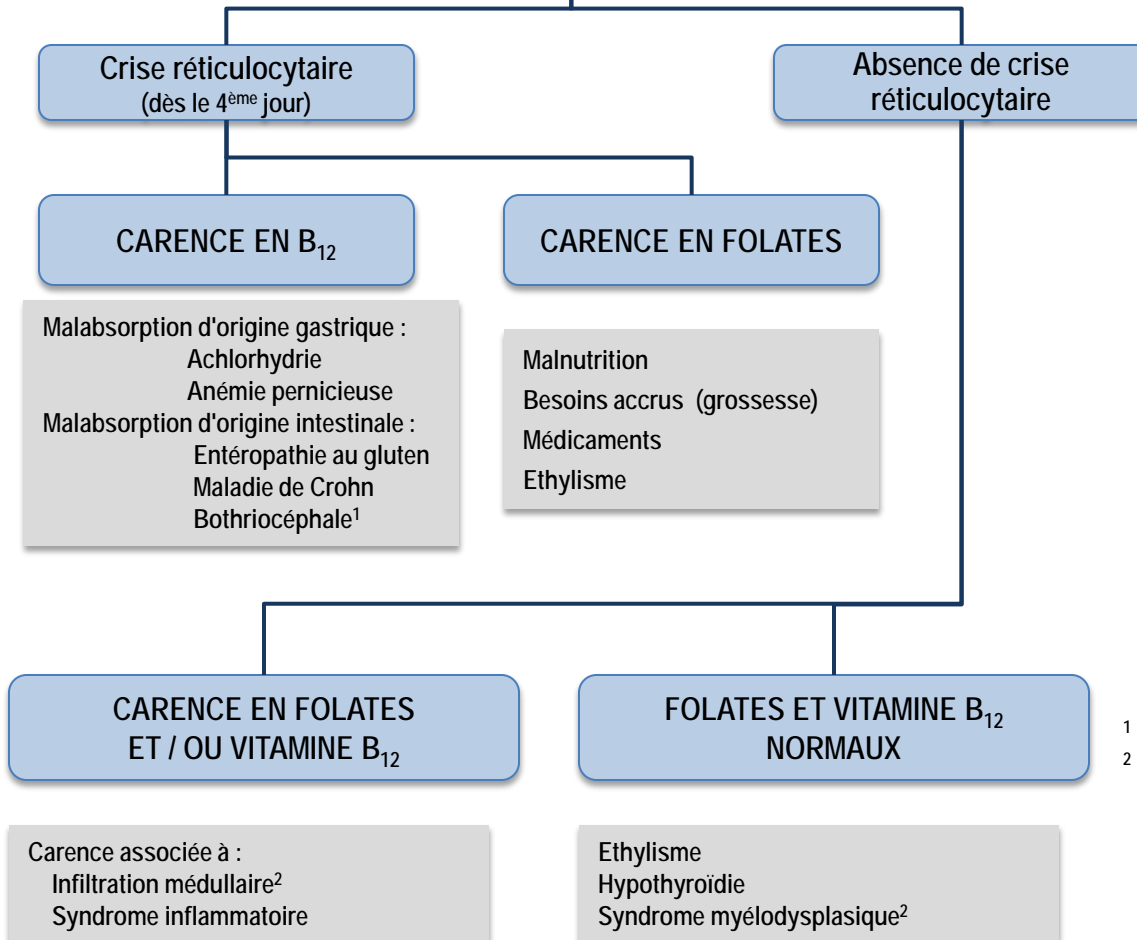


# ANEMIE MICROCYTAIRE HYPOCHROME



# ANEMIE MACROCYTAIRE

Dosages vitamine B<sub>12</sub> et folates  
1 mg B<sub>12</sub> IM / j  
3 mg folates p.o. / j



<sup>1</sup> Diphyllobothrium latum

<sup>2</sup> Indication à l'examen de la moelle osseuse :

Cytologie  
Histologie  
Marqueurs immunologiques  
Cytogénétique  
Biologie moléculaire



# ANEMIE REGENERATIVE

HEMORRAGIE AIGUE

ANEMIE HEMOLYTIQUE

Bilirubine ↗  
LDH ↗  
Haptoglobine ↘

Anamnèse :  
Origine ethnique  
Anamnèse familiale  
Séjour à l'étranger  
Transfusions  
Grossesses  
Morphologie érythrocytaire :  
Sphérocytes  
Schizocytes  
Drépanocytes  
Tests de coagulation (thrombopénie ?)  
Recherche de parasites  
Test de Coombs, autohémolyse  
Electrophorèse de l'hémoglobine  
Dépistage d'une enzymopathie

CORPUSCULAIRE

ANOMALIE DE LA MEMBRANE  
Sphérocytose héréditaire

ENZYMOPATHIE  
Déficit en Glucose-6-PD

HEMOGLOBINOPATHIE  
Drépanocytose

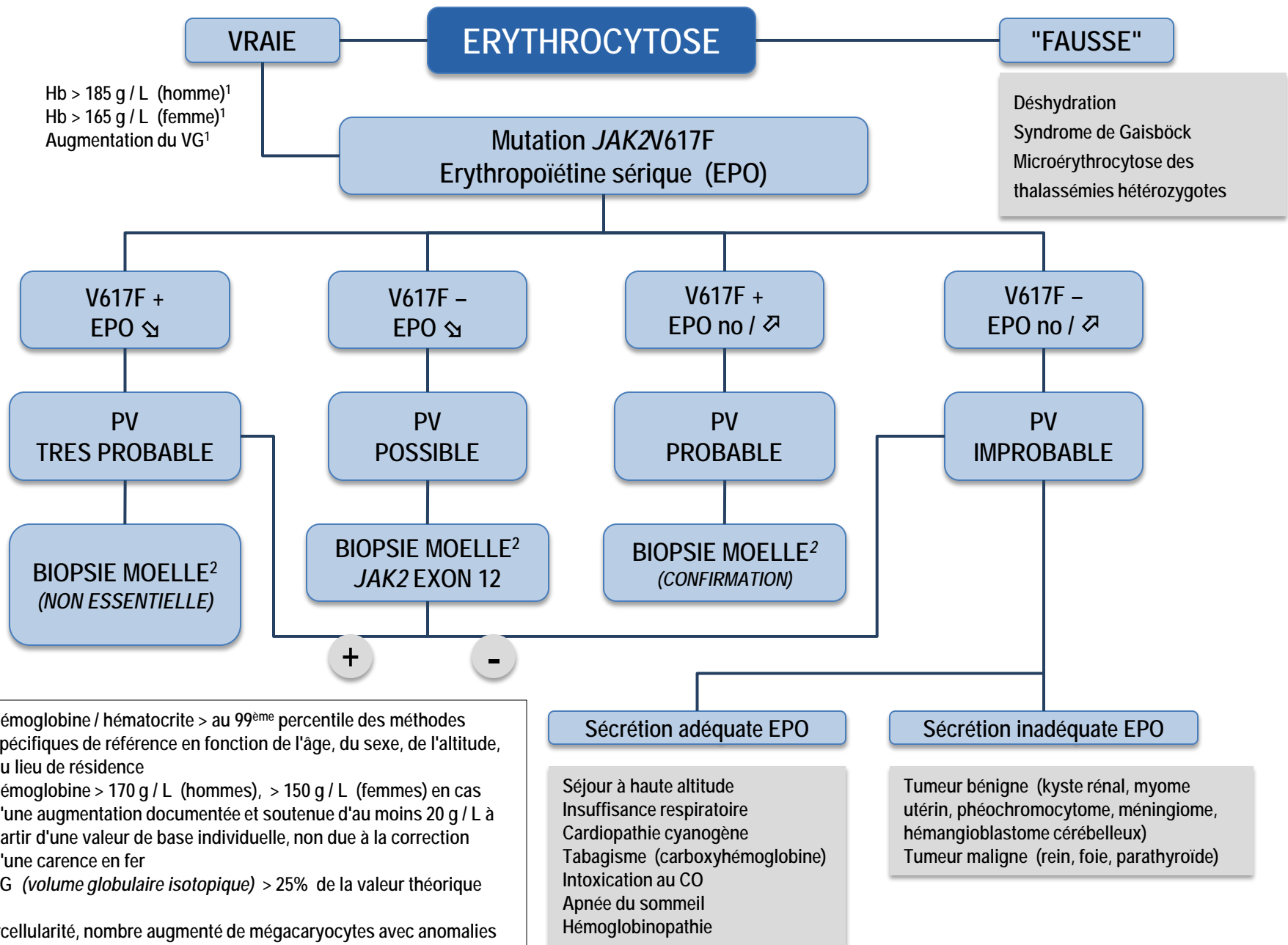
EXTRACORPUSCULAIRE

ANEMIE HEMOLYTIQUE IMMUNE

HEMOLYSE TOXIQUE  
Intoxication au plomb

HEMOLYSE INFECTIEUSE  
Malaria

HEMOLYSE MECANIQUE  
Microangiopathie



<sup>1</sup> ou : Hémoglobine / hématokrite > au 99<sup>ème</sup> percentile des méthodes spécifiques de référence en fonction de l'âge, du sexe, de l'altitude, du lieu de résidence  
ou : Hémoglobine > 170 g / L (hommes), > 150 g / L (femmes) en cas d'une augmentation documentée et soutenue d'au moins 20 g / L à partir d'une valeur de base individuelle, non due à la correction d'une carence en fer  
ou : VG (*volume globulaire isotopique*) > 25% de la valeur théorique

<sup>2</sup> Hypercellularité, nombre augmenté de mégacaryocytes avec anomalies morphologiques, fibrose réticulinique

# NEUTROPENIE ABSOLUE

Agranulocytose : neutrophiles < 0,5 G / L

Contrôle postprandial

CONFIRMEE

NORMALISEE

Pseudoneutropénie par margination excessive (*patient à jeun*)

NEUTROPENIE ISOLEE

PANCYTOPENIE

INFECTION BACTERIENNE, VIRALE  
(salmonellose, brucellose, tuberculose)

MALADIE AUTOIMMUNE  
(LED<sup>1</sup>)

MEDICAMENTS  
(Phénylbutazone, antithyroïdiens,  
Chlorpromazine)

CYCLIQUE

ETHNIQUE

Moëlle osseuse

APLASIE MEDULLAIRE  
INFILTRATION MEDULLAIRE  
MYELODYSPLASIE  
FIBROSE MEDULLAIRE

Splénomégalie ?

HYPERSPLENISME

B<sub>12</sub> / Folates ?

CARENCE EN  
B<sub>12</sub> ET / OU FOLATES

<sup>1</sup> LED : Lupus Erythémateux Disséminé

# NEUTROPHILIE ABSOLUE

## REACTIONNELLE

### PHYSIOLOGIQUE

Nouveau-né  
Exercice violent  
Menstruation  
Grossesse

### PATHOLOGIQUE

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

## DANS LE CONTEXTE D'UNE NEOPLASIE MYELOIDE

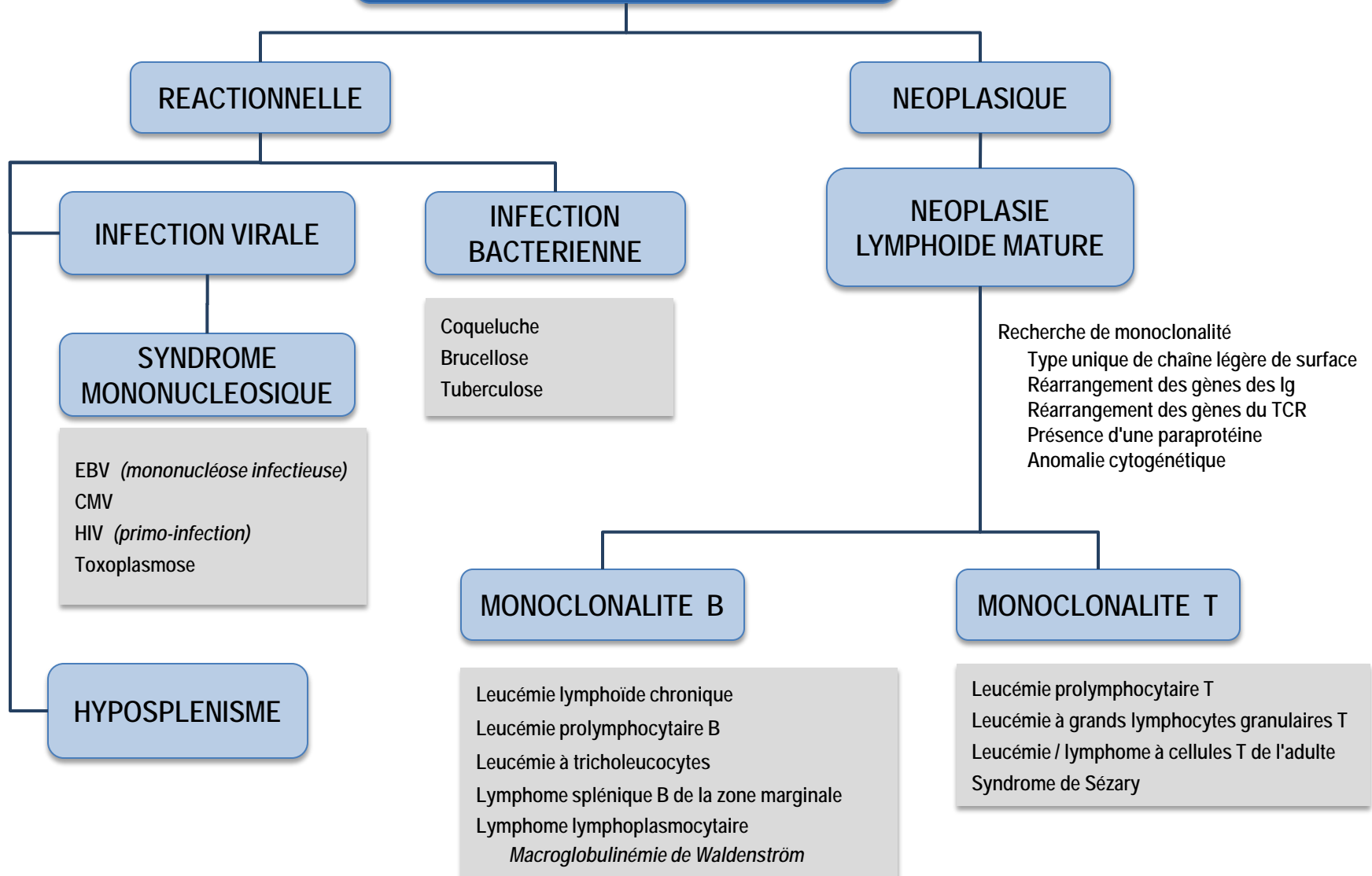
### NEOPLASIE MYELOPROLIFERATIVE

Leucémie myéloïde chronique  
Myélofibrose primaire  
Polycythemia Vera  
Thrombocytémie essentielle  
Leucémie chronique à neutrophiles

### NEOPLASIE MYELOYDYSPLASIQUE / MYELOPROLIFERATIVE

Leucémie myélomonocytaire chronique  
Leucémie myéloïde chronique atypique

# LYMPHOCYTOSE ABSOLUE



# EOSINOPHILIE ABSOLUE

## REACTIONNELLE

### PARASITE

Nématodes (*oxyurose, ascaridiose, trichinose, filariose, ankylostomose*)  
Trématodes (*bilharziose, distomatose*)  
Cestodes (*téniase, échinococcose*)

### ALLERGIE

Rhinite allergique  
Asthme bronchique  
Urticaire, dermatite atopique  
Médicaments (*pénicilline, carbamazépine, sels d'or*)

### MALADIE SYSTEMIQUE

Périartérite noueuse  
Artérite granulomateuse allergique (*Churg-Strauss*)  
Fasciite à éosinophiles (*syndrome de Shulman*)  
Vasculite

### DIVERS

Phase de convalescence après infection aiguë  
Insuffisance cortico-surrénalienne  
Entéropathie chronique  
Traitement par GM-CSF  
Lymphome de Hodgkin  
Syndrome hyperéosinophile<sup>1</sup>

## NEOPLASIQUE

### NEOPLASIE MYELOPROLIFERATIVE

Leucémie chronique à éosinophiles  
Leucémie myéloïde chronique

### NEOPLASIE MYELOIDE ET LYMPHOIDE AVEC EOSINOPHILIE

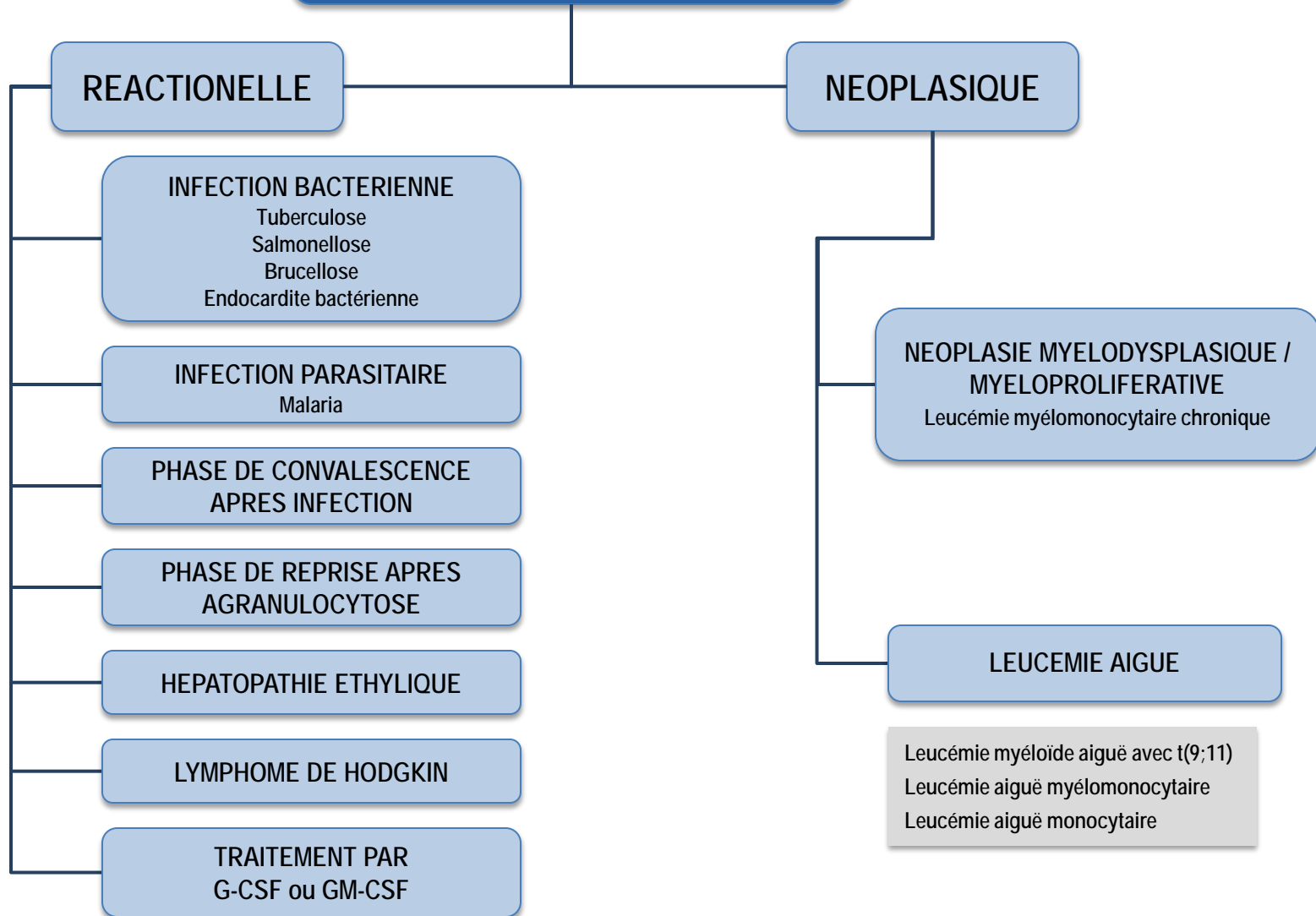
Avec réarrangement du gène *PDGFRA*  
Avec réarrangement du gène *PDGFRB*  
Avec anomalie de *FGFR1*

### LEUCEMIE AIGUE

Leucémie myéloïde aiguë avec inv(16)

<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

# MONOCYTOSE ABSOLUE



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## BILAN

CLLs : Chaînes Légères Libres Sériques (*monoclonales*)

Immunoglobuline monoclonale sérique et / ou urinaire  
CLLs 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 normales ou légèrement  $\nearrow$   
Plasmocytes moelle < 10%  
CRAB  $\emptyset$

MGUS

Ig monoclonale > 30 g / L<sup>1</sup>  
CLLs  $\nearrow$  / Rapport  $\kappa / \lambda$  anormal<sup>2</sup>  
Plasmocytes moelle  $\geq 10\%$   
CRAB  $\emptyset$

MYELOME INDOLENT

Ig monoclonale > 30 g / L<sup>1</sup>  
CLLs  $\nearrow\nearrow$  / Rapport  $\kappa / \lambda$  anormal<sup>2</sup>  
Plasmocytes moelle > 10%  
CRAB + / ++

MYELOME SYMPTOMATIQUE

<sup>1</sup> Le taux d'Ig peut être inférieur, si les autres critères sont remplis

<sup>2</sup> Augmenté si excès de chaînes légères kappa ( $\kappa$ ) monoclonales  
Diminué si excès de chaînes légères lambda ( $\lambda$ ) monoclonales



# THROMBOPENIE

Agrégats plaquettaires

Examen du frottis sanguin

## PSEUDOTHROMBOPENIE

Due à l'EDTA (anticoagulant)

### THROMBOPENIE ISOLEE

Mégacaryocytes  
(Moelle)

#### THROMBOPENIE CENTRALE

Thiazide, alcool

##### INFECTION

EBV, CMV, HIV, HCV  
Helicobacter pylori, Malaria

##### MEDICAMENT

Héparine

##### CIVD

#### THROMBOPENIE PERIPHERIQUE

##### AUTOIMMUNITE

Lupus érythémateux disséminé  
Néoplasie lymphoïde

##### THROMBOPENIE IMMUNE PRIMAIRE

Moelle osseuse  
Splénomégalie ?  
B<sub>12</sub>, folates ?

## THROMBOPENIE VRAIE

### PANCYTOPENIE

APLASIE MEDULLAIRE  
INFILTRATION MEDULLAIRE  
MYELOUDYSPLASIE  
FIBROSE MEDULLAIRE

CARENCE  
EN B<sub>12</sub> ET / OU FOLATES

HYPERSPLENISME

# THROMBOCYTOSE

ISOLEE

CRP  
Fer sérique  
Transferrine  
Ferritine

SYNDROME  
INFLAMMATOIRE

Numération réticulocytaire  
Bilirubine indirecte  
LDH  
Haptoglobine

HEMORRAGIE OU  
HEMOLYSE AIGUE

CARENCE EN FER

Rate ?

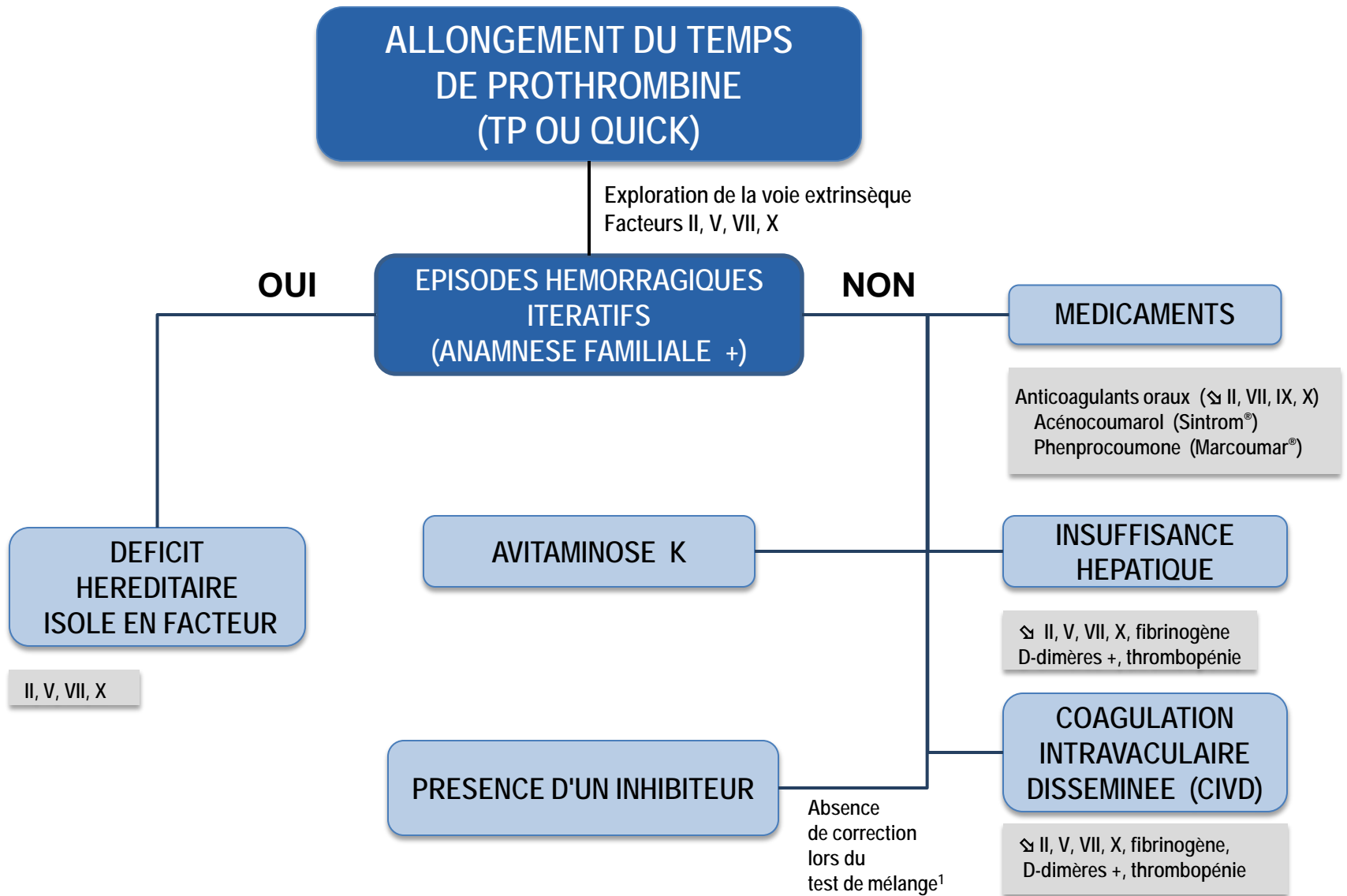
APRES  
SPLENECTOMIE

AVEC ERYTHROCYTOSE ET / OU  
HYPERLEUCOCYTOSE  
NEUTROPHILE

NEOPLASIE  
MYELOPROLIFERATIVE

Thrombocytémie essentielle  
Leucémie myéloïde chronique  
Polycythemia Vera  
Myélofibrose primaire

JAK2  
Caryotype  
Volume  
globulaire  
Culture cellules  
souches érythroïdes



<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

OUI

**EPISODES HEMORRAGIQUES ITERATIFS (ANAMNESE FAMILIALE +)**

NON

Allongement du PFA-100™<sup>2</sup>  
⊗ Facteur VIII

**MALADIE DE VON WILLEBRAND**

Dosage F VIII

⊗ F VIII

Hémophilie A

Dosage F IX

⊗ F IX

Hémophilie B

Dosage F XI

⊗ FXI

Déficit en facteur XI

F VIII / IX / XI NORMAL

Test de mélange<sup>1</sup>

**aPTT NON CORRIGE**

**INHIBITEUR FACTEUR VOIE INTRINSEQUE**

**MEDICAMENTS**

Héparines  
Autres anticoagulants

Test de mélange<sup>1</sup>

**aPTT CORRIGE**

Déficit en facteur XII  
Déficit en prékallikréine  
Déficit en kininogène de haut poids moléculaire

**aPTT NON CORRIGE**

Anticoagulant de type lupique

<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 et collaborateurs :

*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, Professeur Assistante, Service d'Hématologie du CHUV*

*Valérie Parlier, PhD, Unité de Cytogénétique du Cancer, Service de Génétique Médicale du 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@chuv.ch](mailto:anne.angelillo-scherrer@chuv.ch)