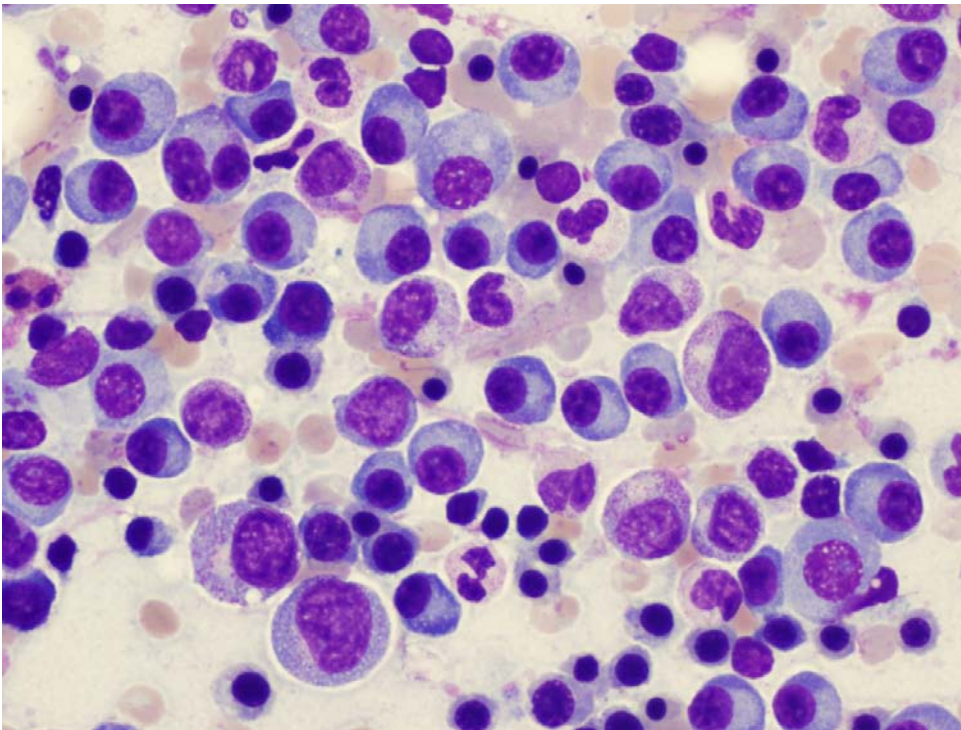


BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES EN HEMATOLOGIE GENERALE

Un aide-mémoire d'hématologie



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

Version 13.0, 2011

SERVICE D'HEMATOLOGIE CHUV - Lausanne

TABLE DES MATIERES

<i>Première partie : Pathologie érythrocytaire</i>	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
Aplasia médullaire	24
Anémie aplastique	25 - 29
Anémie microcytaire hypochrome	30 - 48
Cycle du fer	31
Pertes physiologiques de fer / Biodisponibilité du fer	32
Métabolisme du fer	33
Cycle de la transferrine / Régulation de la ferritine, des récepteurs de la transferrine et du DMT 1	34
Anémie par carence en fer	35 - 37
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 - 39
Synthèse de l'hème / Porphyrines	40
Catabolisme de l'hémoglobine	41
Structure de l'hémoglobine	42
Hémoglobine / Interaction O ₂ et 2,3-DPG	43
Courbe de dissociation de l'hémoglobine	44
Anémie par défaut d'utilisation du fer	45 - 48
Anémie sidéroblastique	45
Thalassémies / α - et β -Thalassémies	46 - 48
Anémie macrocytaire normochrome hyporégénérative	49 - 62
Anémie macrocytaire mégaloblastique / Physiopathologie	50
Structure chimique de la vitamine B ₁₂ et des folates	51
Caractères généraux de la vitamine B ₁₂ et des folates	52

TABLE DES MATIERES (2)

	PAGES
Absorption de la vitamine B ₁₂	53
LDH et anémie	54
Conséquences d'une anomalie de synthèse de l'ADN / Test de Schilling	55
Erythropoïèse normale ou mégaloblastique	56
Causes d'une carence en vitamine B ₁₂	57
Anémie pernicieuse (anémie de Biermer)	58 - 60
Causes d'une carence en folates	61
Attitude en présence d'une anémie macrocytaire	62
Anémie normocytaire normochrome régénérative	63 - 90
Hémorragie aiguë	63 - 64
Anémie hémolytique / Généralités	65 - 66
Mesure de la durée de vie des érythrocytes	67
Anémie hémolytique par anomalie corpusculaire	68 - 84
Glycolyse érythrocytaire	69 - 70
Enzymopathie érythrocytaire	71 - 74
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase	72 - 74
Structure de la membrane érythrocytaire	75
Anomalie de la membrane érythrocytaire	76 - 81
Sphérocytose héréditaire autosomique dominante	77 - 78
Hémoglobinurie paroxystique nocturne (PNH)	79 - 81
Anomalie de l'hémoglobine (hémoglobinopathie)	82 - 84
Drépanocytose	83 - 84
Anémie hémolytique par anomalie extracorpulculaire	85 - 90
Anémie hémolytique immune	85
Anémie hémolytique toxique	86 - 87
Anémie hémolytique d'origine infectieuse	88
Anémie hémolytique d'origine mécanique	89 - 90
Purpura thrombotique thrombopénique (TTP) / Syndrome hémolytique urémique (HUS)	89
Microangiopathie thrombotique / Algorithme diagnostique	90

Deuxième partie : Pathologie leucocytaire

Répartition leucocytaire	92
Cinétique de la granulopoïèse	93
Etiologie d'une leucocytose neutrophile	94
Signes toxiques des neutrophiles	95
Erythroblastomyélie	96

TABLE DES MATIERES (3)

	PAGES
Neutropénie	97 - 99
Anomalies morphologiques héréditaires des neutrophiles	100
Eosinophiles	101
Basophiles / Mastocytes	102
Monocytes / Macrophages	103 - 104
Lymphocytes	105 - 116
Organes lymphoïdes / Lymphocytes B et T dans la moelle et dans le sang périphérique	105
Lymphocytes B	106
Etapas de maturation du lymphocyte B dans les organes lymphoïdes secondaires	107
Lymphocytes T / Sélection thymique	108
Marqueurs de différenciation lymphocytaire B et T	109
Lymphocytes NK (Natural Killers)	110
Lymphocytes / Réponse immunitaire	111 - 114
Lymphocytose / Lymphopénie / Plasmocytose / Syndrome mononucléosique	115 - 116
Tumeurs des tissus hématopoïétiques	117 - 203
Classification OMS 2008	117 - 119
Néoplasies myéloïdes	120 - 161
Néoplasies myéloprolifératives	121 - 136
Polycythemia Vera	122 - 123
Diagnostic différentiel d'une érythrocytose	124 - 126
Leucémie myéloïde chronique	127 - 129
Thrombocytémie essentielle	130 - 132
Diagnostic différentiel d'une thrombocytose	133
Myélofibrose primaire	134 - 135
Leucémie chronique à neutrophiles / Leucémie chronique à éosinophiles, NOS	136
Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes avec éosinophilie et anomalies de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> ou <i>FGFR1</i>	137
Syndromes myélodysplasiques (SMD)	138 - 146
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	143
Autres facteurs pronostiques des SMD	144
Complications / Evolution / Survie	145
Traitement des SMD	146
Néoplasies myélodysplasiques / myéloprolifératives : Leucémie myélomonocytaire chronique	147

TABLE DES MATIERES (4)

	PAGES
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	148 - 161
Epidémiologie	148
Présentation clinique	149 - 150
Aspects de la moelle osseuse et du sang périphérique	151
Classification OMS 2008	152 - 155
Facteurs pronostiques des LAM	156
Indice de performance de Karnofsky	157
Principes thérapeutiques	158
Chimiothérapie des LAM	159
Cinétique des cellules leucémiques sous l'effet des traitements	160
Greffe de moelle allogénique	161
Néoplasies lymphoïdes	162 - 203
Généralités	162 - 167
Classification simplifiée OMS 2008	162
Démonstration de monoclonalité	163
Etat clinique / critères d'activité de l'ECOG / Facteurs pronostiques / Facteurs prédictifs	163
Bilan d'extension (classification D'Ann Arbor)	164
Bilan initial / Scores IPI et aalPI	165
Traitement des néoplasies lymphoïdes	166
Différenciation des lymphocytes B / Relation avec les principales néoplasies lymphoïdes	167
Néoplasies lymphoïdes à partir de précurseurs des cellules B ou T	168 - 173
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques	168
Leucémie / lymphome lymphoblastique B, NOS	169
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques B avec anomalies génétiques récurrentes	170
Leucémie / lymphome lymphoblastique T	171
Marqueurs immunologiques des LAL-B et des LAL-T	172
Traitement des leucémies / lymphomes lymphoblastiques	173
Néoplasies lymphoïdes à cellules B matures	174 - 194
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	174 - 178
Définition / Symptômes et signes cliniques / Hémogramme	174
Classifications de Rai et de Binet	175
Complications et évolution / Diagnostic différentiel	176
Facteurs pronostiques	177
Traitement de la leucémie lymphoïde chronique	178
Leucémie prolymphocytaire B	179
Leucémie à tricholeucocytes (Hairy Cell Leukemia)	179

TABLE DES MATIERES (5)

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

TABLE DES MATIERES (6)

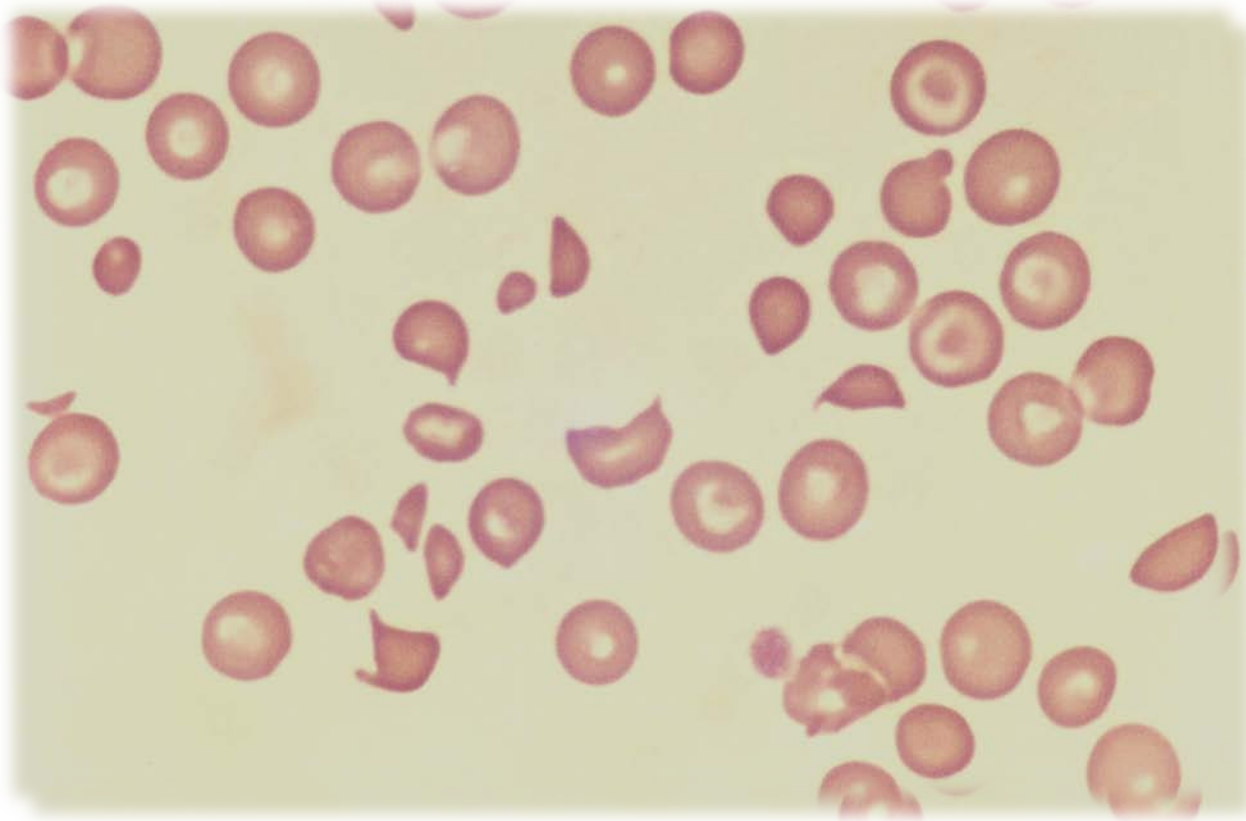
<i>Troisième partie : Hémostase</i>	PAGES
Méthodes d'exploration	205
Thrombus et embolie	206
Acteurs principaux de l'hémostase	207
Étapes de l'hémostase	208
Étapes de l'hémostase primaire	209
Le facteur de von Willebrand	210
Production des plaquettes à partir du mégacaryocyte	211
Hémostase secondaire / Coagulation	212
Les facteurs de la coagulation	213 - 214
Facteurs de la coagulation vitamine K dépendants	214
Cascade de la coagulation	215 - 217
Schéma classique	215
Modifications conceptuelles	216 - 217
Facteur XIII et stabilisation de la fibrine	218
Anticoagulants naturels	219
Hémostase tertiaire / Fibrinolyse	220
Diathèse hémorragique / Hémostase primaire	221 - 229
Purpura vasculaire	221
Allongement du temps d'occlusion (PFA-100™)	222
Thrombopathie	223
Thrombopénie	224 - 229
Définition / Risque hémorragique / Quelques règles ou conseils	224
Thrombopénie dans le cadre d'une bi- ou pancytopénie	225
Thrombopénie isolée d'origine centrale	225
Thrombopénie périphérique isolée	226 - 228
Non immunologique	226
Immunologique	227
Thrombopénie induite par l'héparine (HIT)	227
Thrombopénie immune primaire (PIT)	228
Investigation d'une thrombopénie	229
Diathèse hémorragique / Coagulation	230 - 238
Anomalies de la coagulation constitutionnelles et acquises	230
Hémophilie	231 - 232
Maladie de von Willebrand	233

TABLE DES MATIERES (7)

	PAGES
Maladie thromboembolique	234 - 238
Triade de Virchow / Facteurs de risque	234
Traitement et prophylaxie	235 - 237
Antiagrégants plaquettaires	235
Héparine, inhibiteurs de la thrombine et du facteur Xa	235
Antagonistes de la vitamine K	236
INR	236
Fibrinolytiques	236
Principes d'anticoagulation	237
Anticorps antiphospholipides (SAAP) : algorithme thérapeutique	238
<i>Quatrième partie : Algorithmes diagnostiques</i>	
Anémie	240
Anémie normocytaire normochrome hyporégénérative	241
Anémie microcytaire hypochrome	242
Anémie macrocytaire	243
Anémie régénérative	244
Erythrocytose	245
Neutropénie absolue	246
Neutrophilie absolue	247
Lymphocytose absolue	248
Eosinophilie absolue	249
Monocytose absolue	250
Immunoglobuline monoclonale	251
Thrombopénie	252
Thrombocytose	253
Allongement du temps de prothrombine (TP, Temps de Quick)	254
Allongement du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)	255
<i>En guise de conclusion</i>	256

Première partie

PATHOLOGIE ERYTHROCYTAIRE



DIFFERENCIATION DES CELLULES SANGUINES

Facteurs hématopoïétiques de croissance de la phase précoce

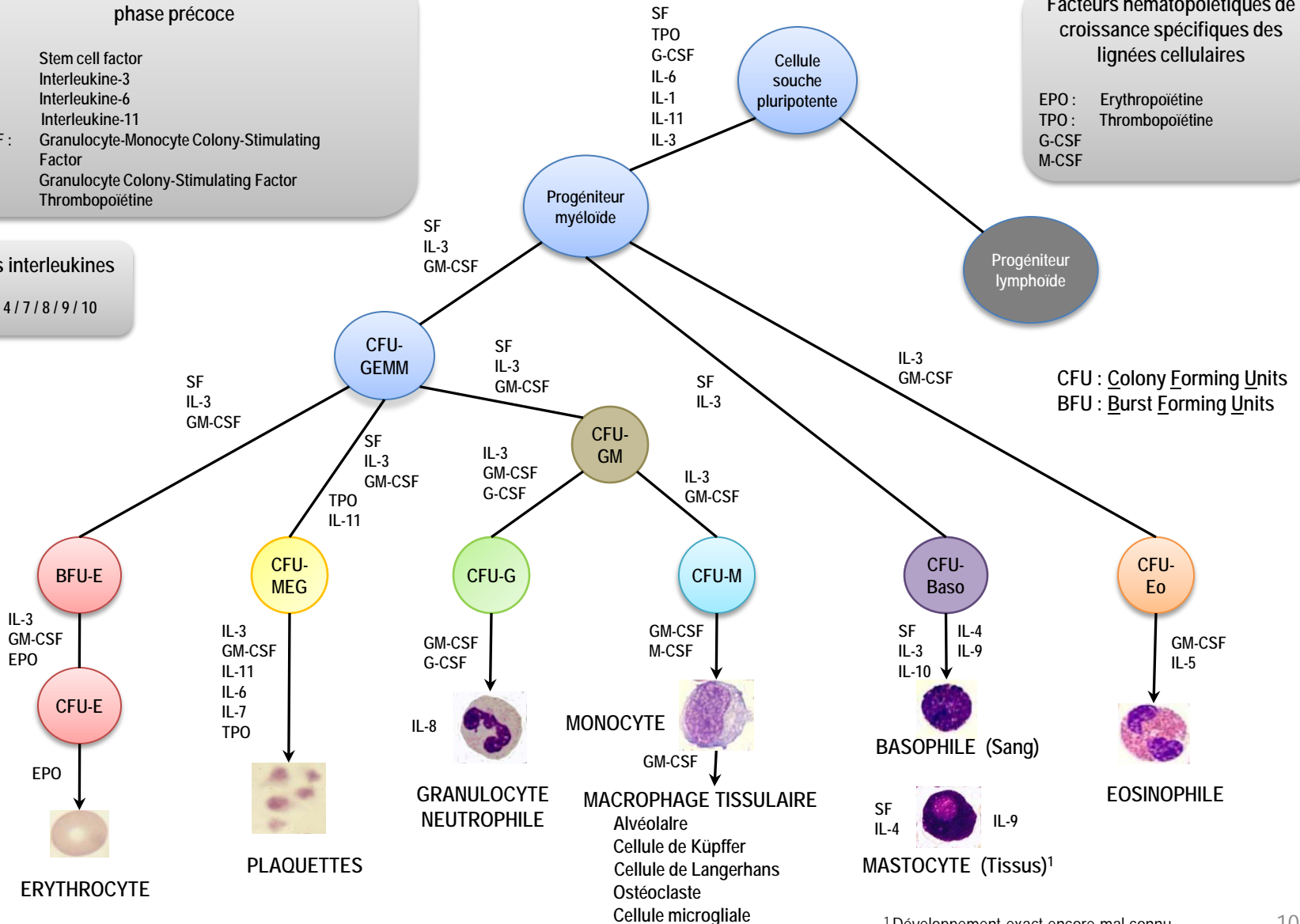
SF : Stem cell factor
 IL-3 : Interleukine-3
 IL-6 : Interleukine-6
 IL-11 : Interleukine-11
 GM-CSF : Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor
 G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor
 TPO : Thrombopoïétine

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



CFU : Colony Forming Units
 BFU : Burst Forming Units

¹ Développement exact encore mal connu

INTERVALLES DE REFERENCE (IR) EN HEMATOLOGIE

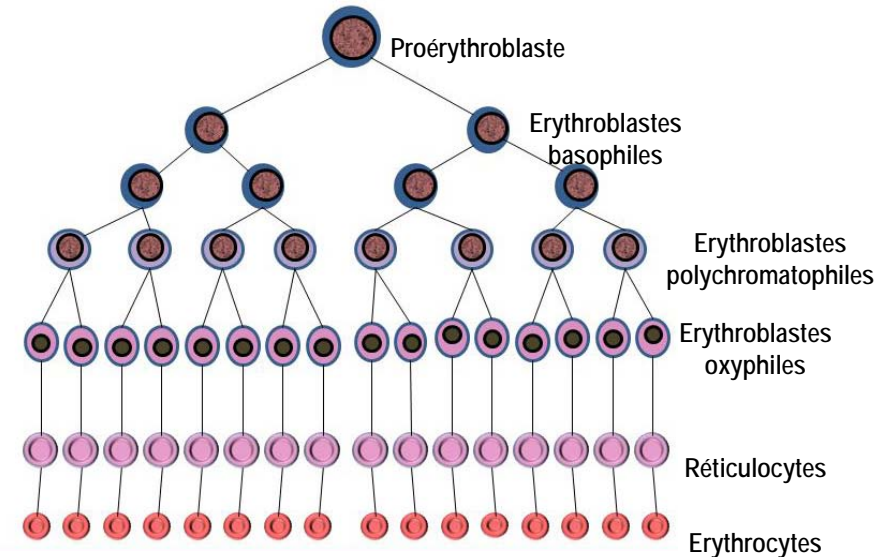
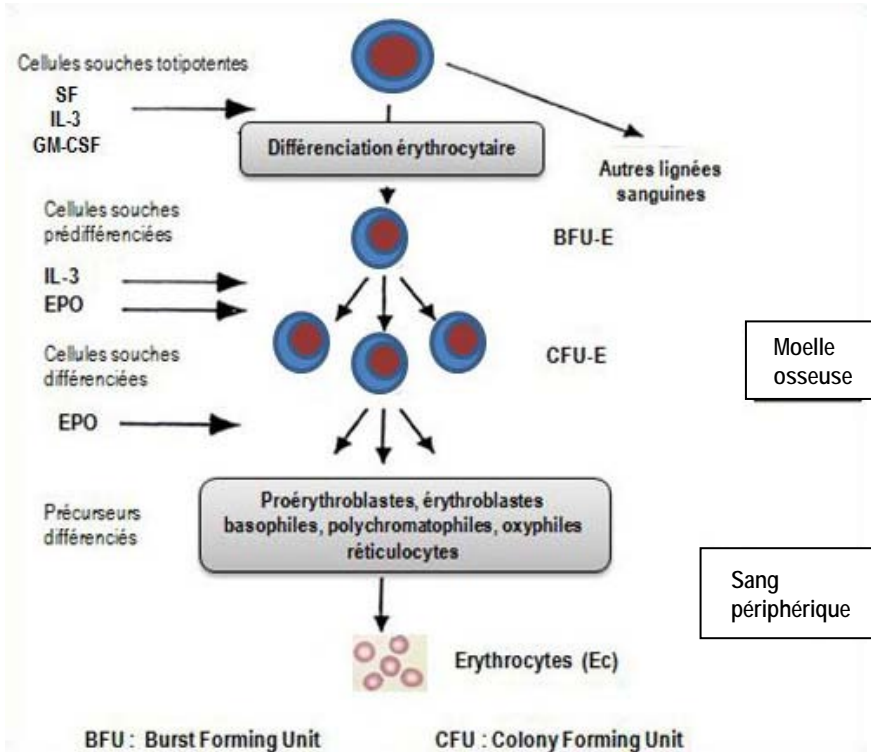
	UNITES	HOMMES	FEMMES
HEMOGLOBINE ¹ (Hb)	g / L	133 – 177	117 – 157
HEMATOCRITE ¹ (Hct)	%	40 – 52	35 – 47
ERYTHROCYTES ¹ (Ery)	T / L	4,4 – 5,8	3,8 – 5,2
MCV	fL	81 – 99	
MCH	pg	27 – 34	
MCHC	g / L	310 – 360	
RDW ¹ (indice d'anisocytose)		< 15	
RETICULOCYTES (valeurs relatives)	‰	5 – 15	
RETICULOCYTES (valeurs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

T / L : Tera / L = $10^{12} / L$
 G / L : Giga / L = $10^9 / L$
 fL : Femtolitre = L^{-15}
 pg : Picogramme = g^{-12}

¹RDW : Red cell Distribution Width

¹ Augmentation des valeurs lors d'un séjour prolongé en altitude

ERYTHROPOIESE



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

Modifié d'après Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E. : *Essential Haematology*, 5th edition 2006; Blackwell Publishing : p.14.

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

Modifié d'après Wajcman H., Lantz B., Girot R. : *Les maladies du globule rouge 1992; Médecine-Sciences Flammarion* : page 60.

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

	M C V	M C H	M C H C
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) :

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

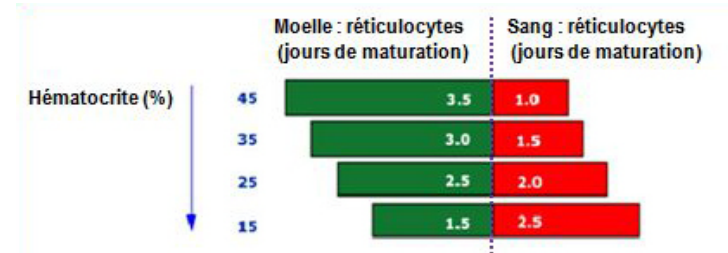
Normal : 1,0-2,0

Anémie hyporégénérative : < 2,0

Anémie régénérative : > 2,0

¹ 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'anémie¹



Répartition des réticulocytes en fonction de leur contenu en RNA² :

HFR (High-Fluorescence Reticulocytes) : élevé → Réticulocytes immatures (IRF : Immature Reticulocyte Fraction³)

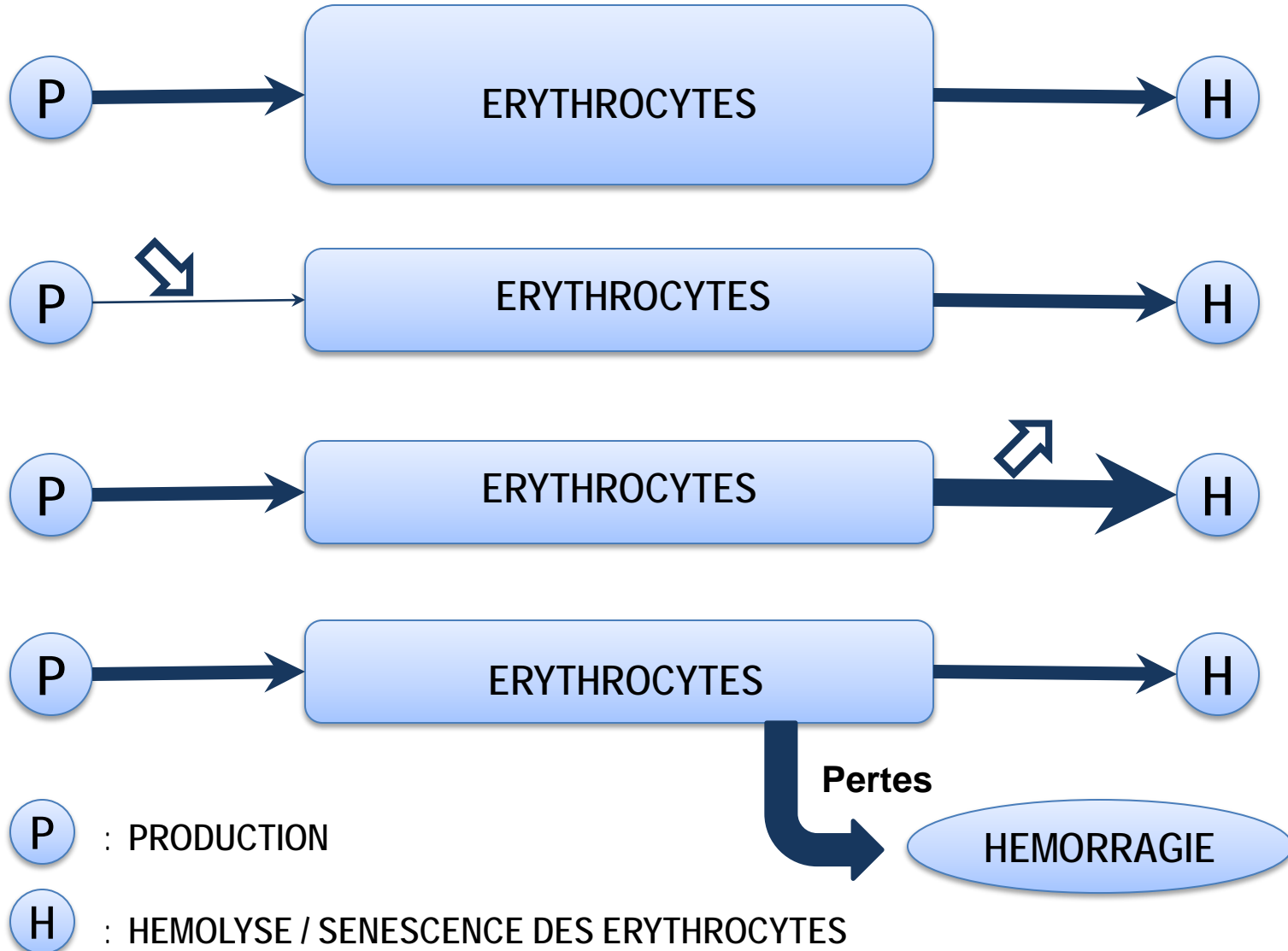
MFR (Medium-Fluorescence Reticulocytes) : moyen

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

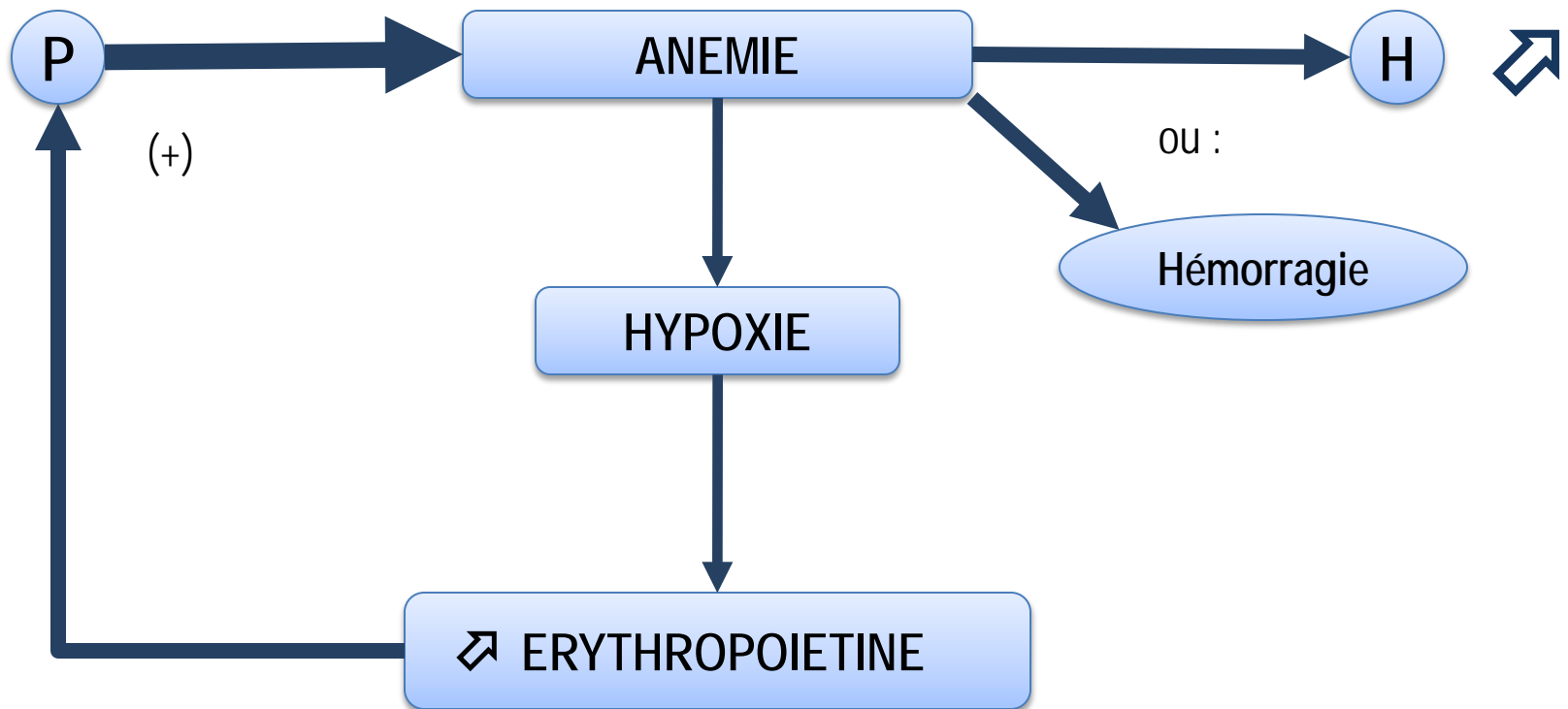
² Par cytométrie de flux

³ 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)

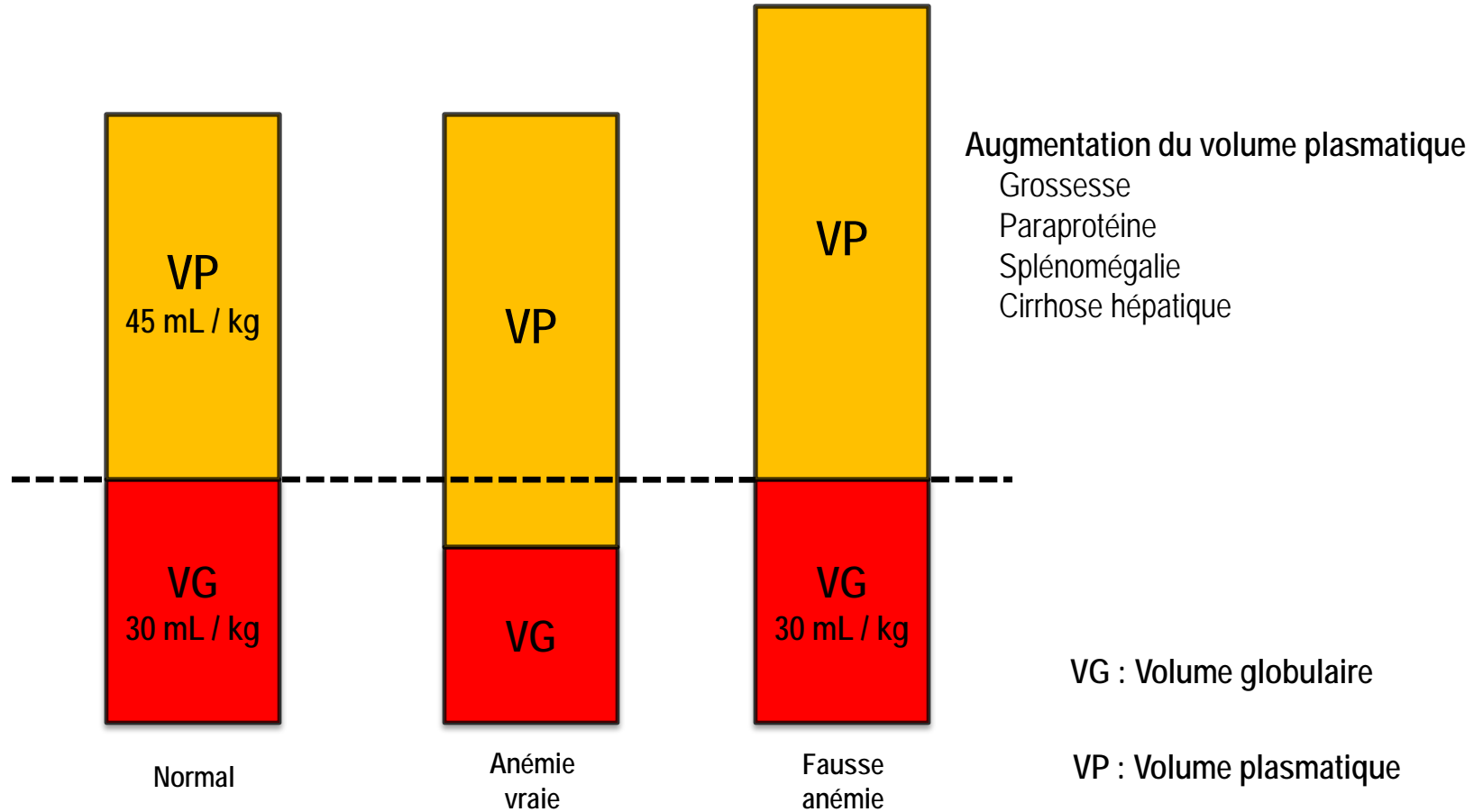


P : PRODUCTION

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)

MACROCYTAIRES NORMOCHROMES

- Carence en vitamine B₁₂ et / ou en folates
- Médicaments cytotoxiques
- Ethylisme, hépatopathie, hypothyroïdie
- Syndrome myélodysplasique
- Aplasia médullaire

ANEMIE REGENERATIVE

(Réticulocytes > 120 G / L / IPR¹ > 2,0 / IRF² ↗)

NORMOCYTAIRE NORMOCHROME

- Hémorragie aiguë
- Anémie hémolytique

¹ IPR : Indice de production des réticulocytes

² 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")

HYPOTHYROIDIE¹

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

APLASIE MEDULLAIRE¹

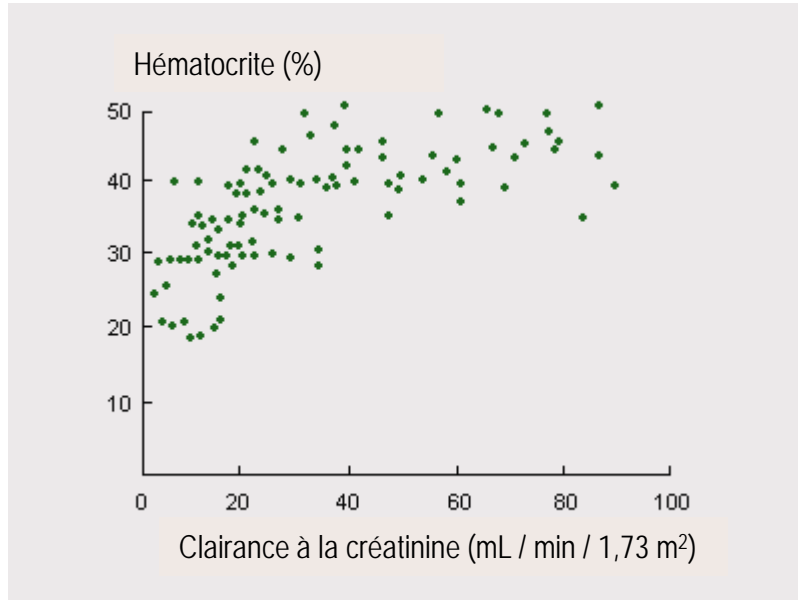
INFILTRATION MEDULLAIRE (*Leucémie aiguë, néoplasie lymphoïde, cancer métastatique*)

FIBROSE MEDULLAIRE

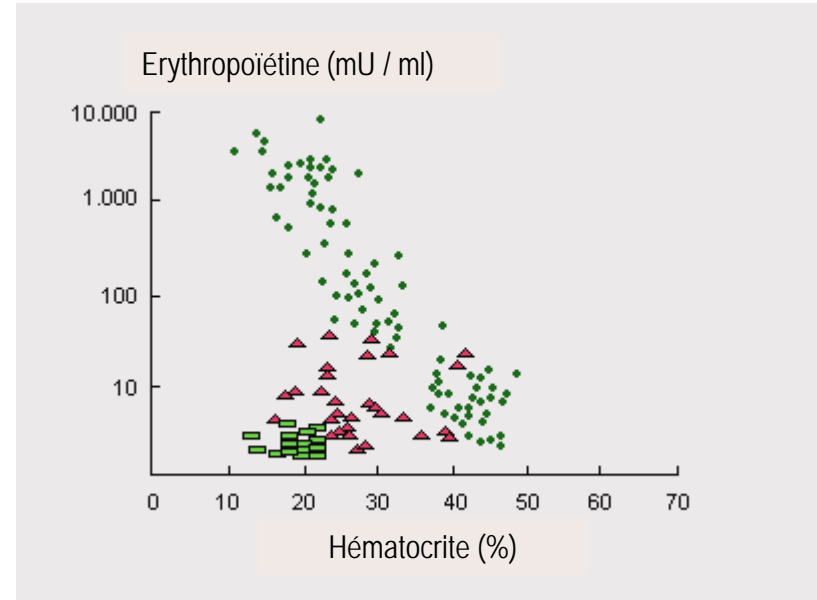
HEMOPHAGOCYTOSE

¹ 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, 5th 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, en périphérie, est fréquente*)
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 (sang) NAN ² > 0,5 G / L	Cellularité médullaire < 20% et au moins 2 éléments suivants : NAR ¹ < 40 G / L / NAN ² < 0,5 G / L / Plaquettes < 20 G / L	Identique à la SAA mais avec : NAN ² < 0,2 G / L et / ou infection(s)

¹ NAR : Nombre Absolu de Réticulocytes ² NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles

PRONOSTIC

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) IDIOSYNCRASIE¹ SUR 4 DECENNIES²

	1950 - 1959	1960 - 1969	1970 - 1979	1980 - 1989
Médicaments ³	427 (56%)	203 (60%)	523 (40%)	163 (20%)
Benzène et autres solvants ⁴	24 (3%)	14 (4%)	37 (3%)	21 (3%)
Insecticides	9 (1%)	29 (9%)	15 (1%)	11 (1%)
Idiopathique ⁵ / autre ⁶	296 (40%)	93 (27%)	717 (56%)	616 (76%)
Total	756	339	1292	811

¹ Idiosyncrasie : susceptibilité individuelle

² Collectif de patients recrutés aux USA, en Europe et en Asie

³ Chloramphénicol, Phénylbutazone, antiépileptiques, sels d'or, autres

⁴ Benzène : toxicité obligatoire ou idiosyncrasique

⁵ Selon certaines études, 40-70% des anémies aplastiques idiosyncrasiques sont idiopathiques

⁶ Infection virale (EBV, hépatite non-A, non-B, non-C, non-G, parvovirus, HIV), affection immune (fasciite à éosinophiles, thymome, hypogammaglobulinémie, GVH dans le cadre d'une immunodéficience), grossesse, PNH (*Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne*)

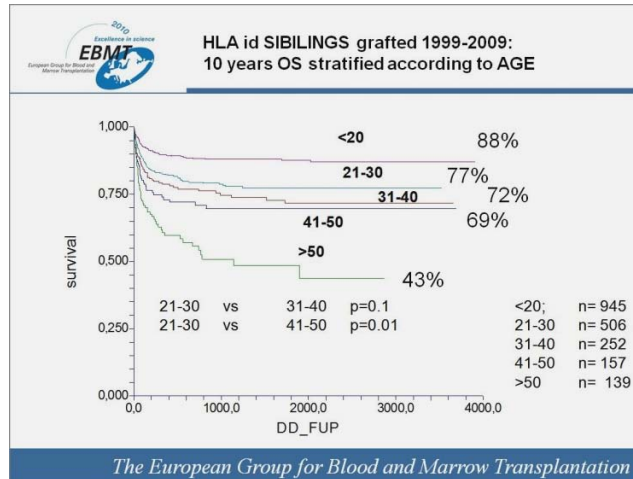
Adaptation de données citées par Young N.S. in Handin R.I., Lux S.E., Stossel T.P. : Blood, Principles & Practice of Hematology 1995; J.B. Lippincott : p. 303.

ANEMIE APLASTIQUE (AA) (4)

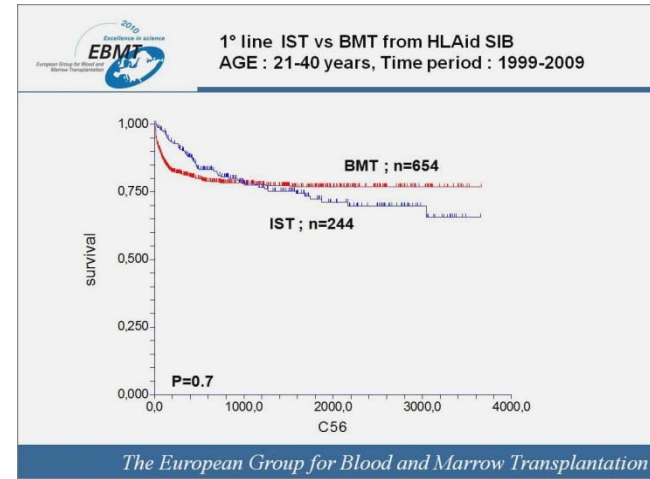
TRAITEMENT

GREFFE DE MOELLE OSSEUSE VS IMMUNOSUPPRESSION

1

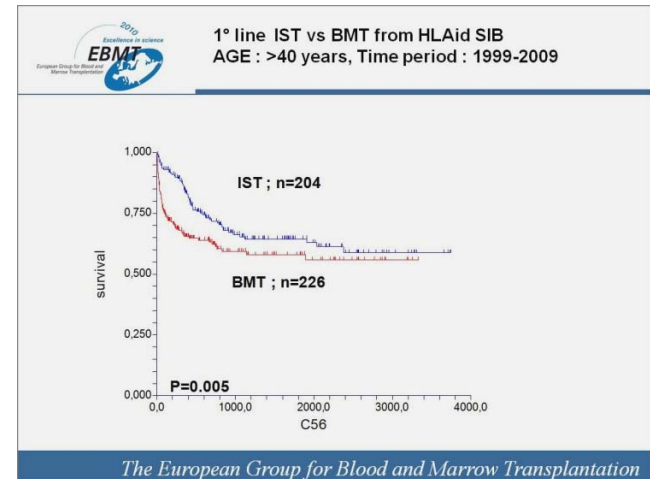


2



- 1 La survie des patients avec SAA traités par greffe de moelle osseuse (BMT¹) 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 (BMT¹) 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



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

ANEMIE APLASTIQUE (AA) (5)

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*)

Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HST)¹ (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 ² ans
Immunosuppression : <i>Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine ± corticoïdes ± G-CSF</i>	HST¹ si donneur HLA compatible dans la fratrie Sinon, immunosuppression : <i>Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine ± corticoïdes ± G-CSF</i> Envisager HST¹ d'un donneur non apparenté HLA compatible pour un enfant ou un adolescent avec VSAA	HST¹ si donneur HLA compatible dans la fratrie Sinon, immunosuppression : <i>Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine ± corticoïdes ± G-CSF</i> Eventuellement HST ¹ d'un donneur non apparenté HLA compatible	Immunosuppression : <i>Globuline anti-lymphocytaire³ + Cyclosporine ± corticoïdes ± G-CSF</i>

¹ HST : Hematopoietic 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)

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

³ 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

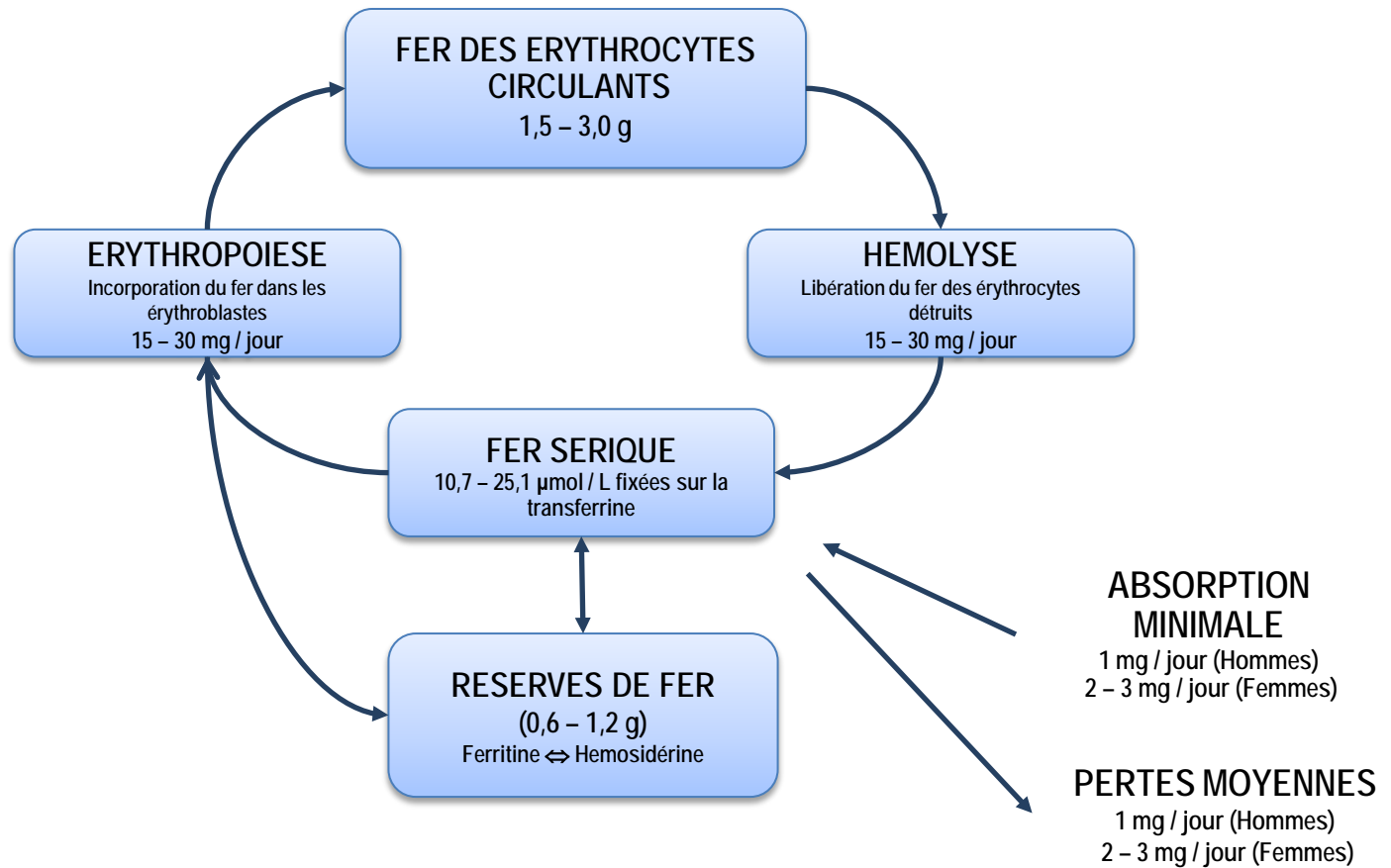
HEMOGLOBINOPATHIE

β -Thalassémie
 α -Thalassémie
Hémoglobinoses E, C

ANEMIE SIDEROBLASTIQUE

Héréditaire
Acquis : Primaire
 Secondaire
 Plomb
 Médicaments
 Alcool

CYCLE DU FER



Intervalles de référence¹ :

Fer sérique	12,5 – 25,1 µmol / L (H ²)	10,7 – 21,4 µmol / L (F ³)
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

¹ LCC-CHUV, 2010

² H : sexe masculin

³ F : sexe féminin

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 :

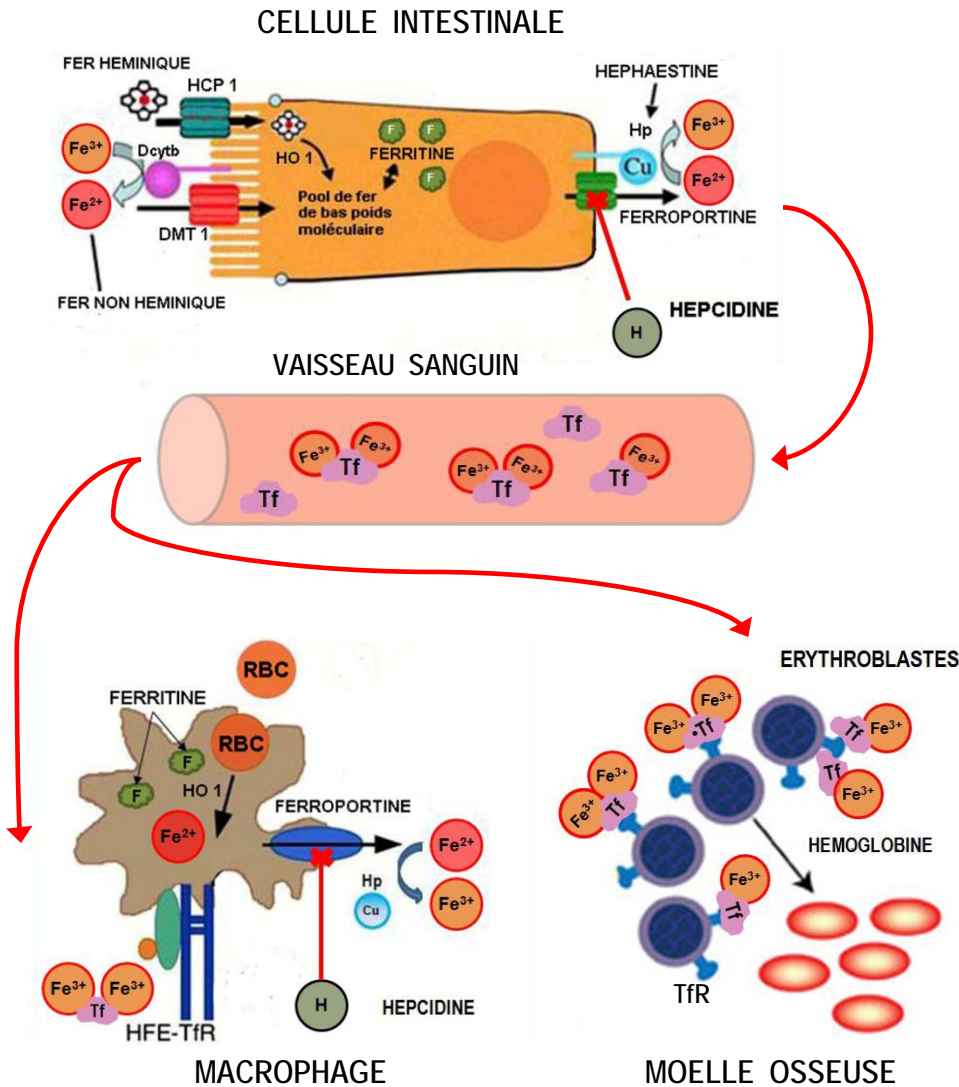
Fer hémérique 25 – 30%

Fer non hémérique 1 – 7%

↗ Ascorbates, citrates, tartrates, lactates

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

METABOLISME DU FER



ABSORPTION DU FER :

- **Fer hémique :** par une voie spéciale, probablement HCP 1¹, suivi de dégradation de l'hème par l'Hème Oxygénase 1 (HO 1⁶) avec récupération du Fe²⁺
- **Fer élémentaire :** réduction Fe³⁺ en Fe²⁺ par Dcytb², puis voie d'absorption par DMT 1³. Pool de Fe²⁺ puis Ferritine

CIRCULATION DU FER :

Le Fe²⁺ quitte la cellule intestinale par la voie de la **Ferroportine**, régulée négativement par l'**Hépcidine**
 Le fer est retransformé en Fe³⁺ par l'intermédiaire de l'**Héphaestine (Hp⁵)** en présence de Cu⁺⁺

Le Fe³⁺ se lie à la **Transferrine (Tf)**, une protéine de transport bivalente, pour aller vers les cellules qui en ont besoin par l'intermédiaire des récepteurs (**TfR⁴**), en particulier les érythroblastes médullaires permettant la synthèse de l'hème

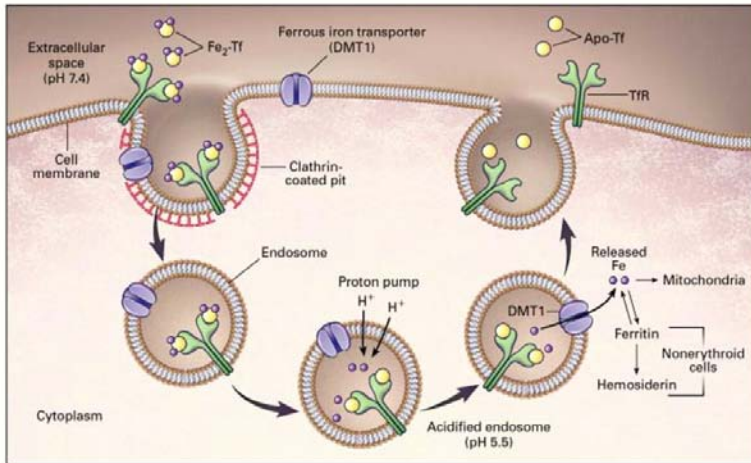
Le Fe³⁺ est également déposé dans les macrophages qui de plus "recyclent" les érythrocytes sénescents en récupérant également le fer hémique
 Les macrophages peuvent également remettre le Fe en circulation par l'intermédiaire de la **Ferroportine** avec régulation par l'**Hépcidine**

↗ **Hépcidine :** bloque la Ferroportine par internalisation du complexe formé et conduit à un arrêt du transfert du Fe²⁺ qui reste dans la cellule. Cette situation conduit à une carence fonctionnelle en fer et peut induire une surcharge des macrophages (*par ex. : anémie des états inflammatoires*)

↗ **Hépcidine :** favorise le transfert du fer et l'apport aux cellules (*par ex. : état ferriprive*)

1 HCP 1 : Heme 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
 HFE : Human hemochromatosis protein

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 hémunique
 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*)

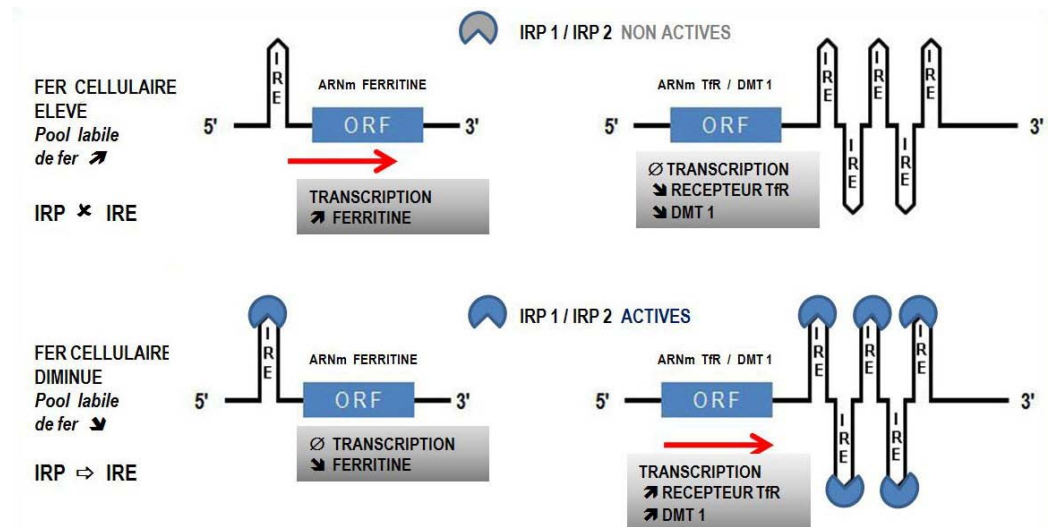
IRE(s) (1 à 5) : Iron Responsive Element(s) (*motifs ARNm*)

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

En situation de fer cellulaire élevé les IRP(s) sont peu ou pas actives, la transcription de l'ARNm de la ferritine est facilitée avec une synthèse augmentée visant à un stockage plus efficace du fer

En situation ferriprive les IRP(s) sont actives et se fixent sur les IRE(s) conduisant d'une part à un arrêt de transcription de l'ARNm de la ferritine dont la synthèse est réduite. En revanche la transcription des ARNm des récepteurs de la transferrine (TfR) et du DMT 1 sont facilitées avec augmentation des 2 éléments visant à améliorer l'absorption du fer et son transport

ORF : Open ReadinFrame / Cadre ouvert de lecture



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), cf. page 45

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. 37-39*)

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⁺⁺ élément, absorption moyenne : 15 mg / jour

Durée de la substitution : $1'900 / 15 = 126$ jours (± 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

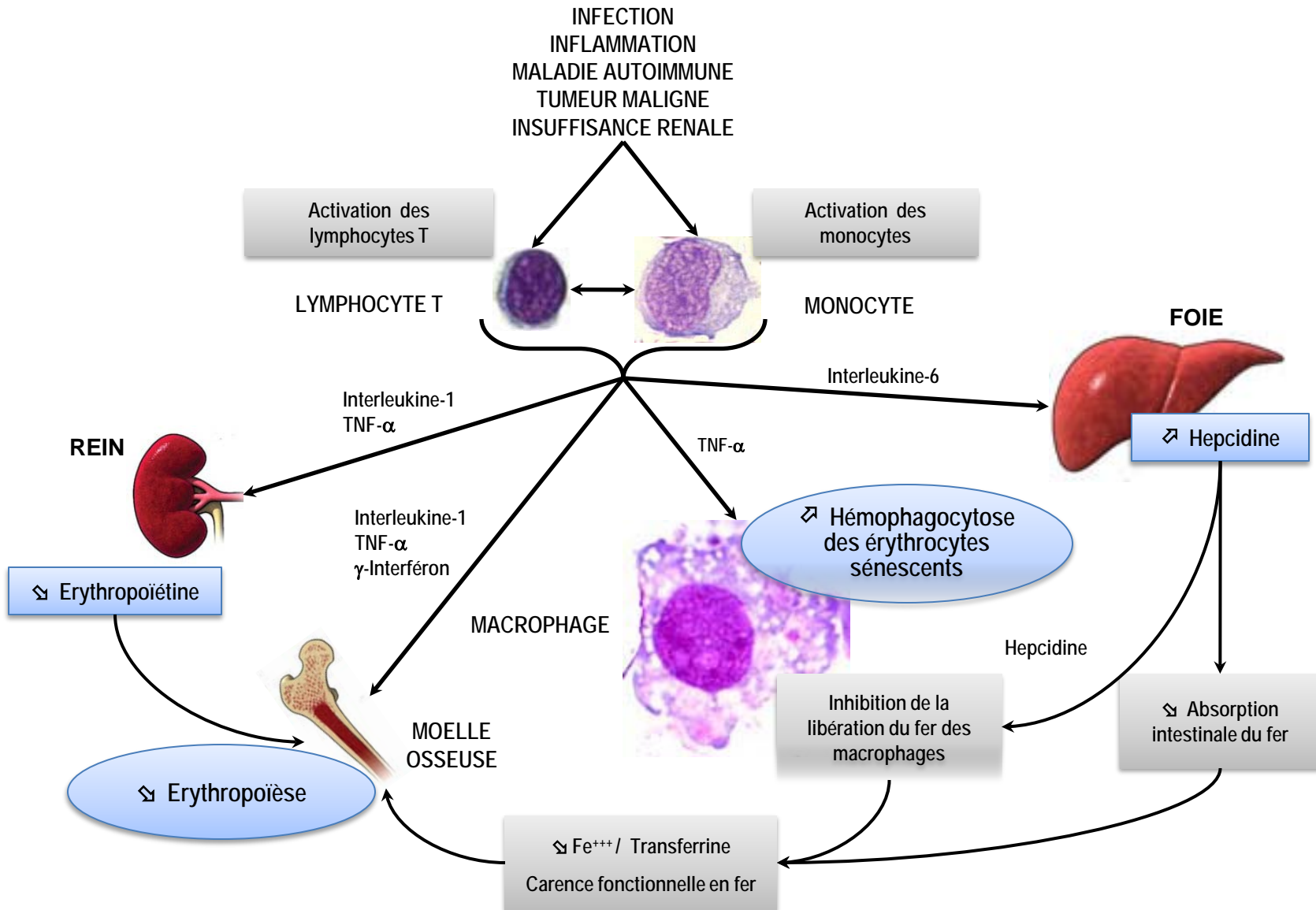
Par voie parentérale : 100-200 mg IV 1-3 x / semaine ou 1-2 perfusion(s) de 1'000 mg (15 mg / kg) de carboxymaltose ferrique

Indications :

- Déficit fonctionnel en fer (contenu en Hb des réticulocytes (CHr¹) : < 28 pg ; pourcentage d'érythrocytes hypochromes (HYPO¹) : > 5%)*
- Syndrome de malabsorption*
- Intolérance digestive majeure du fer par voie orale*
- Absence d'observance du patient*
- Hémorragie chronique importante et permanente*

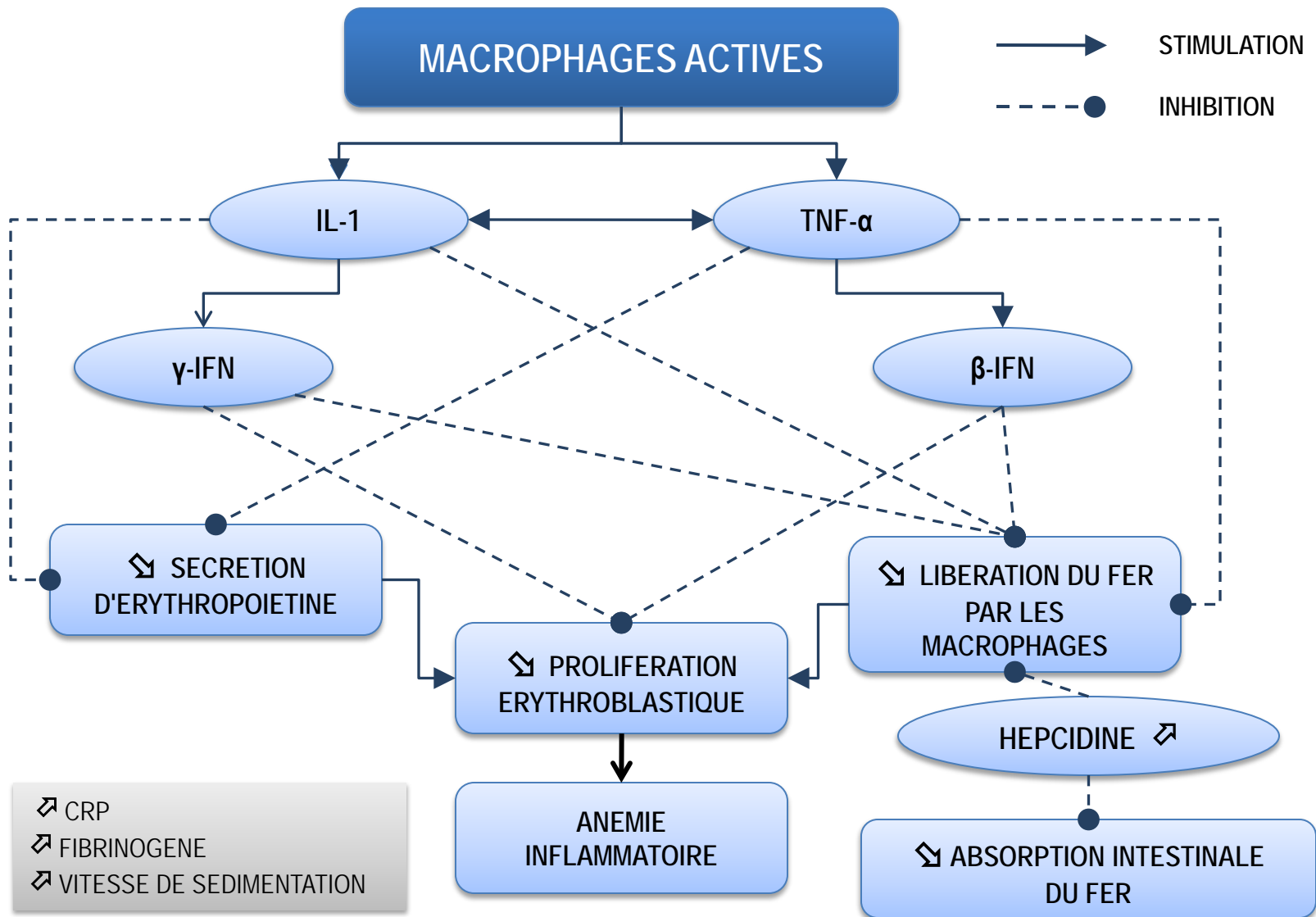
¹ Seuls certains automates utilisés en hématologie sont à même de déterminer ces deux paramètres

ANEMIE INFLAMMATOIRE

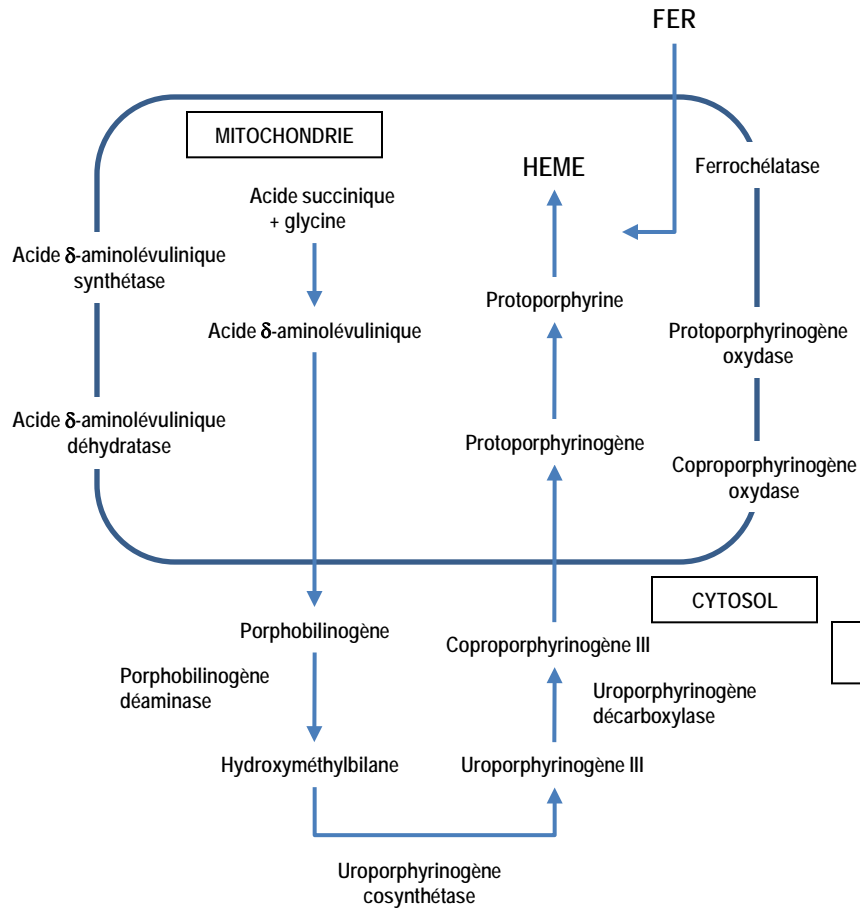


ANEMIE INFLAMMATOIRE (2)

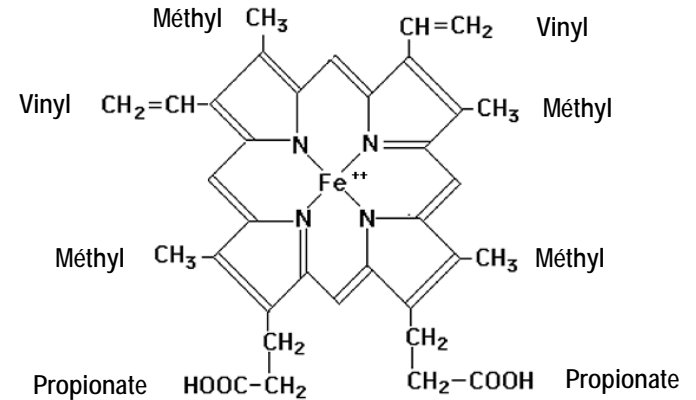
ROLE PHYSIOPATHOLOGIQUE DES CYTOKINES LIBEREES PAR LES MACROPHAGES



SYNTHÈSE DE L'HEME



Noyau porphyrinique + Fer



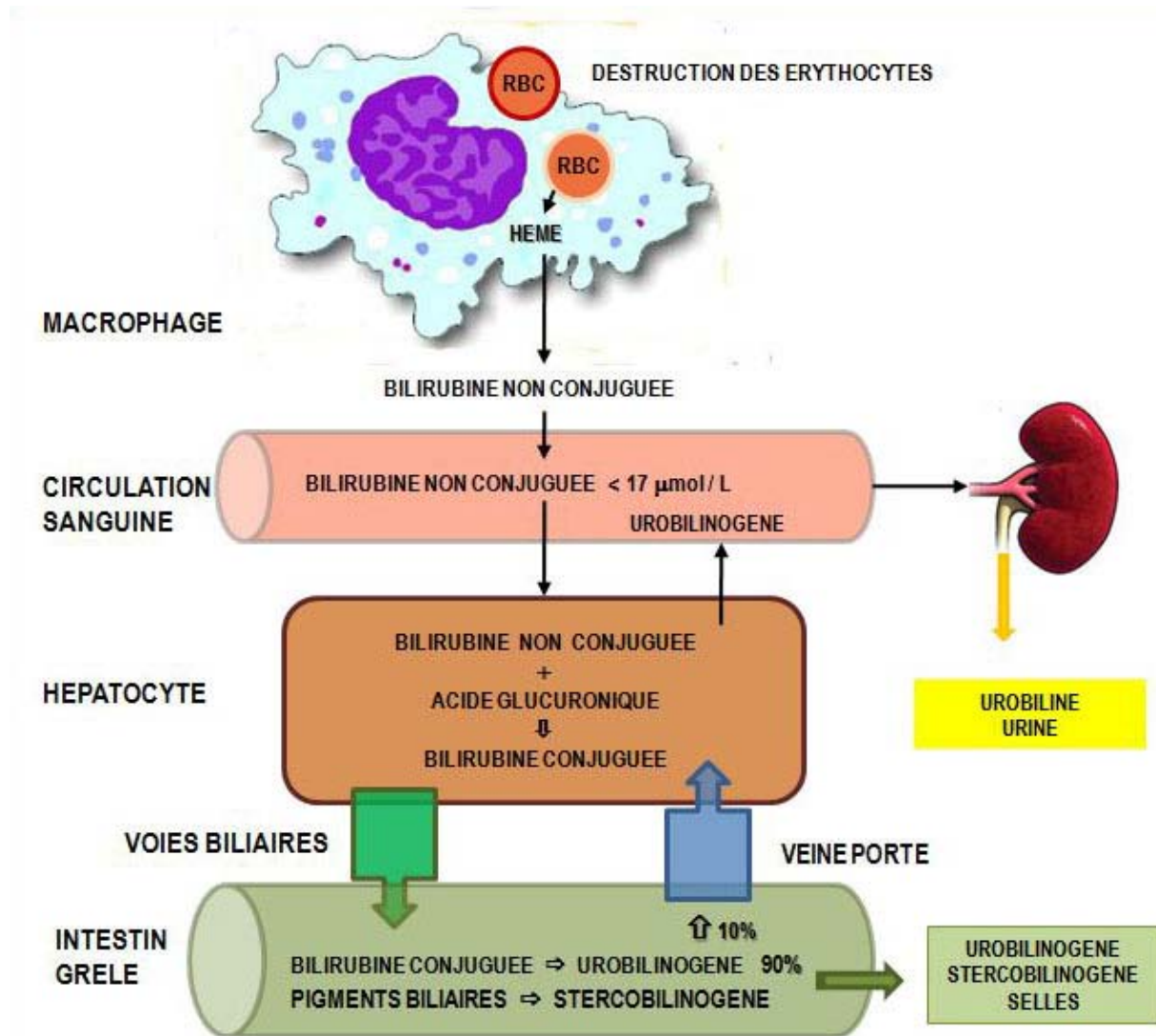
La molécule d'hème

LES PORPHYRIES HEPATIQUES (H) ET ERYTHROPOIETIQUES (E)

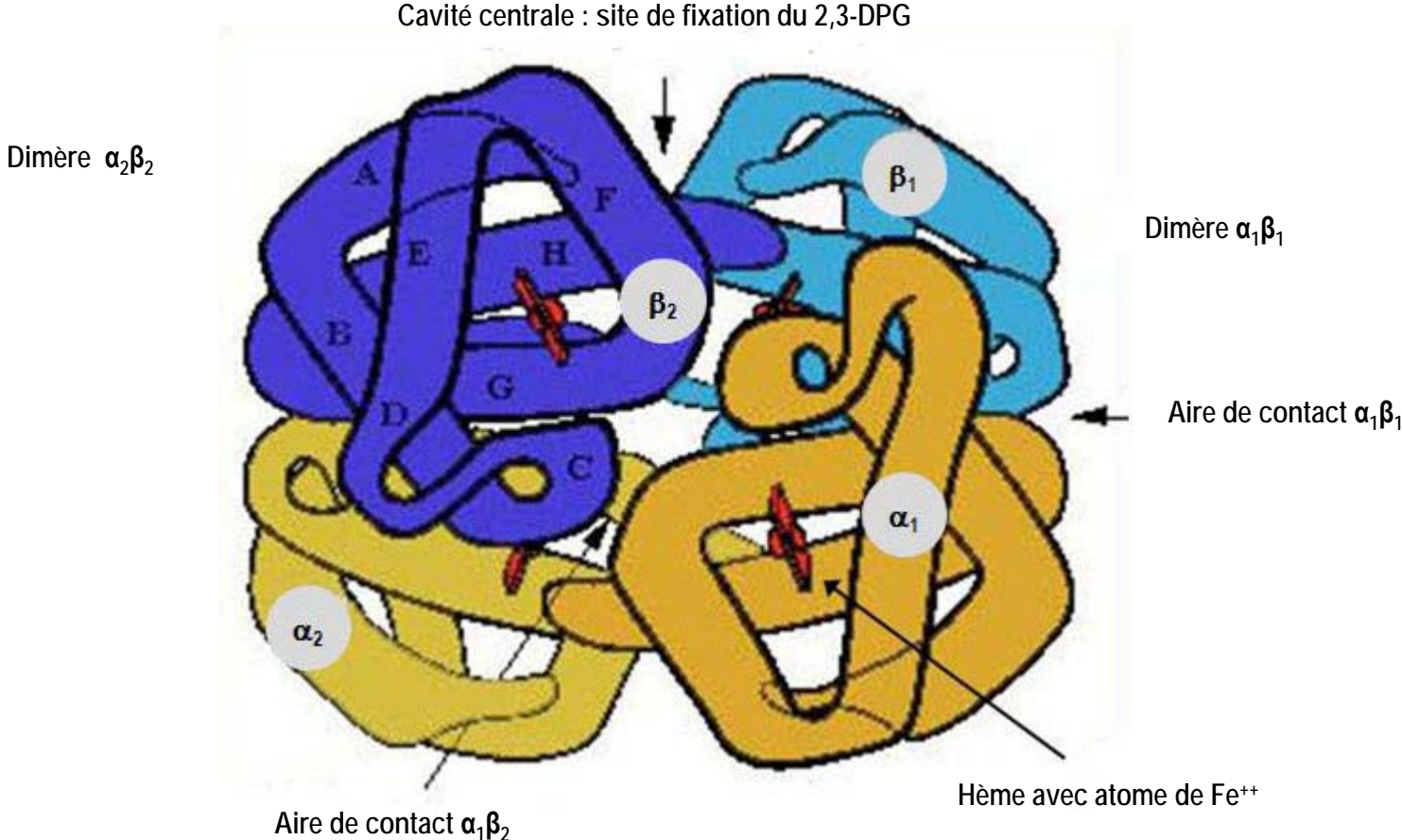
MALADIE	TYPE	DEFICIT ENZYMATIQUE
Porphyrie de Doss	H	ALA déshydratase
Porphyrie aiguë intermittente	H	Porphobilinogène déaminase
Porphyrie érythropoïétique congénitale	E	Uroporphyrinogène cosynthétase
Porphyrie cutanée	H	Uroporphyrinogène décarboxylase
Coproporphyrine héréditaire	H	Coproporphyrinogène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

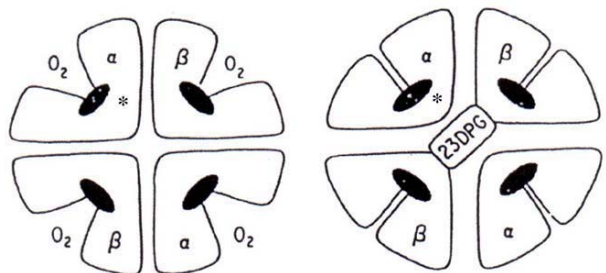


STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE



Tétramère de l'hémoglobine avec les aires de contact

HEMOGLOBINE / INTERACTION O₂ ET 2,3-DPG



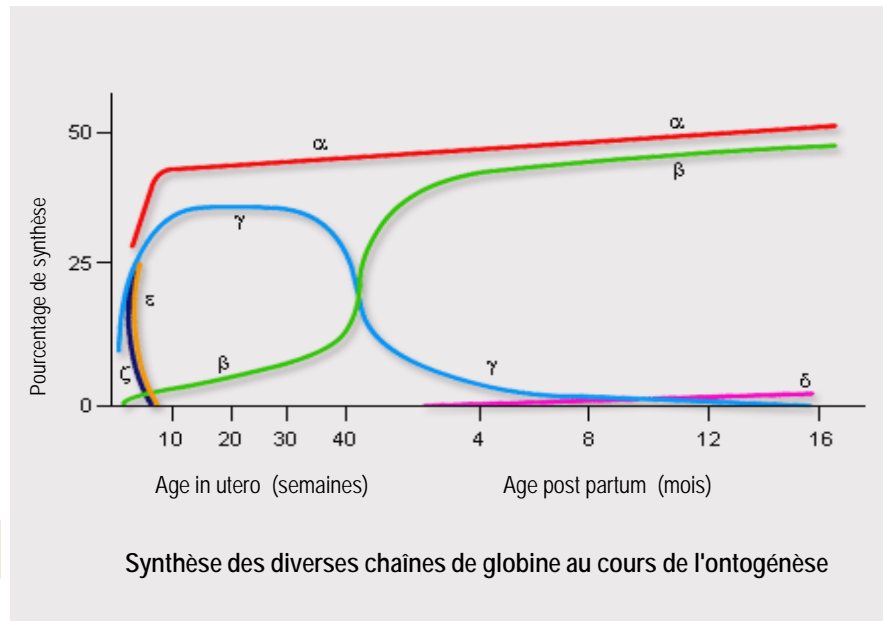
Oxyhémoglobine

Déoxyhémoglobine

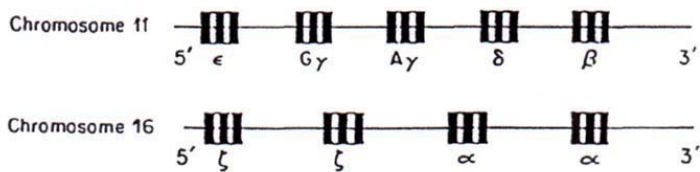
* Hème

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 ₂ (1,5 – 3,0%)
	$\alpha_2 \gamma_2$	F (< 1%)

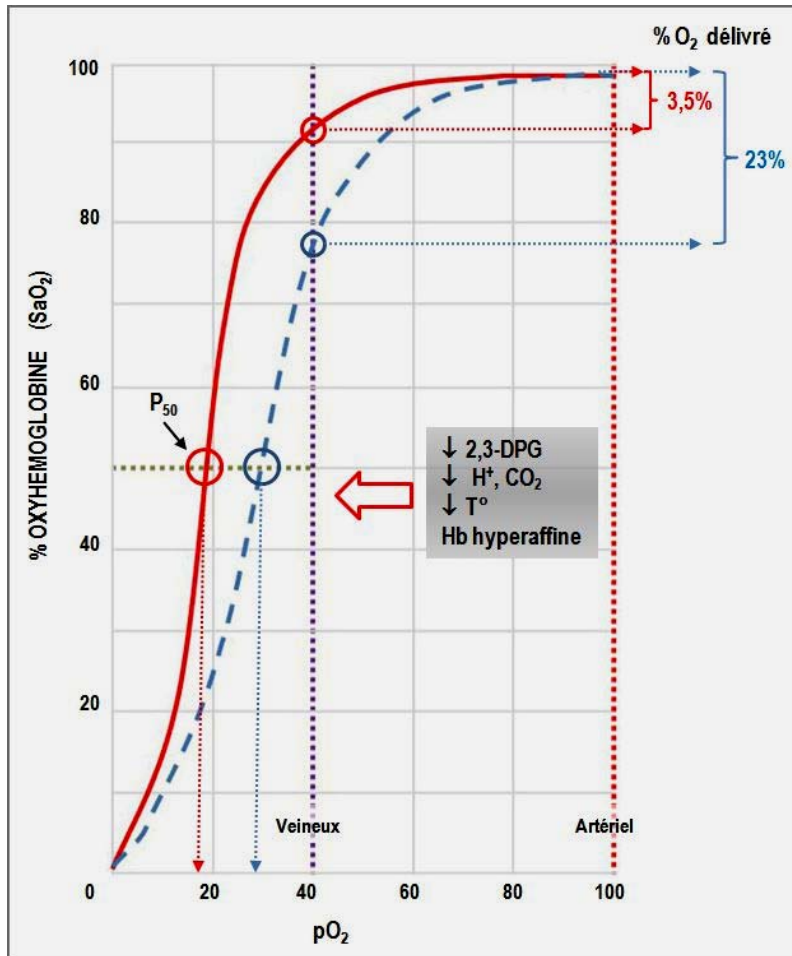


GENES CODANT POUR LES DIVERSES CHAINES DE GLOBINE

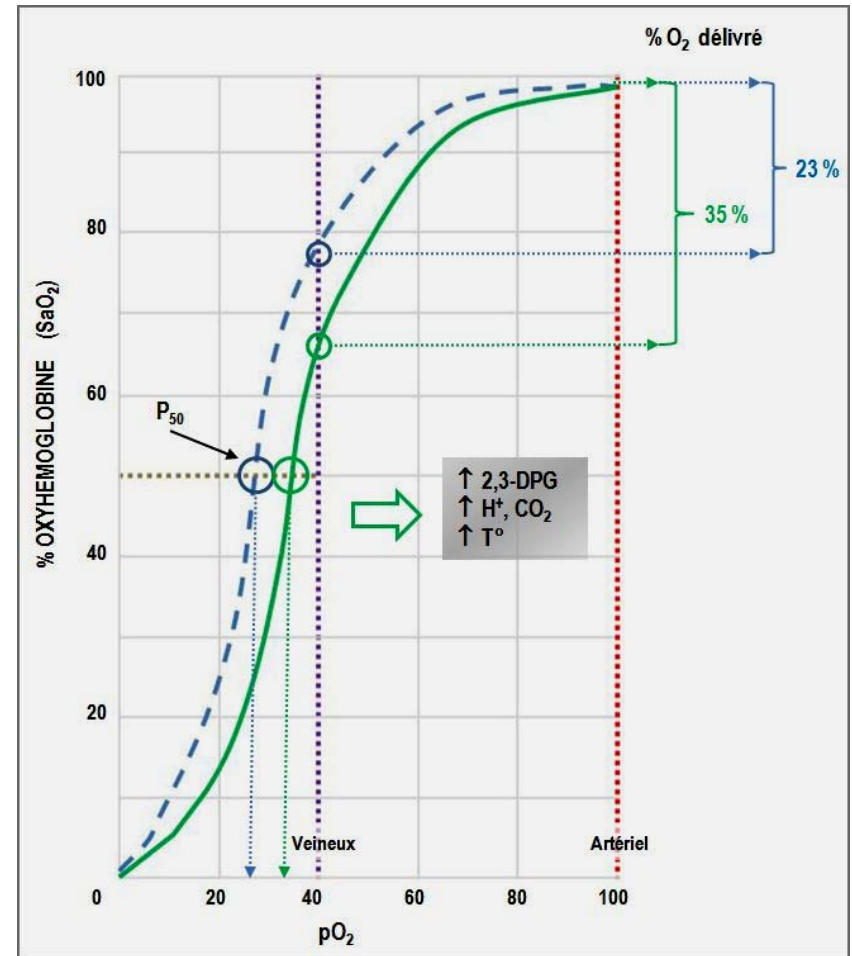


D'après : Wajcman H., Lantz B., Girot R. : les maladies du globule rouge 1992; Médecine-Sciences Flammarion : p. 12.

COURBE DE DISSOCIATION DE L'HEMOGLOBINE



Déviaton à gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine par \nearrow du 2,3-DPG : \nearrow 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 \searrow du 2,3-DPG : \searrow 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 sidéroblases en couronne (*moelle osseuse*)
Rôle de la vitamine B₆ (*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*)

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

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

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

α_4 pour la β -Thalassémie

β_4 pour l' α -Thalassémie (*Hémoglobine H*)

α -THALASSEMIE

VARIETES CLINIQUES

Individu normal

Porteur asymptomatique

α -Thalassémie mineure

Maladie de l'hémoglobine H

Anémie modérée, parfois sévère

Splénomégalie

Corps d'inclusions

Hémoglobine Bart

Anasarque foeto-placentaire

Hb Bart = γ_4

DIAGNOSTIC

Recherche de corps d'inclusions

Electrophorèse de l'Hb sur un hémolysat frais¹ à pH alcalin ou neutre. Focalisation isoélectrique (Hb H)

Analyse du DNA

CHROMOSOME 16

$\alpha\alpha / \alpha\alpha$

$-\alpha / \alpha\alpha$

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

$-- / -\alpha$

$-- / --$

¹ L'hémoglobine H est instable !

β -THALASSEMIE

β -THALASSEMIE MINEURE

β / β^+ -thal ou β / β^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 A₂ et F

Conseil génétique

β : gène normal

β^0 : mutation avec absence de production de chaînes β

β^+ : mutation avec production résiduelle de chaînes β

β - THALASSEMIE INTERMEDIAIRE

β^0 -thal / β^+ -thal (double hétérozygotie) ou

β^+ -thal / β^+ -thal (homozygotie) → nette ↘ de la synthèse des chaînes β (gène β^+)

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

Besoins transfusionnels moins importants que dans la β -thalassémie majeure

β -THALASSEMIE MAJEURE

β^0 -thal / β^0 -thal (homozygotie) → absence de synthèse des chaînes β ou

β^0 -thal / β^+ -thal (double hétérozygotie) → ↘ importante de synthèse des chaînes β

Splénomégalie, hépatomégalie

Retard de croissance

Electrophorèse de l'Hb : ↘ 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 B₁₂

Carence en folates

Médicaments cytotoxiques

6-mercaptopurine

5-fluorouracyle

Cytarabine

Hydroxyurée

Méthotrexate

Zidovudine (AZT)

ANEMIE MACROCYTAIRE NON MEGALOBLASTIQUE

Alcoolisme

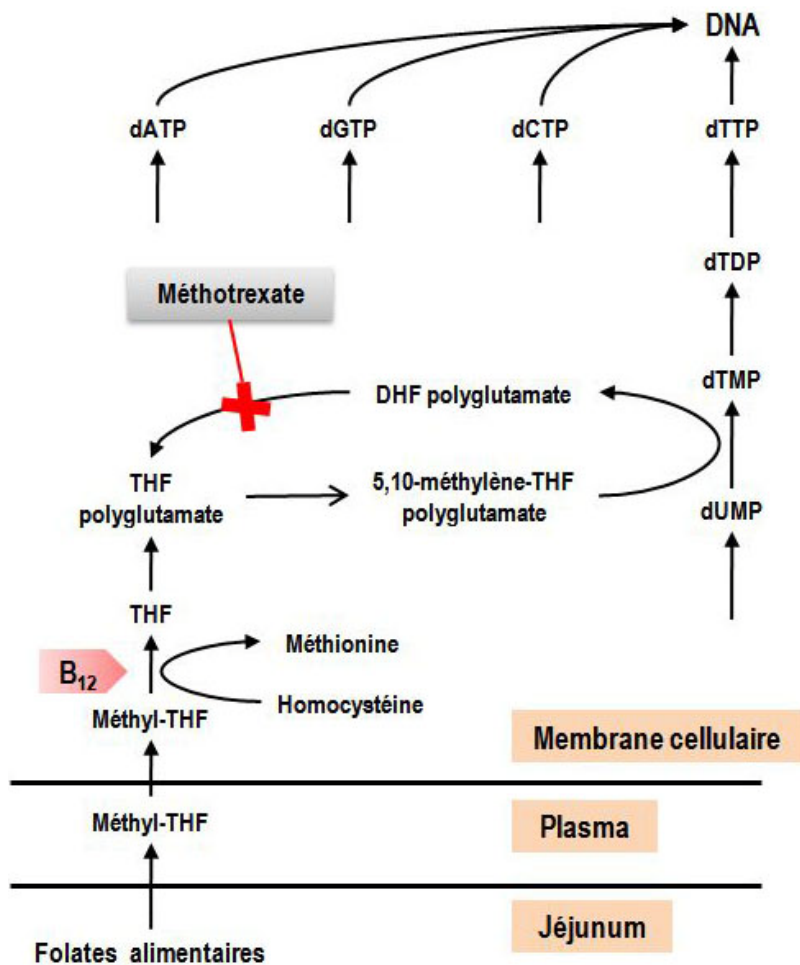
Hépatopathie

Myxoedème

Syndrome myélodysplasique

ANEMIE MACROCYTAIRE MEGALOBLASTIQUE

PHYSIOPATHOLOGIE



Rôle de la vitamine B₁₂ (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 B₁₂

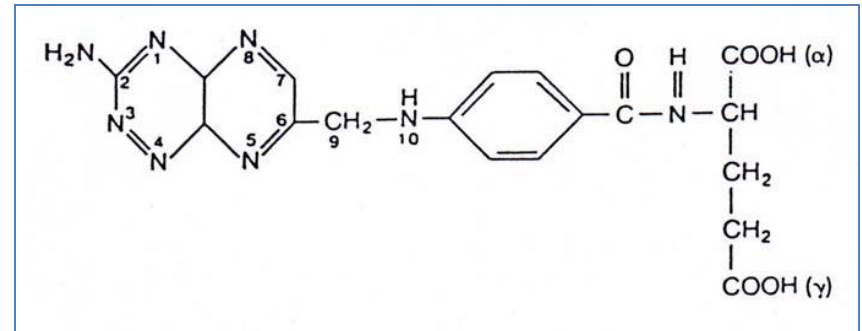
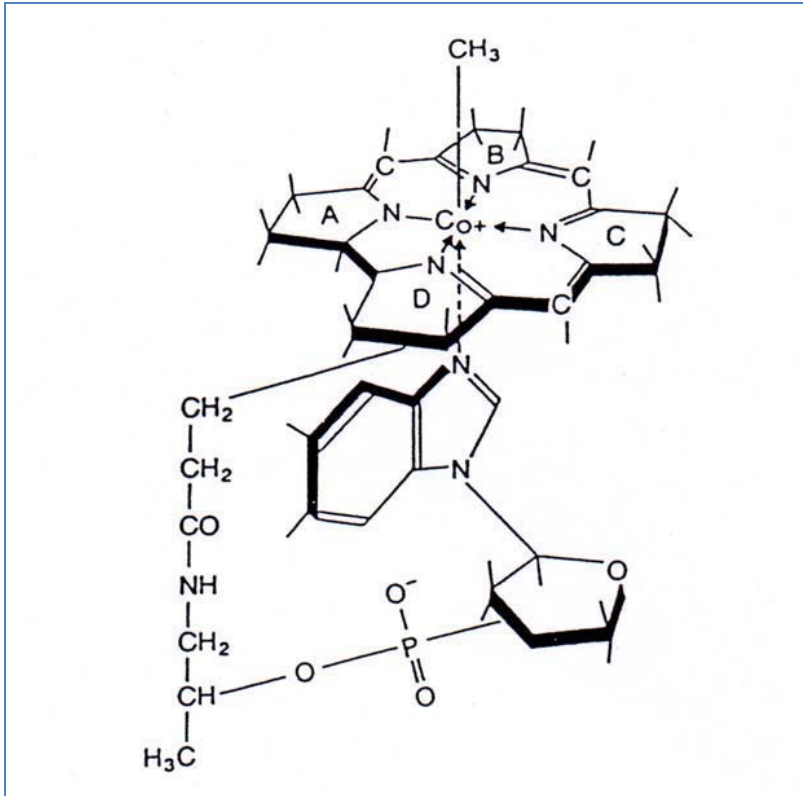
Autre fonction de la vitamine B₁₂



Une carence en vitamine B₁₂ a pour conséquence une augmentation de l'homocystéine (v. figure à gauche) et de l'acide méthylmalonique plasmatiques

VITAMINE B₁₂ 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 B₁₂ ET FOLATES

CARACTERES GENERAUX

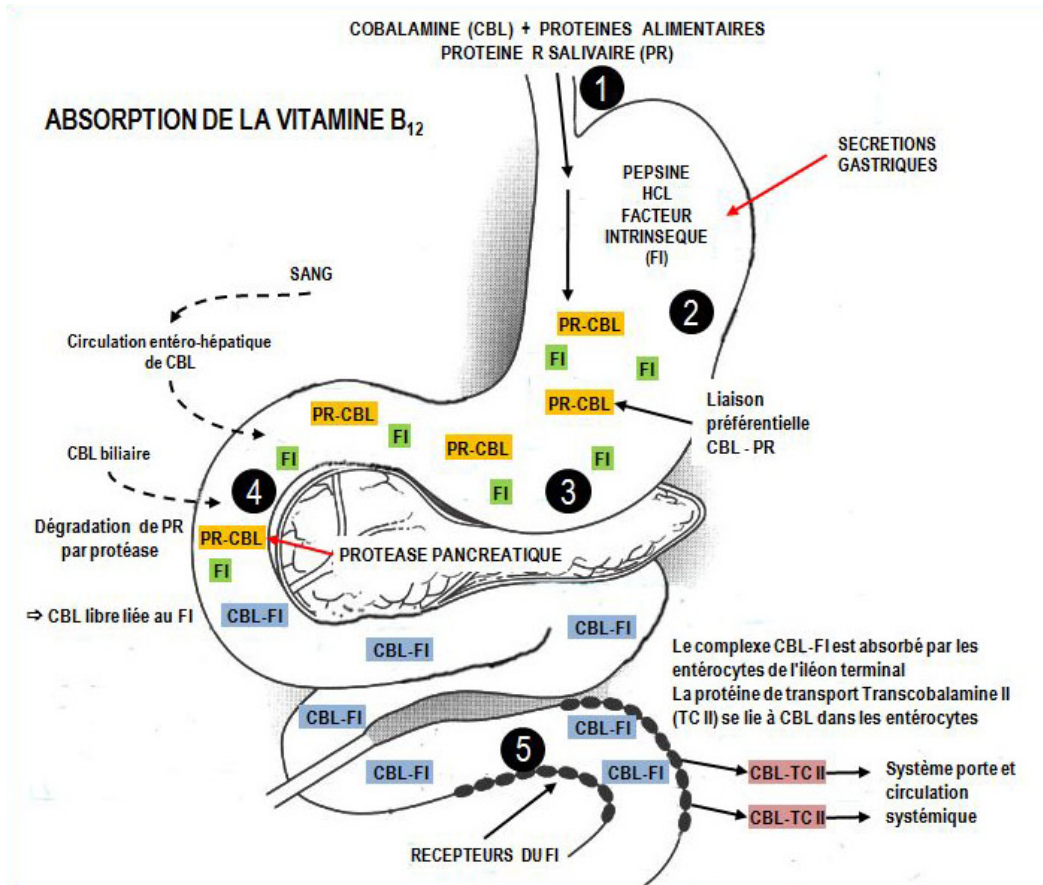
	VITAMINE B ₁₂	FOLATES
Alimentation équilibrée (/ j)	7 – 30 µg	200 – 250 µg
Besoins quotidiens	1 – 2 µg	100 – 150 µg
Origine	Animale	Légumes, levure, foie
Cuisson	Peu d'effet	Thermolabile
Réserves	2 – 3 mg	10 – 12 mg
Epuisement des réserves	2-4 ans	3-4 mois
Absorption		
Site	Iléon	Jéjunum
Mécanisme	Facteur intrinsèque (FI)	Conversion en méthyltétrahydrofolate
Transport	<p>Transcobalamines (TC)</p> <p>TC I et III ou haptocorrines ou protéines R : <i>Liaison aux protéines alimentaires puis transport des cobalamines</i></p> <p>TC II : <i>transport et transfert intracellulaire des cobalamines</i></p>	Albumine
Formes physiologiques actives	Méthyl- et déoxyadénosylcobalamines	Polyglutamates
Dérivés utilisés lors de substitution thérapeutique	Hydroxocobalamine Cyanocobalamine	Acide folique (ptéroylglutamique)
Valeurs physiologiques (sérum)	133 – 675 pmol / L ¹	> 5,3 nmol / L ¹

¹ LCC-CHUV, 2010

ABSORPTION DE LA VITAMINE B₁₂

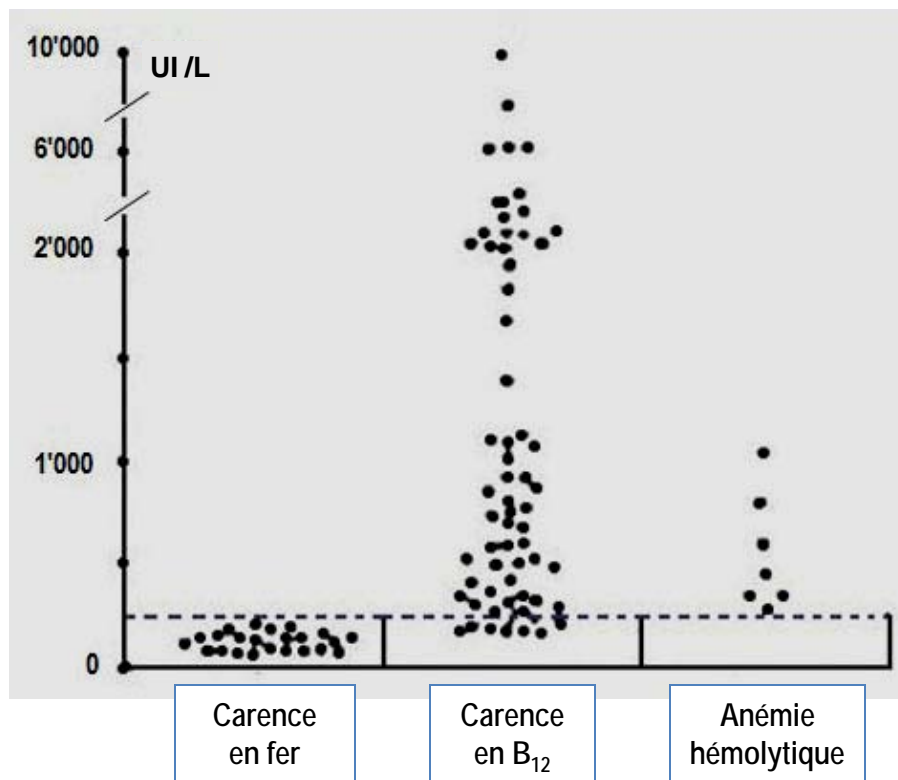
MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE CARENCE EN VITAMINE B₁₂ (COBALAMINE)

- 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 B₁₂ par des bactéries ou *diphyllobothrium latum* (bothriocéphale)
-
- 4 Insuffisance de la protéase pancréatique
 - 4 Utilisation de la vitamine B₁₂ par des bactéries ou *diphyllobothrium latum* (bothriocéphale)
 - 5 Anomalie de la muqueuse et / ou des récepteurs à l'IF et / ou du transfert dans l'entérocyte



Les cobalamines d'origine alimentaire sont liées de manière non spécifique aux protéines. Dans l'estomac, la digestion peptique à pH acide sépare les protéines alimentaires des cobalamines qui se lient aux protéines R (ou *haptocorrines*) d'origine salivaire. Dans le duodénum, les protéases pancréatiques dégradent la protéine R ce qui permet la liaison des cobalamines au facteur intrinsèque d'origine gastrique. Le récepteur iléal du complexe vitamine B₁₂ / 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 B₁₂ et
hémolytique

*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 SYNTHESE 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 B₁₂

Prise orale de 0,5 -1 µg de vitamine B₁₂ radiomarquée

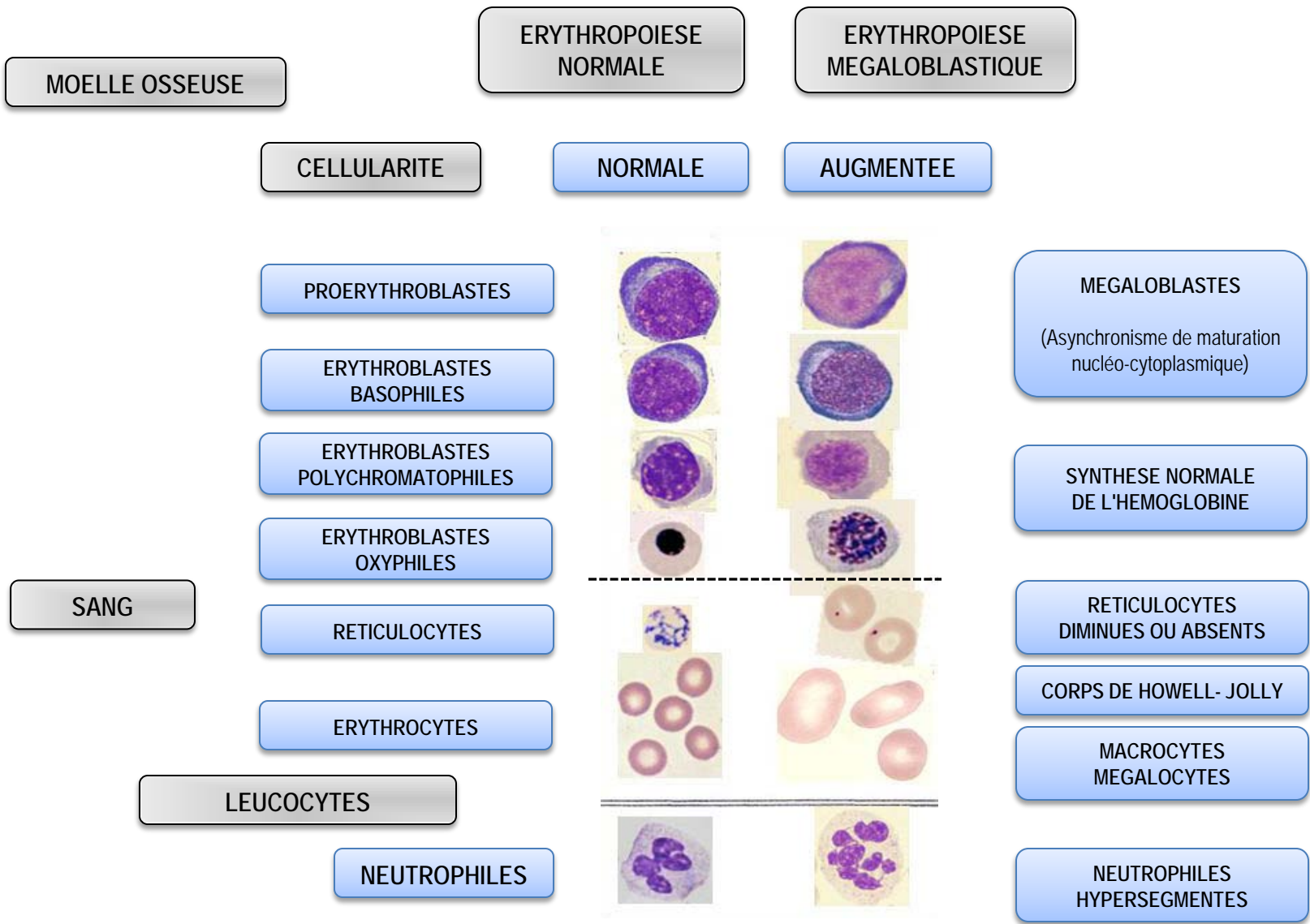
Récolte des urines pendant 48 heures et mesure de la radioactivité éliminée

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

	Excrétion urinaire de vitamine B ₁₂ radiomarquée (%)	
	B ₁₂ seule	B ₁₂ + 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 B₁₂ radiomarquée par voie orale

ERYTHROPOIESE NORMALE OU MEGALOBLASTIQUE



CAUSES D'UNE CARENCE EN VITAMINE B₁₂

MALABSORPTION

D'origine gastrique :

Achlorhydrie

Anémie pernicieuse (Biermer)

Gastrectomie partielle ou totale

Défaut congénital en facteur intrinsèque

D'origine intestinale :

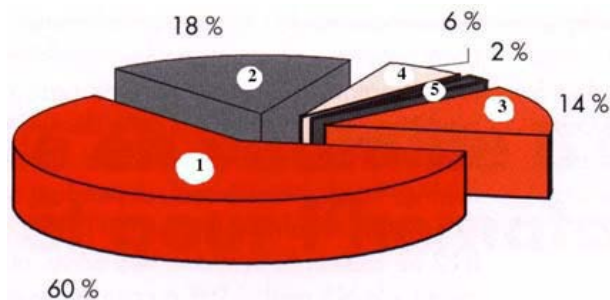
Résection de l'iléon terminal

Maladie de Crohn

Entéropathie au gluten

Bothriocéphale (Diphyllobothrium latum)

CARENCE ALIMENTAIRE



1. Non dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses ou syndrome de maldigestion des vitamines B₁₂ alimentaires
2. Anémie pernicieuse (Biermer)
3. Indéterminée
4. Malabsorption
5. Carence alimentaire

Distribution des causes de carences en vitamine B₁₂ 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 $\mu\text{mol} / \text{L}^1$)

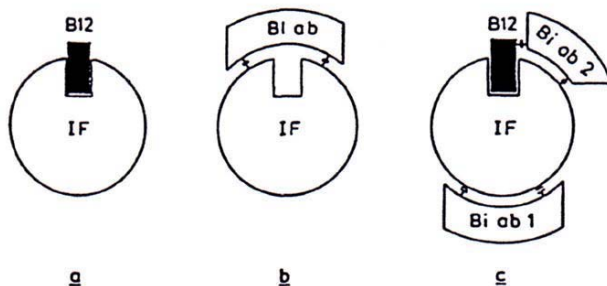
TEST DE SCHILLING

Pathologique, corrigé si administration simultanée par voie orale de vitamine B₁₂ et de facteur intrinsèque

RECHERCHE D'ANTICORPS

	Anti-cellules pariétales ($\pm 90\%$) ¹	Anti-facteur intrinsèque ($\pm 50\%$)
Spécificité	–	+
Sensibilité	+	–

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

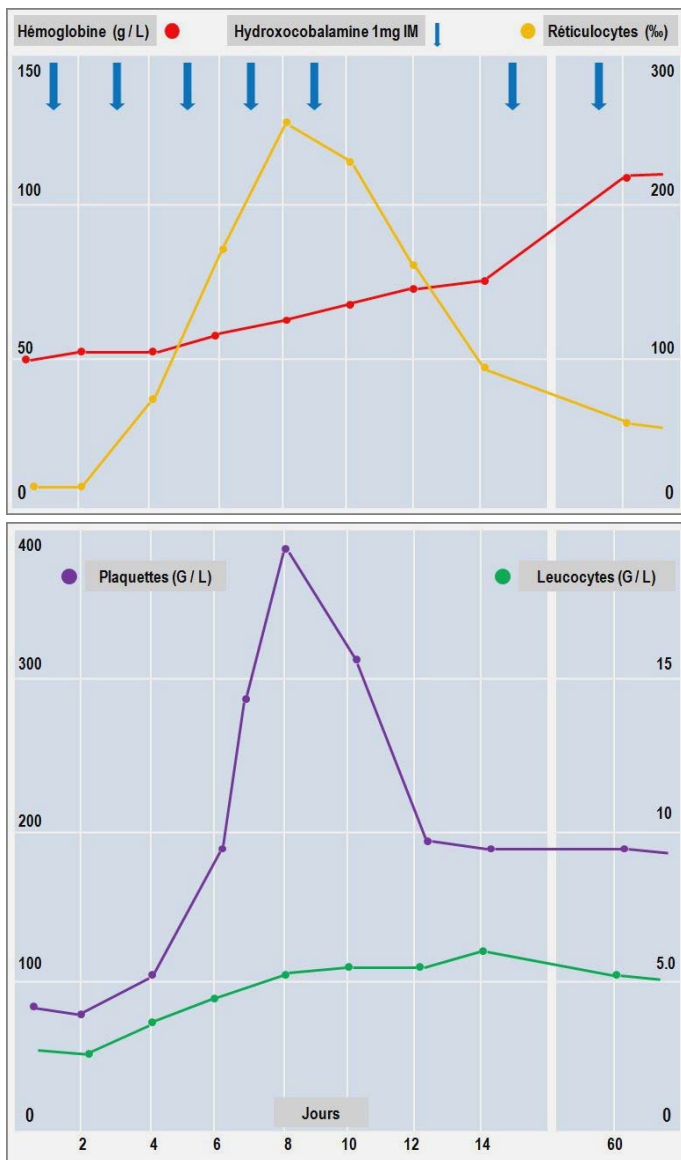


Représentation schématique du facteur intrinsèque (IF), de la vitamine B₁₂ et de l'anticorps dirigé contre le facteur intrinsèque :

- a) Liaison normale entre IF et vitamine B₁₂
- b) Anticorps bloquant
- c) Anticorps couplant

ANEMIE PERNICIEUSE (BIERMER) (3)

REPONSE A LA SUBSTITUTION D'HYDROXOCOBALAMINE



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 B₁₂

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

Se souvenir que 1 L de sang = 500 mg de fer

Augmentation des réticulocytes dès le 4^{ème} 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, PNH¹

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

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

ANEMIE HEMOLYTIQUE

GENERALITES (2)

CHIMIE CLINIQUE

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

EPREUVES ISOTOPIQUES (^{51}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 mg / L)
- Hémoglobinurie
Hémosidérinurie

HEMOLYSE PAR ANOMALIE CORPUSCULAIRE

Héréditaire (*sauf PNH¹*)
Homozygote ou hétérozygote

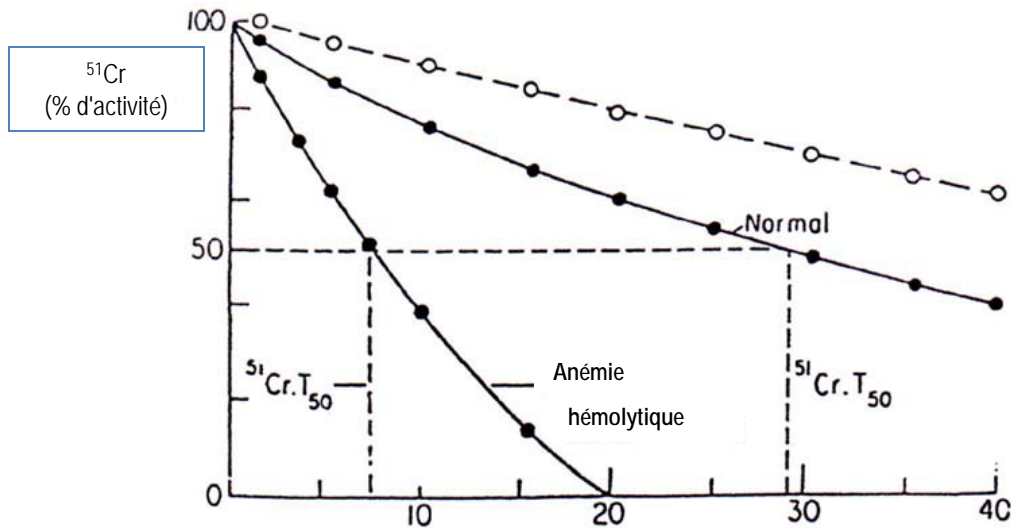
HEMOLYSE PAR ANOMALIE EXTRACORPUSCULAIRE

Acquise

¹PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
(Hémoglobinurie paroxystique nocturne)

MESURE DE LA DUREE DE VIE DES ERYTHROCYTES

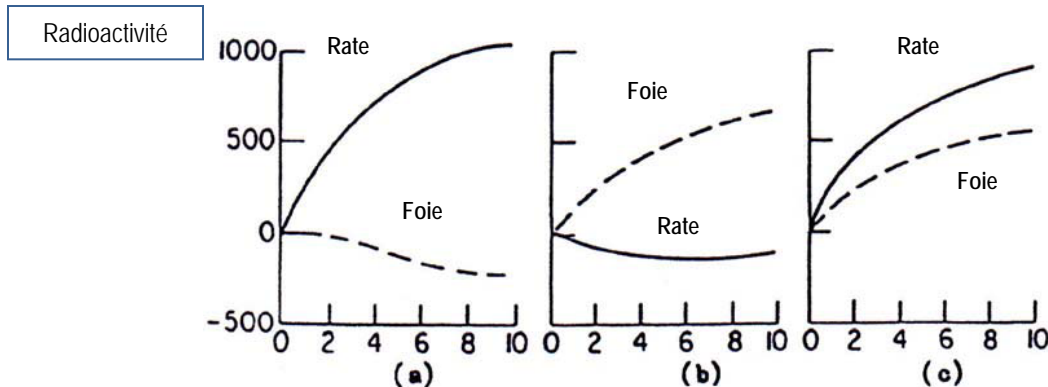
RADIOMARQUAGE AU ^{51}Cr



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

o - o - o : Courbe théorique

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



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

- Séquestration splénique prédominante (*sphérocytose héréditaire*)
- Séquestration essentiellement hépatique (*drépanocytose*)
- 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 (voir pages 46-48)

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

DREPANOCYTOSE

HEMOGLOBINES E, C

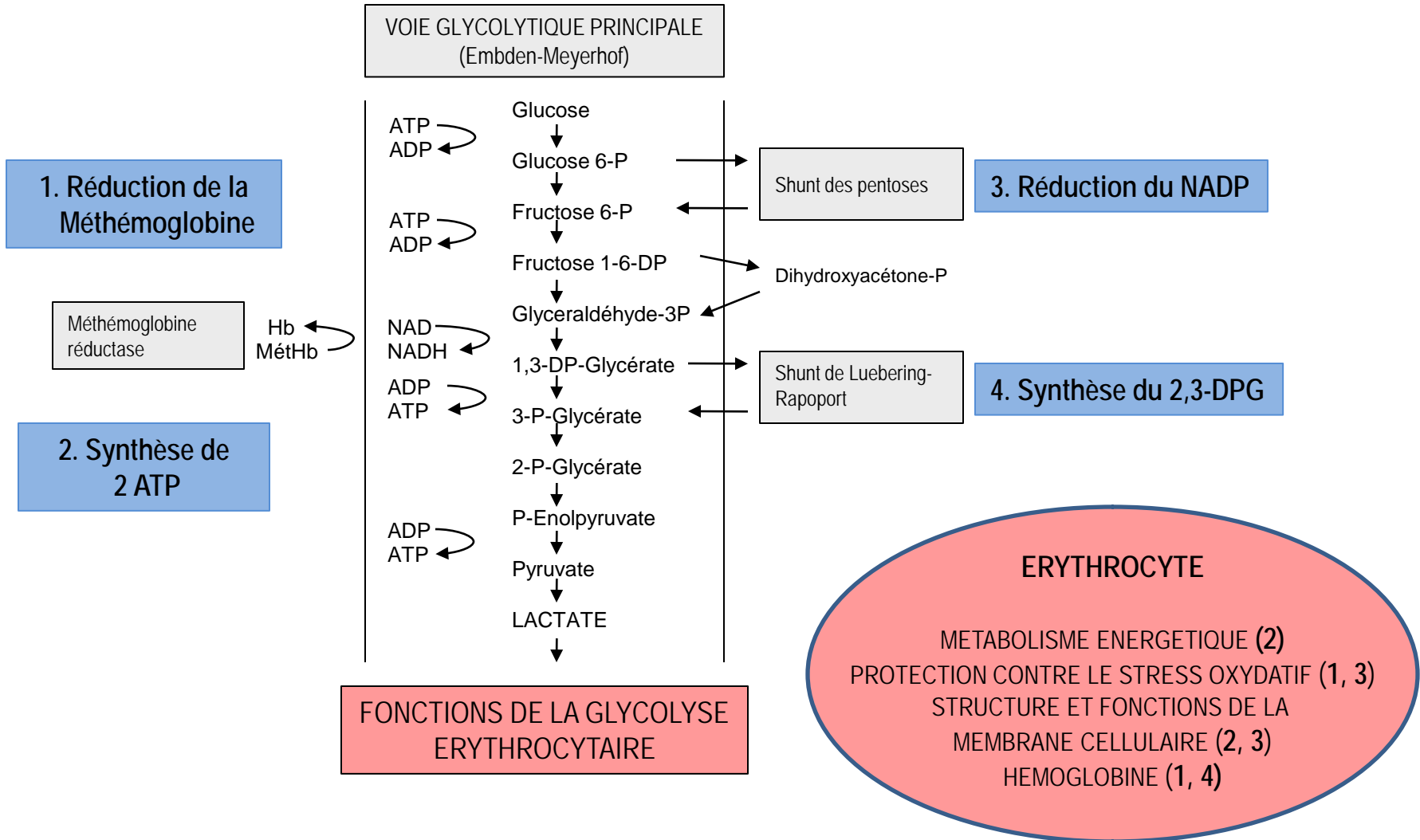
HEMOGLOBINES INSTABLES

HEMOGLOBINES M¹

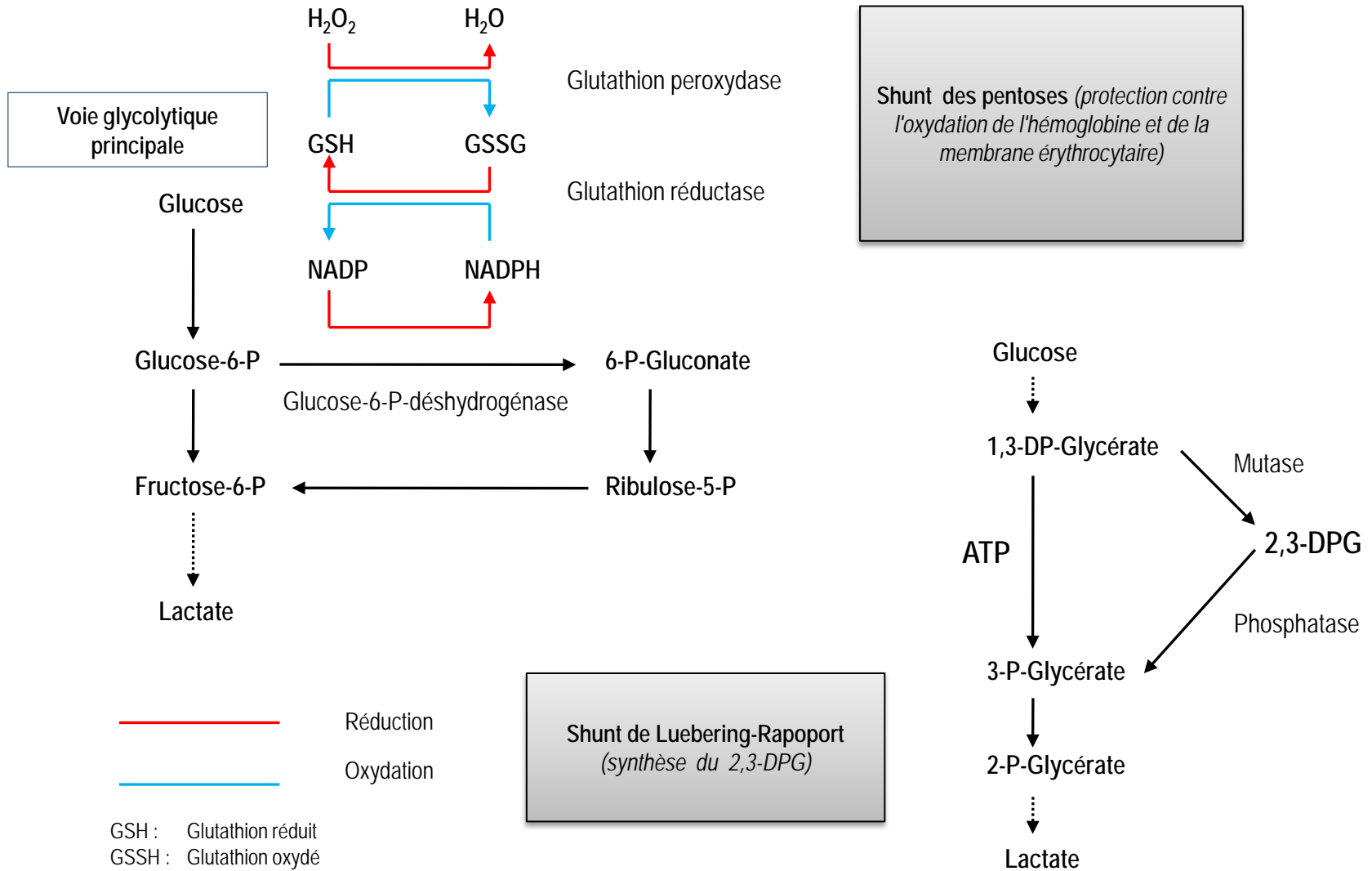
HEMOGLOBINES AVEC AFFINITE AUGMENTEE OU DIMINUEE POUR L'HEMOGLOBINE

¹ 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%*

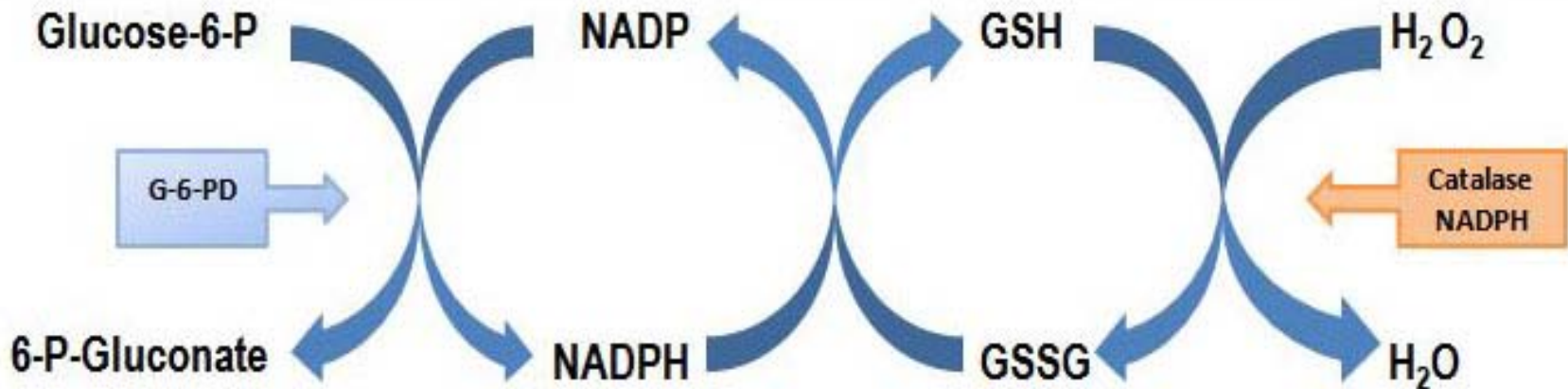
Déficit lié au chromosome X

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 déshydrogénase¹

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

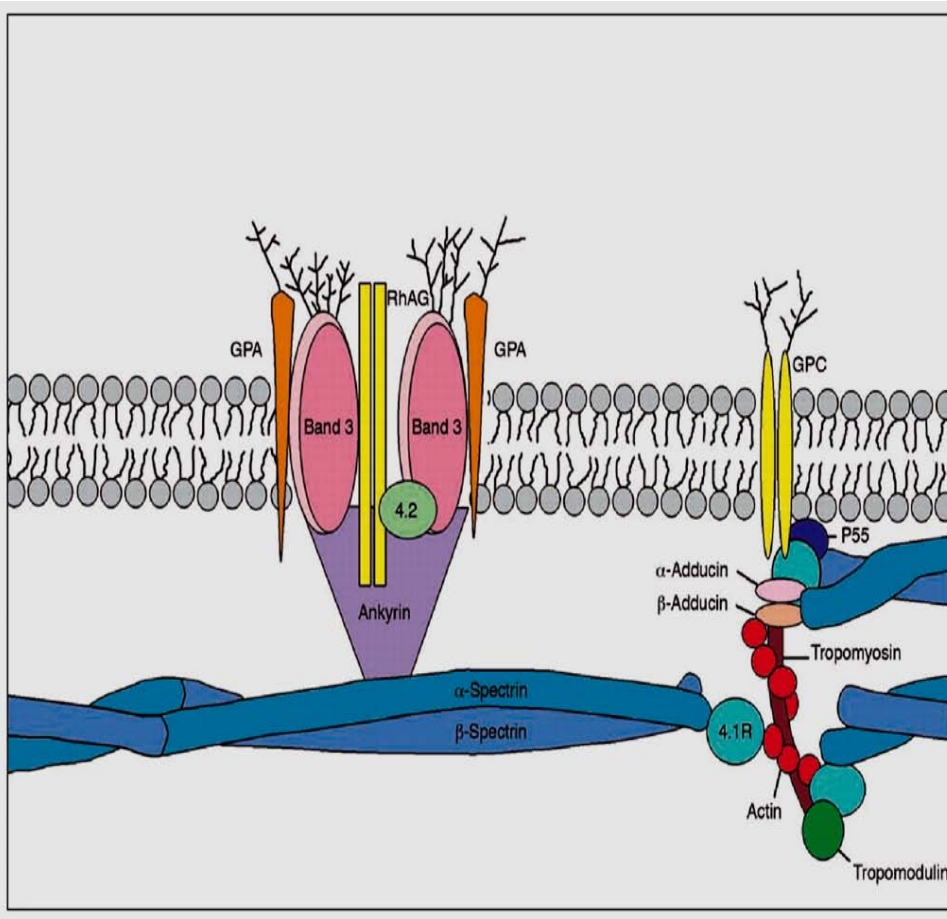
Bleu de toluidine, naphtalène, phénylhydrazine, probénécide, trinitrotoluène

ALIMENTS

Fèves

¹ 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 du sujet 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**, l'**Ankyrine**, la **Protéine 4.2** et la **Spectrine**

L'interaction horizontale implique la **Spectrine** interagissant avec la **Protéine 4.1 R**, l'**Actine**, la **Tropomoduline**, la **Tropomyosine** et les **Adducines**

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

GPA : Glycophorine A
RhAG : Antigène Rhésus

ANOMALIE DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE

SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE

AUTOSOMIQUE DOMINANTE (*voir pages suivantes*)

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

AUTOSOMIQUE DOMINANTE AVEC ACANTHOCYTOSE

ELLIPTOCYTOSE HEREDITAIRE

Anomalies de la spectrine, de la protéine 4.1

STOMATOCYTOSE HEREDITAIRE

ABETALIPOPROTEINEMIE AVEC ACANTHOCYTOSE¹

¹ Ne pas confondre avec l'acanthocytose secondaire à une atteinte hépatique sévère

SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

PHYSIOPATHOLOGIE

Anomalies de la spectrine, de l'ankyrine, de la bande 3, parfois associées

Sphérocytes avec *perte de la plasticité* et *séquestration splénique*

Volume généralement normal

Diamètre ↗

Surface ↗

Augmentation de la perméabilité membranaire pour le Na⁺ (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)

Classification clinique de la sphérocytose héréditaire (SH)

	Trait	SH légère	SH modérée	SH modérée à sévère ¹	SH sévère ¹
Hb (g / L)	Normale	110 – 150	80 – 120	60 – 80	< 60
Réticulocytes (%)	1 – 30	30 – 80	≥ 80	≥ 100	≥ 100
Contenu en spectrine ² (% de la normale)	100	80 – 100	50 – 80	40 – 80	20 – 50
Sphérocytes	-	+	+	+	+ avec poikilocytose
Résistance osmotique	normale	normale / ↘	↘↘	↘↘	↘↘
Autohémolyse	lég. ↗	↗↗	↗↗	↗↗	↗↗↗

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

² Valeurs de référence (± DS) : 245 ± 27 x 10⁵ 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., Kuhlmeiy A., Schröter W., Ann Hematol 1993; 67 : 89-93.

HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (PNH¹)

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

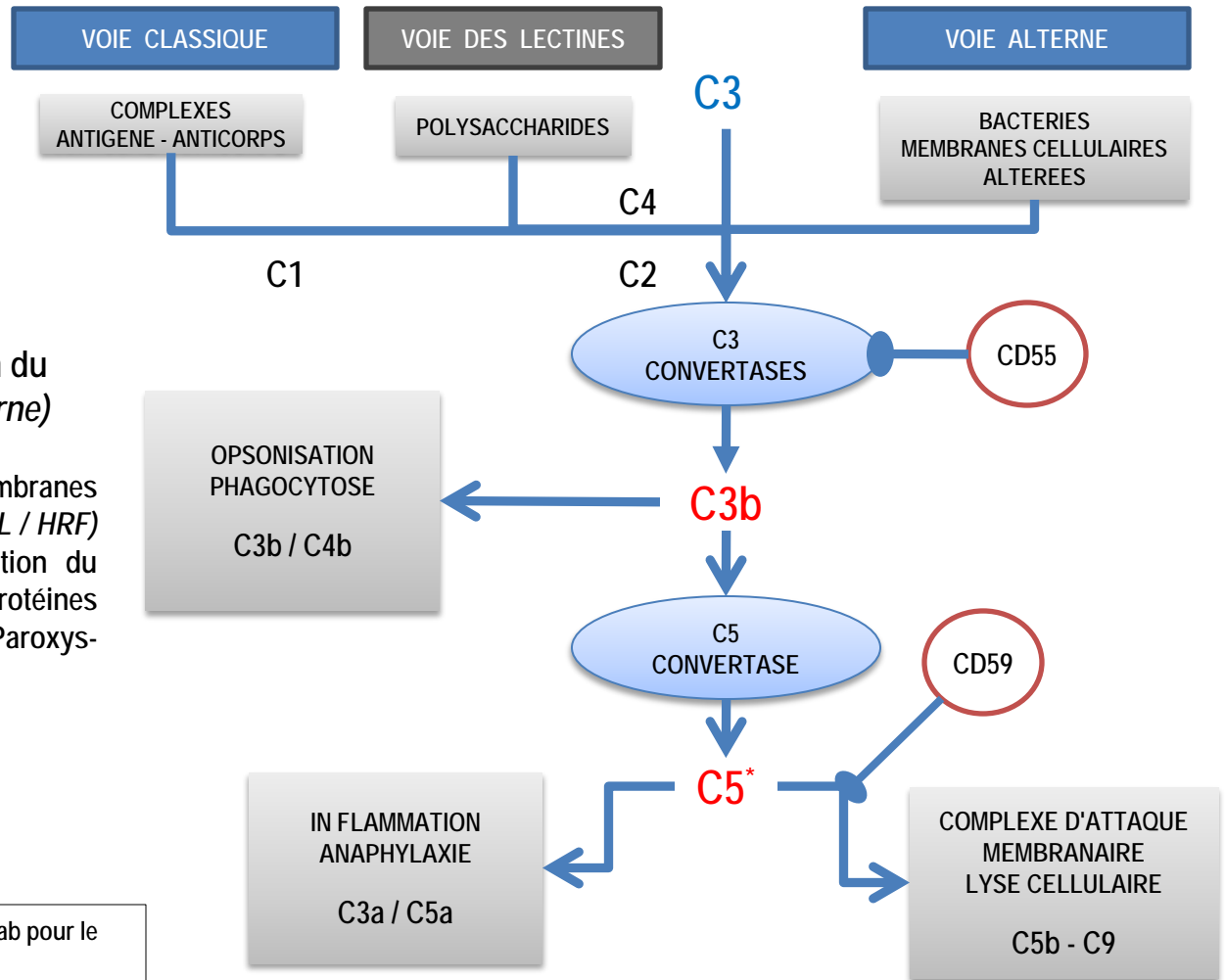
Relations avec l'*anémie aplastique*

¹ 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 and 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*)¹

Test au sucrose¹

TRAITEMENT

Transfusions

Eculizumab (anticorps monoclonal anti-C5)

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

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

¹ 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

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

HEMOGLOBINE C

β_6 Glu \rightarrow Lys
Afrique
Anémie microcytaire avec cellules cibles

HEMOGLOBINES INSTABLES

Hb Zurich (β_{63} His \rightarrow Arg)
Hémolyse avec *corps de Heinz* après prise de médicaments oxydants (*sulfamidés*)

HEMOGLOBINES M

Cyanose par méthémoglobinémie

HEMOGLOBINES AVEC AFFINITE AUGMENTEE OU DIMINUEE POUR L'OXYGENE

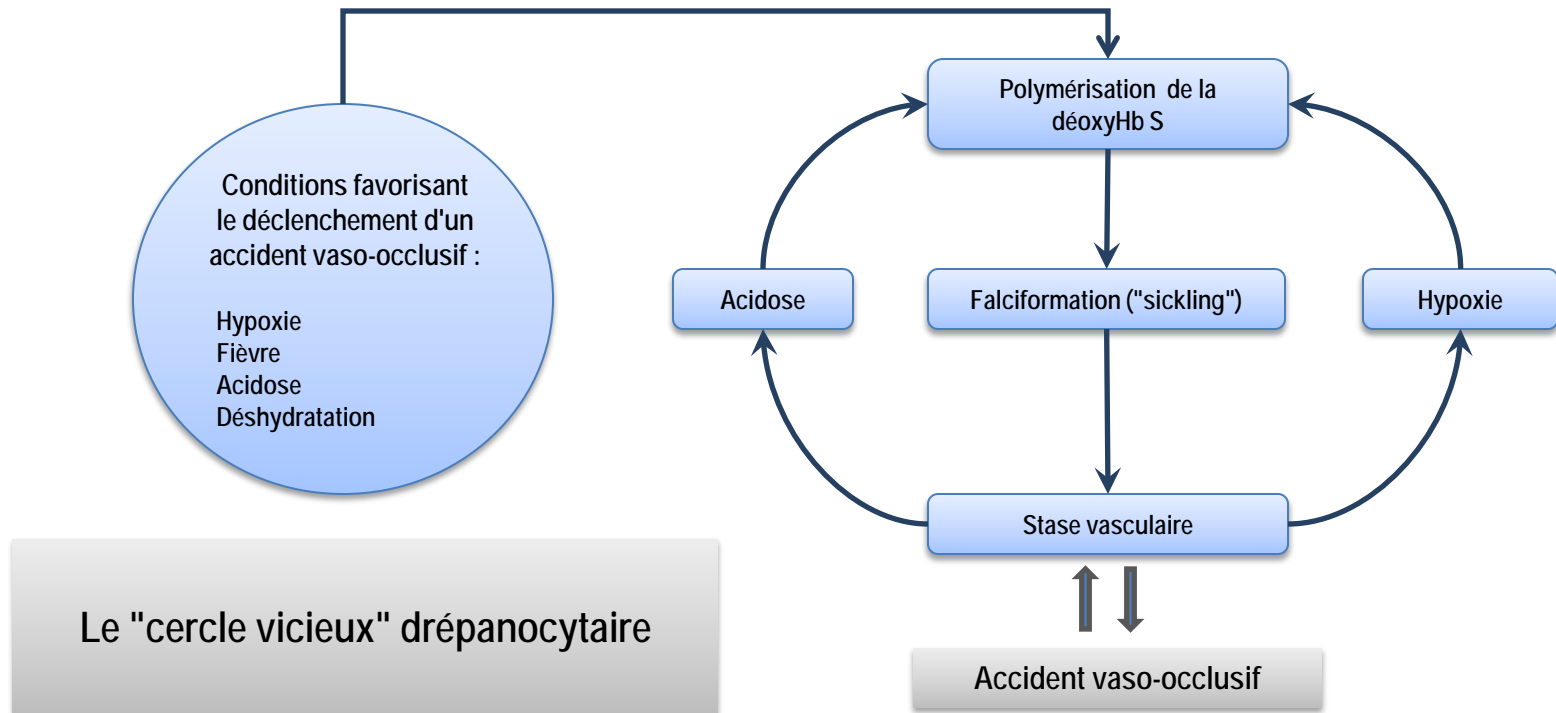
DREPANOCYTOSE

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



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⁺ : 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 ± 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

Greffe 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

ANTIMALARIQUES :

Pamaquine, pentaquine, primaquine, quinine

SULFAMIDES :

Sulfacétamide, sulfaméthoxazole, sulfanilamide, sulfapyridine, sulfoxone, thiazosulfone, etc.

ANTIBIOTIQUES ET AGENTS BACTERIOSTATIQUES :

Acide para-aminosalicylique, acide nalidixique, nitrofurantoïne, chloramphénicol, etc.

ANTIPARASITAIRES :

Niridazole

ANTALGIQUES :

Acétanilide, amidopyrine, paracétamol, phénacétine, etc.

AUTRES:

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 (TTP¹) (*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 (HUS²)

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

Clinique : Atteinte rénale prépondérante
Gastroentérite avec diarrhées sanglantes (D⁺ HUS)

Traitement : Dialyse

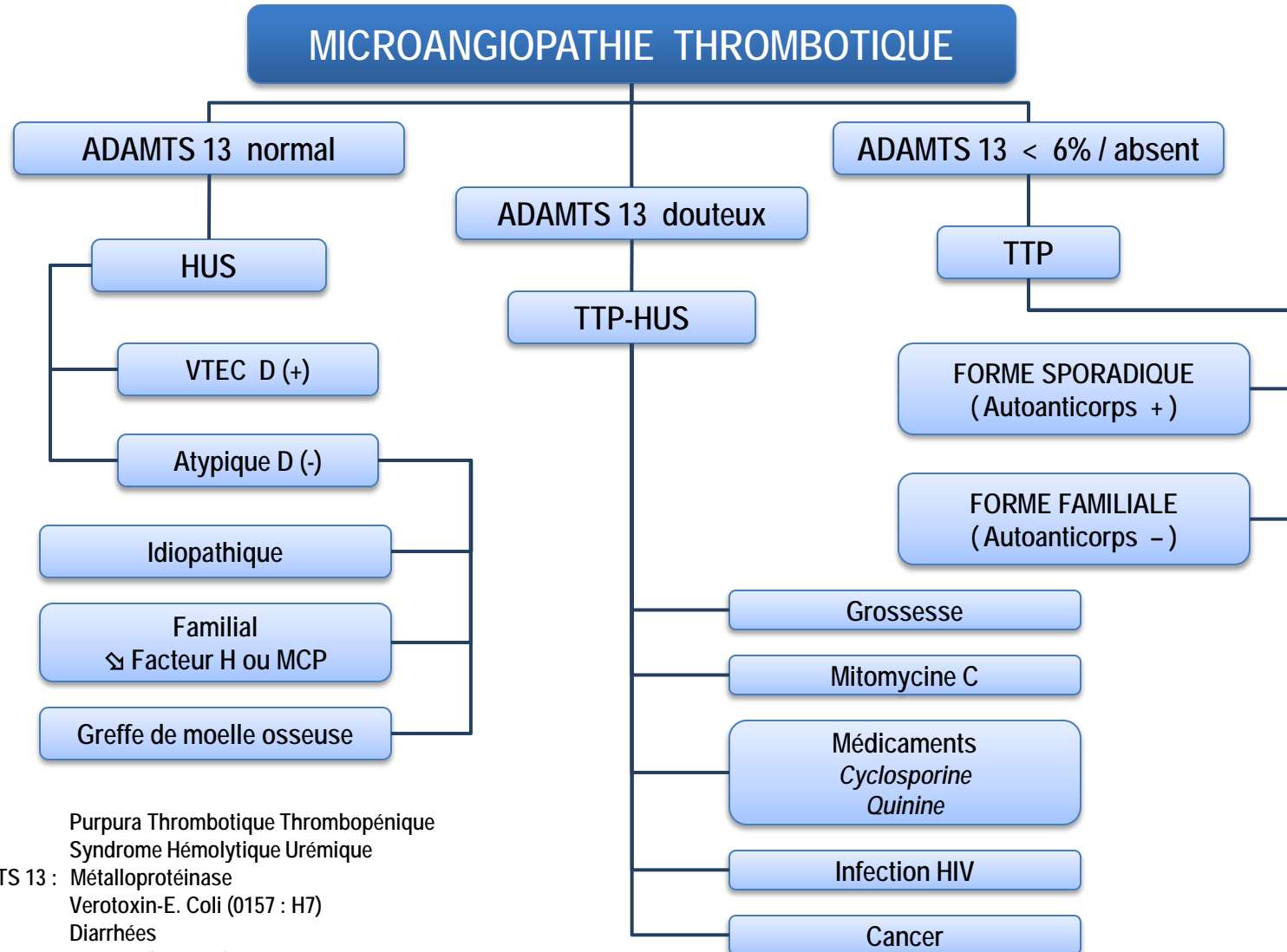
* Diarrhées

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

¹ TTP : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

² HUS : Hemolytic Uremic Sndrome

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

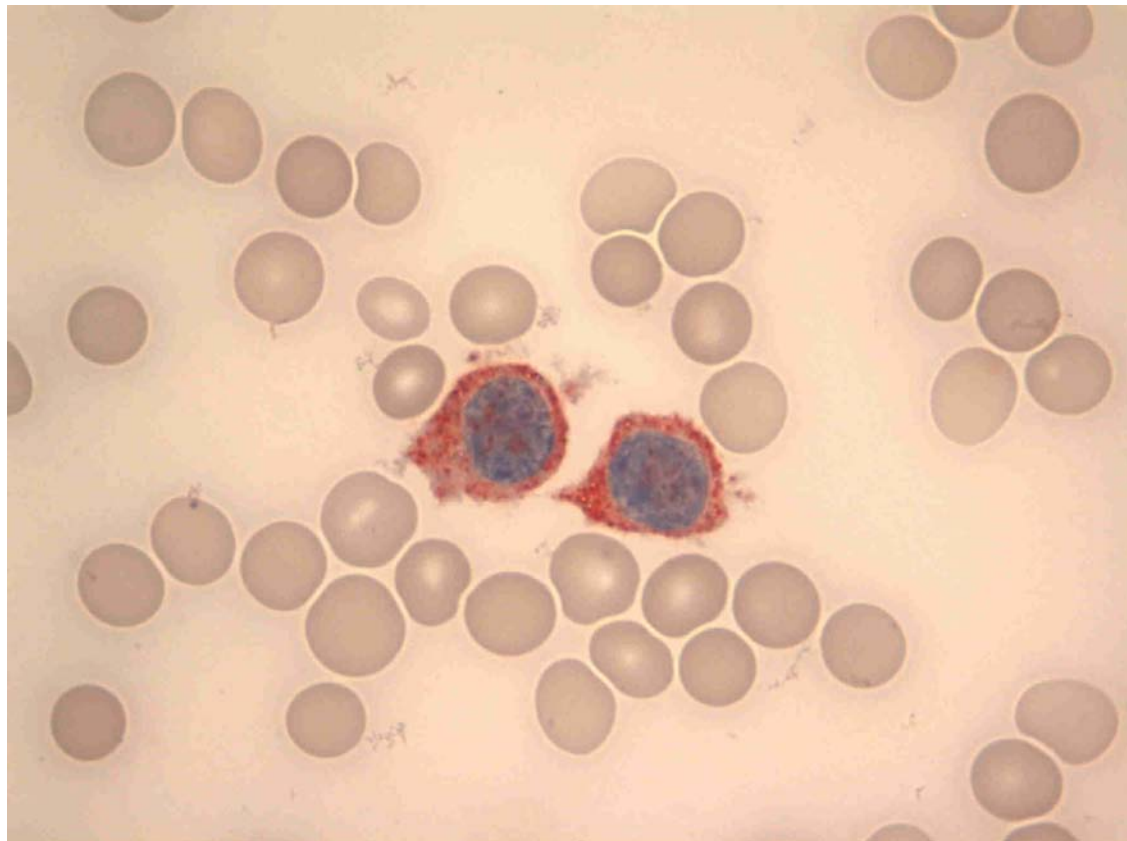


TTP : Purpura Thrombotique Thrombopénique
 HUS : Syndrome Hémolytique Urémique
 ADAMTS 13 : Métalloprotéinase
 VTEC : Verotoxin-E. Coli (0157 : H7)
 D : Diarrhées
 H : Facteur du complément
 MCP : Membrane Cofactor Protein

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

Deuxième partie

PATHOLOGIE LEUCOCYTAIRE



REPARTITION LEUCOCYTAIRE

	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, 2010

Déviation à gauche :

Neutrophiles non segmentés (NNS)

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

> 25% si leucocytes ≤ 4 G / L

Bien différencier les valeurs relatives des valeurs absolues :

ex. : leucémie lymphoïde chronique

Leucocytes : 100 G / L

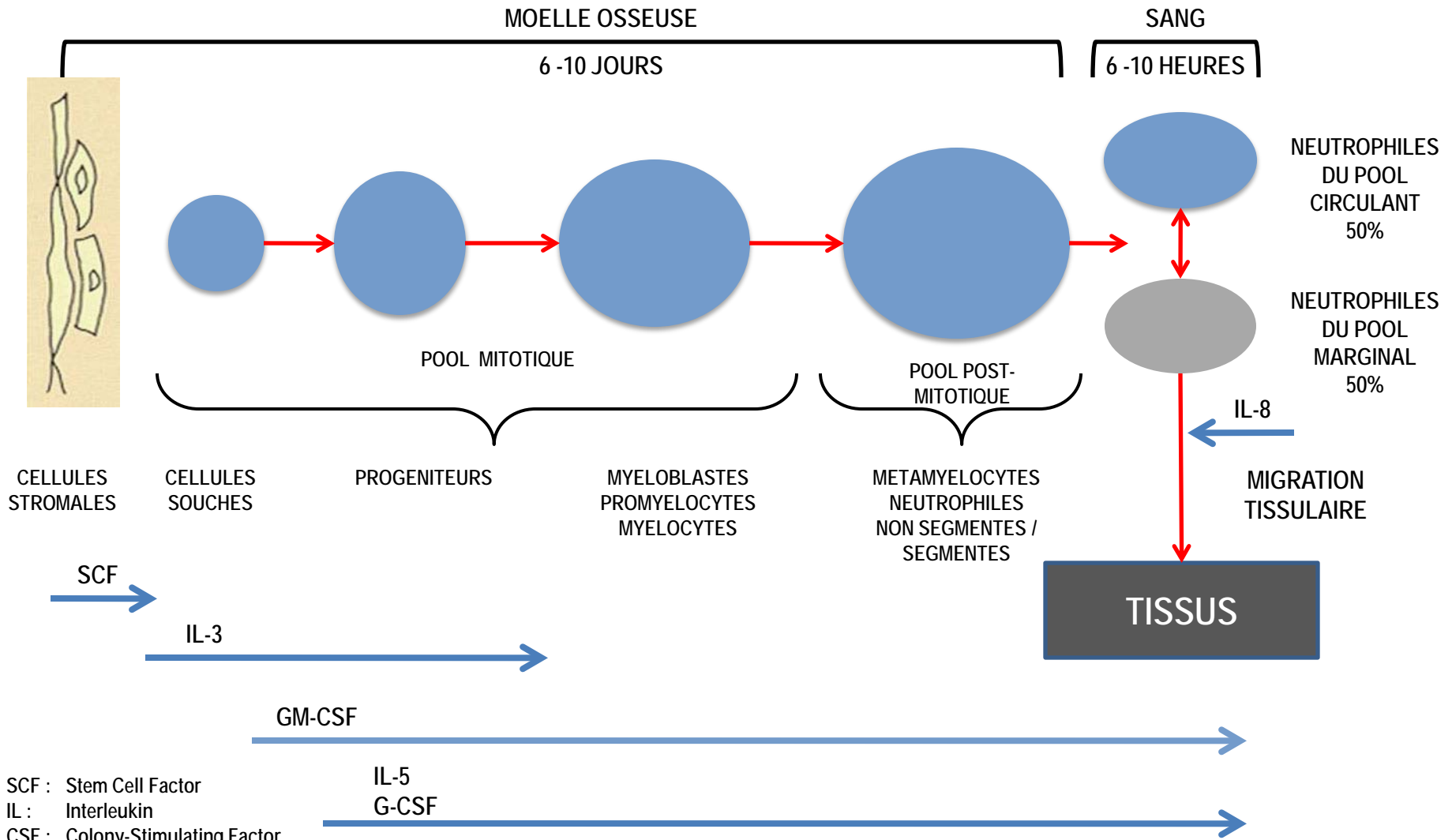
Neutrophiles : 2%

Lymphocytes : 98%

→ Neutropénie relative mais pas absolue

→ Lymphocytose relative et absolue

CINETIQUE DE LA GRANULOPOIEESE



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

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

PHYSIOLOGIQUE, GENELEMENT MODEREE

Nouveau-né
Exercice violent
Menstruation
Grossesse

PATHOLOGIQUE

Processus inflammatoire

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

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

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

Tabagisme, stress

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

Néoplasie myéloproliférative

SIGNES TOXIQUES DES NEUTROPHILES

Leucocytose (*leucocytes* > 10 G / L)

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

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

Granulations grossières, voire toxiques

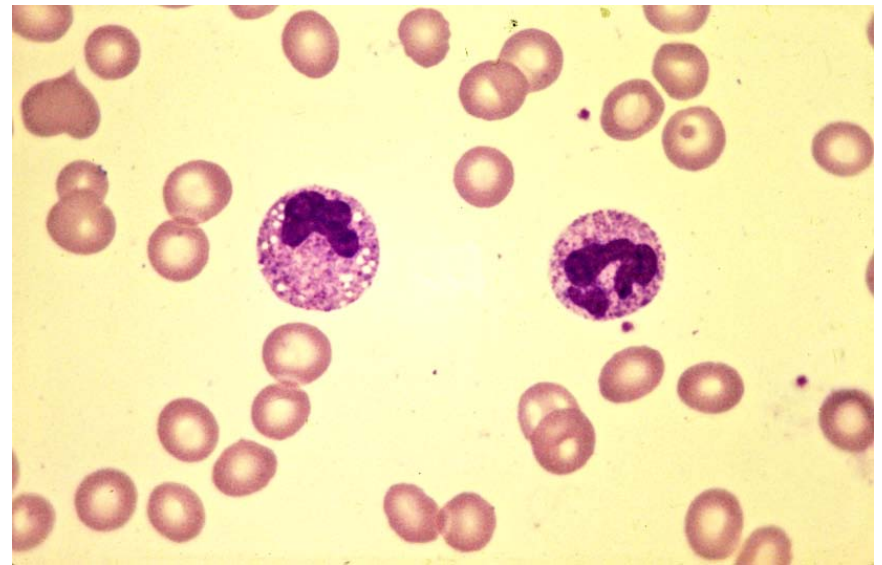
Plages basophiles (corps de Döhle)

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

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

NEUTROPENIE

DEFINITIONS

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

CLASSIFICATION DES NEUTROPENIES ABSOLUES

PSEUDONEUTROPENIE

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

Par séquestration splénique ("pooling") - Hypersplénisme

NEUTROPENIE VRAIE

Par insuffisance de production et / ou excès de destruction

NEUTROPENIE VRAIE

PAR INSUFFISANCE DE PRODUCTION

QUANTITATIVE

Aplasie médullaire

Infiltration médullaire

Fibrose médullaire

Leucémie à grands lymphocytes granulaires T (LGLG-T)

Neutropénie cyclique

Neutropénie chronique ethnique ou idiopathique

QUALITATIVE

Carence en vitamine B₁₂ et / ou en folates

Syndrome myélodysplasique

NEUTROPENIE VRAIE (2)

PAR INSUFFISANCE DE PRODUCTION ET / OU EXCES DE DESTRUCTION

NEUTROPENIE INFECTIEUSE¹

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

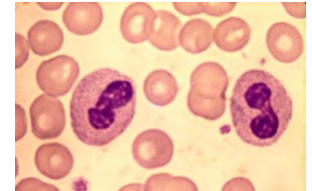
Médicaments : Miansérine (*antidépresseur*), sulfasalazine, phénylbutazone (*anti-inflammatoires*), co-trimoxazole (*anti-infectieux*), métamizole (*analgésique*), carbamazépine (*antiépileptique*), carbimazol (*antithyroïdien*)

¹ Pathogénie immune possible

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES HEREDITAIRES DES NEUTROPHILES

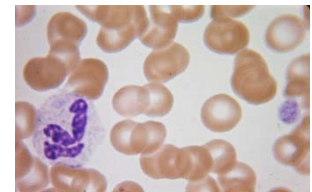
ANOMALIE DE PELGER-HUET

Neutrophiles bilobés (*à ne pas confondre avec une déviation gauche !*)
Hérédité autosomale dominante¹



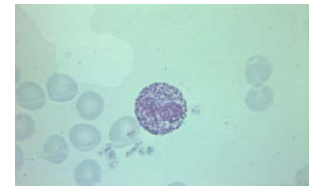
ANOMALIE DE MAY-HEGGLIN

Inclusions cytoplasmiques basophiles (RNA)²
Thrombopénie modérée avec plaquettes géantes
Hérédité autosomale dominante



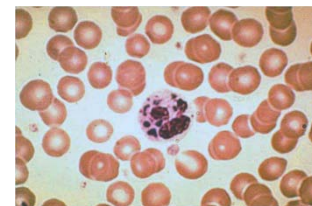
ANOMALIE D'ALDER-REILLY

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



¹ Variété acquise dans les syndromes myélodysplasiques : noyaux pelgeroïdes (pseudo-Pelger)

² 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, NOS¹

¹ 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 (voir néoplasies myéloprolifératives / classification OMS 2008, page 121)

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 γ -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 (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

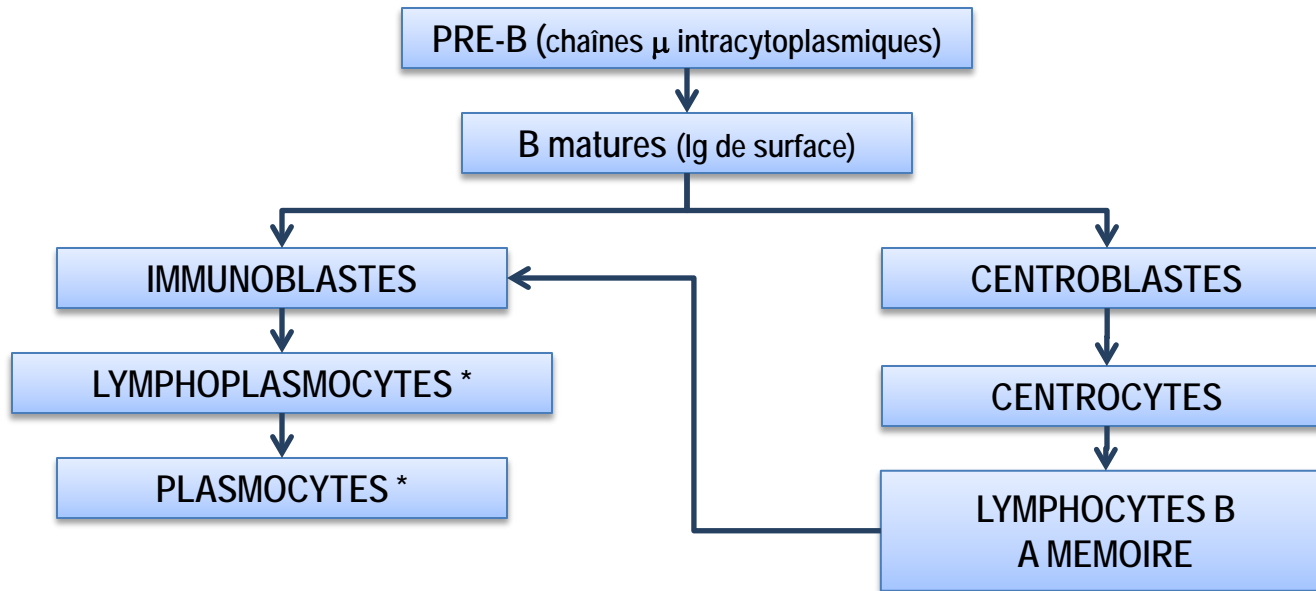
MOELLE OSSEUSE

PRECURSEURS :	CFU-L CD34 +
PRO-B :	CD34 +, TdT +, HLA-DR +
EARLY PRE-B :	Réarrangement des gènes des immunoglobulines (chaînes lourdes, puis chaînes légères) Expression de CD19 et CD20
PRE-B :	Expression de chaînes μ 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

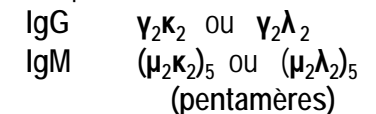


*Sécrétion d'immunoglobulines (Ig) plasmatiques

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
PM (x 1'000) ¹	140	160 ⁵ (400 ⁶)	900	170	190
CS ²	7 S	7 S ⁵ (11 S ⁶)	19 S	6,5 S	8 S
TP ³	Oui	Non	Non	Non	Non
TS ⁴ (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 positive¹ : amplification des thymocytes CD4 + CD8 + présentant une affinité pour les molécules du "soi" des classes I et II du système HLA

ZONE MEDULLAIRE :

Sélection négative¹ : 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*)

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

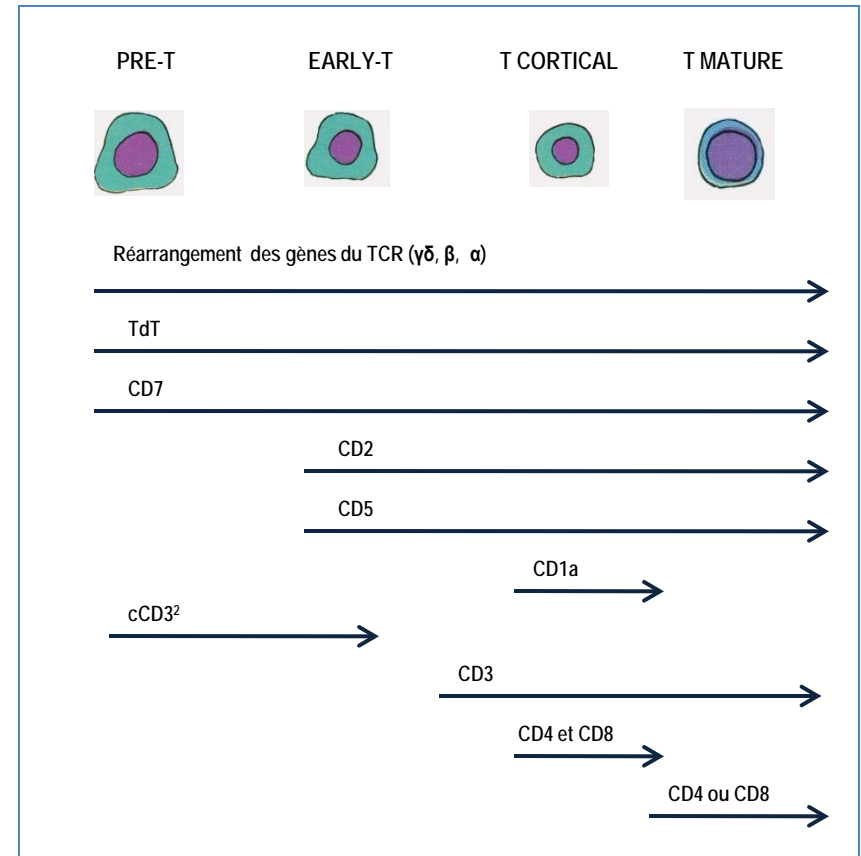
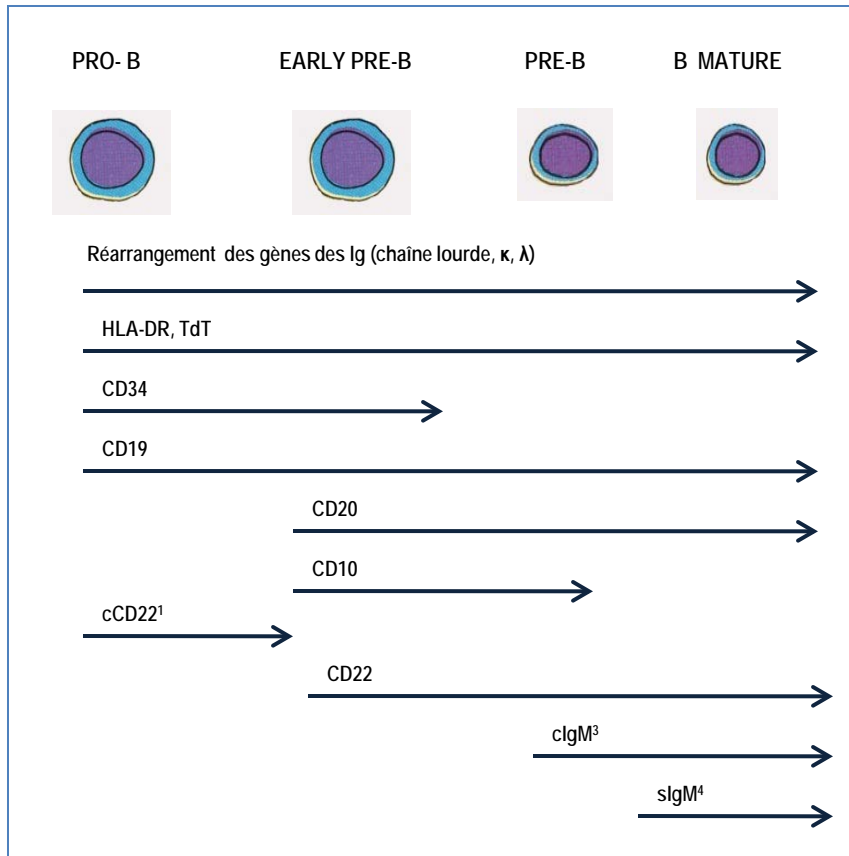
MIGRATION DANS LE SANG ET LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

¹ 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



¹ cCD22 : CD22 intracytoplasmique

² cCD3 : CD3 intracytoplasmique

³ cIgM : IgM intracytoplasmique

⁴ 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

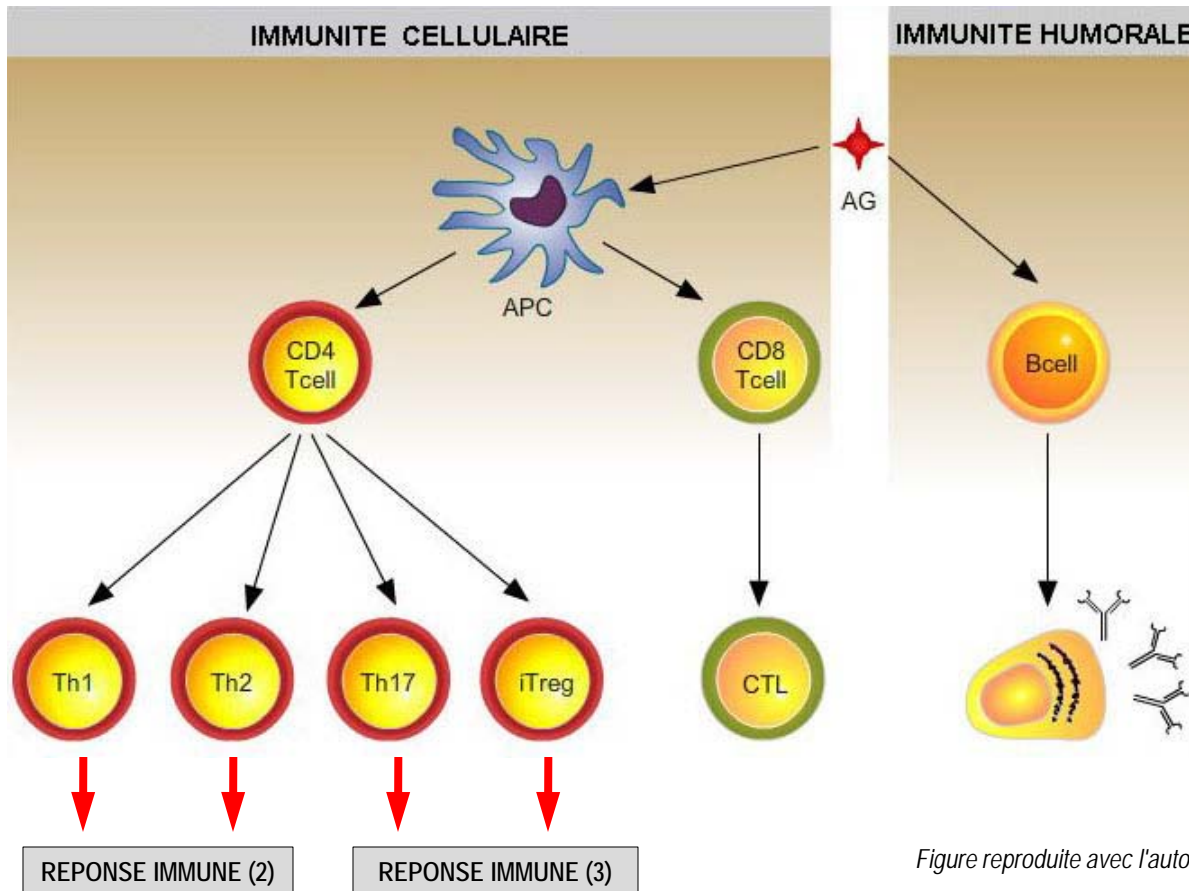
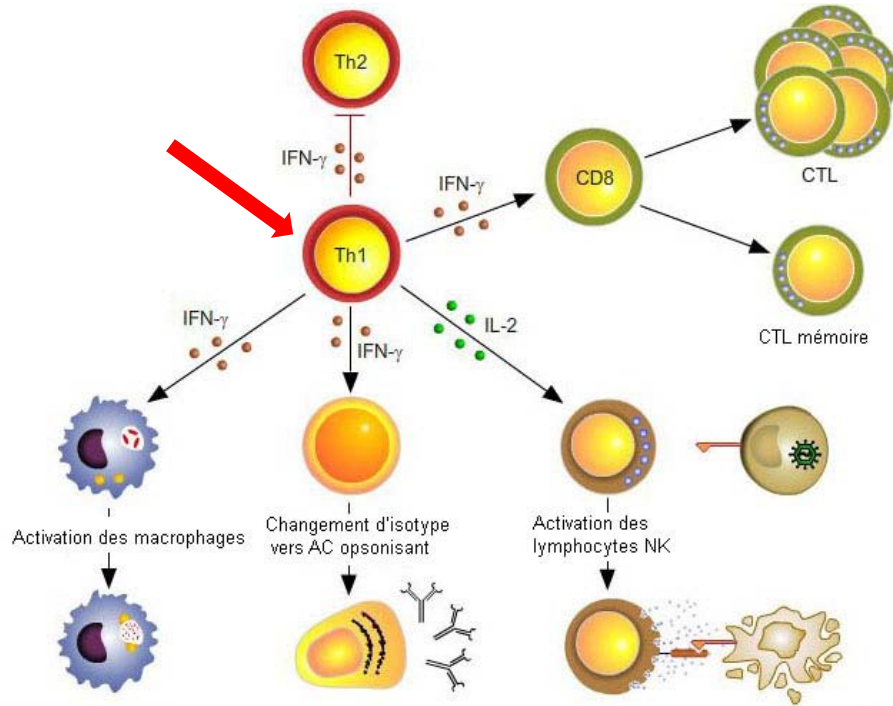


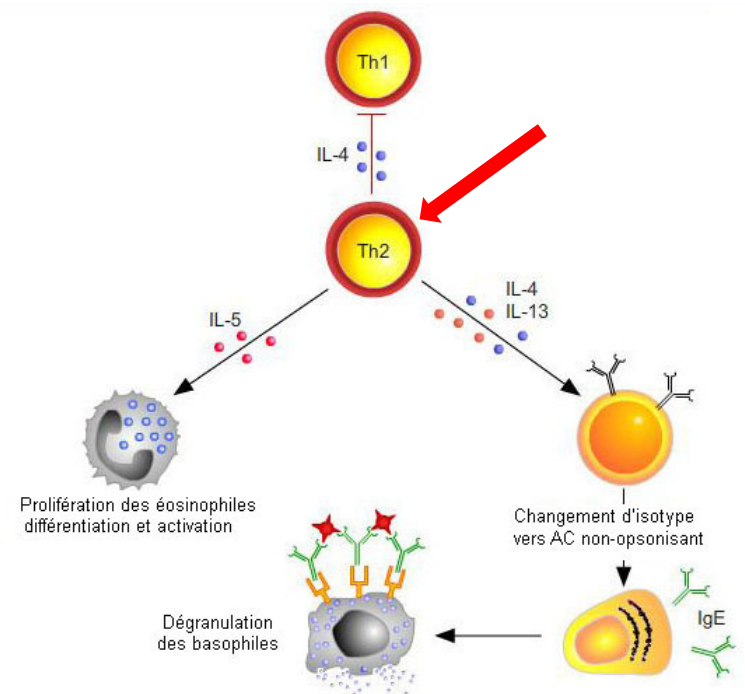
Figure reproduite avec l'autorisation de HSeT

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)



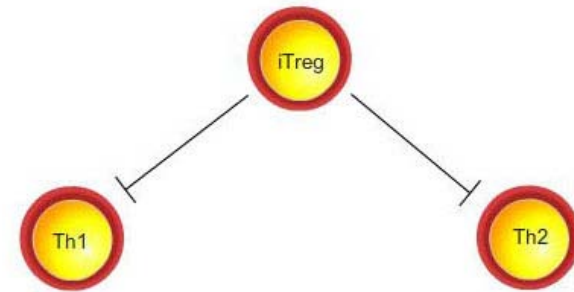
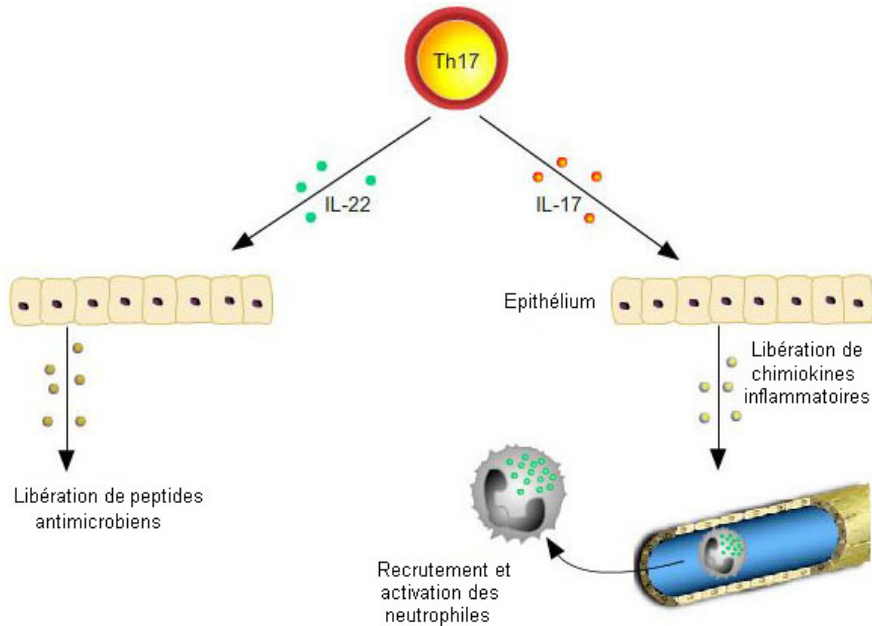
Les cellules **Th 1** sont nécessaires à la défense contre les pathogènes intracellulaires. Ils produisent de l'Interféron- γ (**IFN- γ**) et de l'Interleukine 2 (**IL-2**). IFN- γ active l'action microbicide des macrophages, stimule les cellules B à produire des anticorps intervenant dans l'opsonisation et la phagocytose de particules microbiennes et favorise le développement des lymphocytes T CD8 "mémoires". IL-2 augmente l'activité cytolytique des lymphocytes NK (**CTL NK**)



Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

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

LYMPHOCYTES / REPONSE IMMUNE (3)



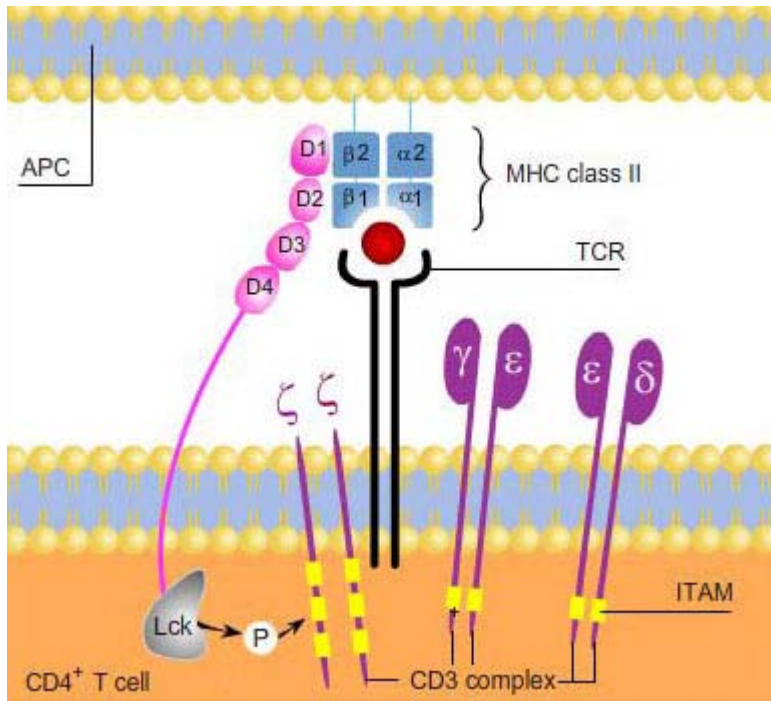
Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

Les lymphocytes Th 17 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 β -défensines dans les cellules épithéliales du tractus digestif et de la peau

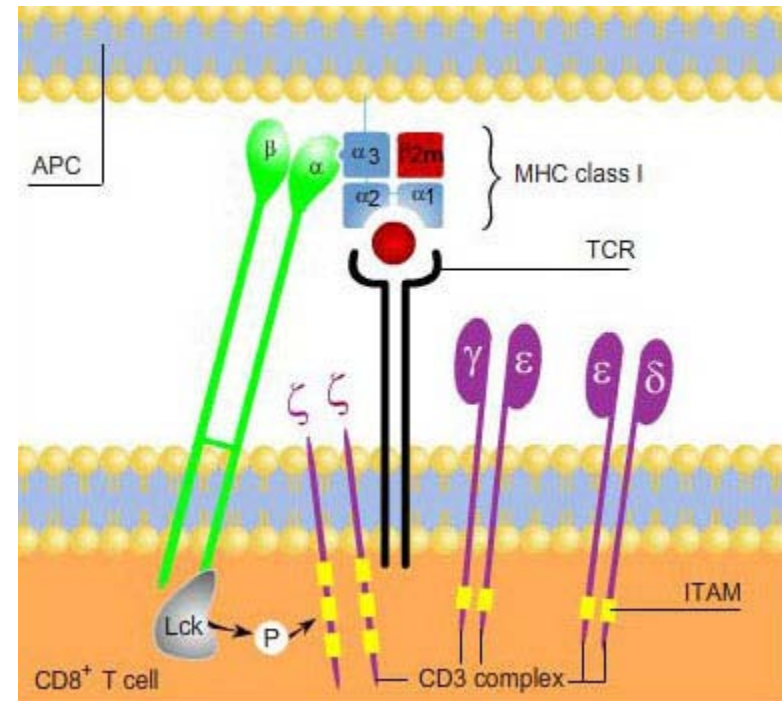
Les cellules T régulatrices induites (*iTreg*) jouent un rôle dans la suppression de la réponse immune des cellules Th 1 et Th 2. Une activité similaire sur les Th 17 n'est pas établie de façon certaine

LYMPHOCYTES / REPOSE IMMUNE (4)

LES CO-RECEPTEURS CD 4 ET CD 8 DES LYMPHOCYTES T



Le co-récepteur CD 4 est un monomère qui agit par l'intermédiaire de ses 2 domaines Ig (D1 et D2) avec le domaine β2 du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II



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

LYMPHOCYTOSE / LYMPHOPENIE

LYMPHOCYTOSE

RELATIVE : > 40%

ABSOLUE : > 4,0 G / L

REACTIONNELLE

Infection : virale

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

Thyréotoxicose

Hyposplénisme

MALIGNE

Néoplasie lymphoïde

LYMPHOPENIE ABSOLUE < 1,5 G / L

ACQUISE

HIV, lymphome de Hodgkin, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, ATG (Globuline anti-lymphocytaire), pathologie autoimmune

CONGENITALE

SCID (Severe Combined Immune Deficiency)

IDIOPATHIQUE

PLASMOCYTOSE / SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

PLASMOCYTOSE

REACTIONNELLE :	Rubéole Autres affections virales
MALIGNE :	Leucémie à plasmocytes Myélome plasmocytaire

SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

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

Etiologie : EBV¹ (*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

¹ 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 (cf. p. 120-161)

NEOPLASIES LYMPHOIDES (cf. p. 162-203)

NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B

NEOPLASIES LYMPHOIDES A PARTIR DE PRECURSEURS DES CELLULES B

Leucémie / lymphome lymphoblastique à cellules B

NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

Leucémie / lymphome lymphocytaire chronique

Leucémie proliférative 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 (DLBCL¹), NOS²

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 +³

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

¹ DLBCL : Diffuse large B-Cell Lymphoma

² NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

³ 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 polylmphocytaire 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 (ALCL¹), ALK² positive

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

¹ ALCL : Anaplastic Large Cell lymphoma

² ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

LYMPHOME DE HODGKIN (voir p. 200-203)

TUMEURS DES TISSUS HEMATOPOIETIQUES

CLASSIFICATION OMS 2008 (3)

MALADIES LYMPHOLIFERATIVES ASSOCIEES A UNE IMMUNODEFICIENCE

Maladies lymphoprolifératives associées à une anomalie immunitaire primaire

Lymphomes associés à une infection HIV

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

 Lésions précoces

 Hyperplasie plasmocytaire

 Mononucléose infectieuse-like PTLD

 PTLD polymorphe

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

 Lymphome de Hodgkin classique type PTLD

Autres maladies lymphoprolifératives associées à des immunodéficiences iatrogènes

NEOPLASIES HISTIOCYTAIRES ET A PARTIR DE CELLULES DENDRITIQUES

Sarcome histiocytaire

Histiocytose à cellules de Langerhans

Sarcome à cellules de Langerhans

Sarcome à cellules dendritiques interdigitées

Sarcome folliculaire à cellules dendritiques

Tumeur fibroblastique à cellules réticulaires

Tumeur à cellules dendritiques indéterminées

Xanthogranulomatose disséminée juvénile

NEOPLASIES MYELOIDES

NEOPLASIES MYELOPROLIFERATIVES (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 ("Related precursor neoplasms") 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, NOS¹
- Mastocytoses
 - Mastocytose cutanée
 - Mastocytose systémique
 - Leucémie à mastocytes
 - Sarcome à mastocytes
 - Mastocytome extracutané
- Néoplasie myéloproliférative, non classable

¹ 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) ¹ ou augmentation du volume globulaire isotopique > 25% de la valeur prédictive
	A2	Présence de <i>JAK2V617F</i> ² ou d'une autre mutation fonctionnelle similaire telle que <i>JAK2</i> exon 12 ³
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

¹ Hémoglobine ou hématocrite > au 99^{ème} 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

² *JAK2V617F* exon 14 : 95-97%

³ *JAK2* exon 12 : environ 3%

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*, 4th ed. 2008; IARC, Lyon.

POLYCYTHEMIA VERA (2)

COMPLICATIONS

Thromboemboliques

Hémorragiques

Evolution en myélofibrose (phase post-polycythémique), env. 10% (voir page 132)

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

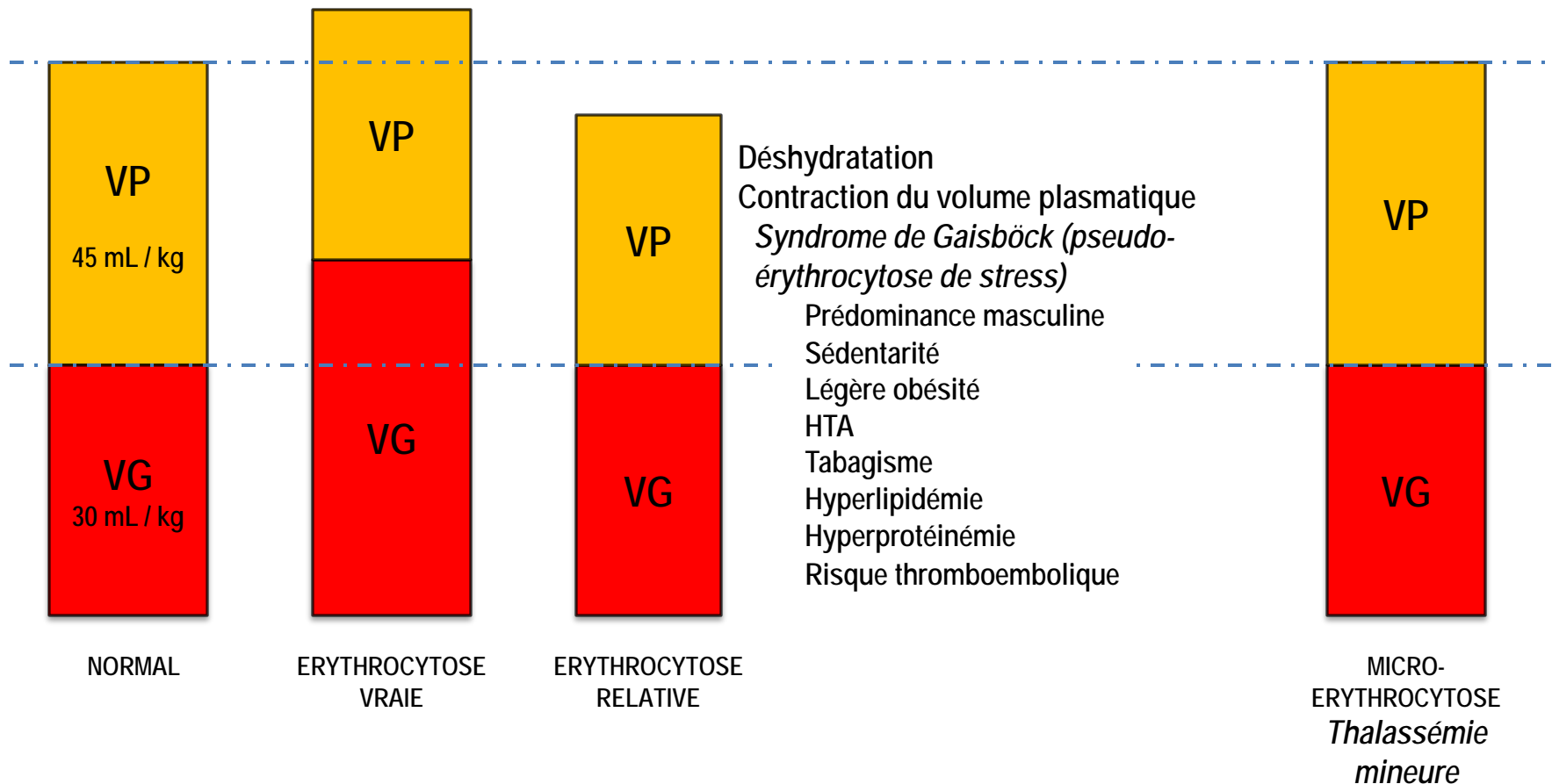
Hydroxyurée, Pipobroman, α -Interféron, α -Interféron pégylé

Aspirine

³²P : âge > 70 ans (augmentation du risque de transformation leucémique !)

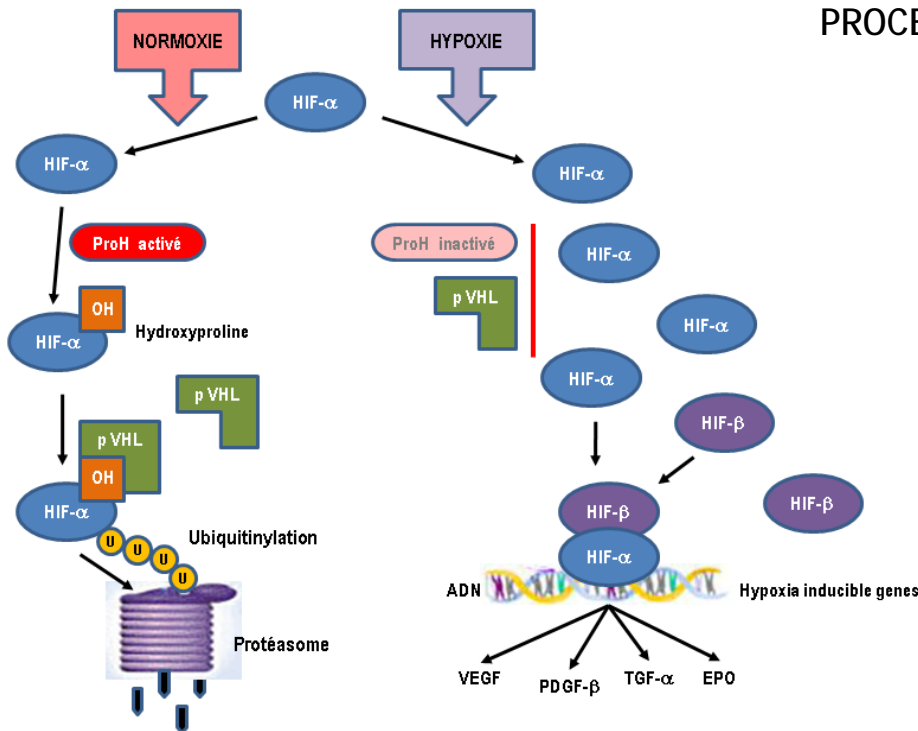
En investigation : inhibiteurs de tyrosine-kinase \pm spécifiques de JAK2

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 \Downarrow
	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 ₂	EPO \Uparrow ou normale
	Acquise	Sécrétion appropriée ou anormale d'EPO	



PROCESSUS DE DETECTION DE L'OXYGENATION TISSULAIRE

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

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

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

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

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE ERYTHROCYTOSE VRAIE (2)

ERYTHROCYTOSE PRIMAIRE

CONGENITALE

Mutation du récepteur de l'EPO¹

ACQUISE

Polycythemia Vera

ERYTHROCYTOSE SECONDAIRE

CONGENITALE

Mutations du gène VHL² (*Erythrocytose de Chuvash*)

Mutations de PHD2³

Mutations de HIF-2 α ⁴

Hémoglobines hyperaffines pour O₂

Déficit en 2,3-diphosphoglycérémotase

ACQUISE

Production appropriée d'EPO¹

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'EPO¹

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

Médicaments : androgènes

Apport exogène d'EPO¹

*A visée thérapeutique
Illicite (dopage !)*

ERYTHROCYTOSE IDIOPATHIQUE

¹ EPO : Erythropoïétine

² VHL : Von Hippel-Lindau (mutations récessives)

³ PHD2 : Prolyl Hydroxylase Domain (mutations dominantes)

⁴ 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)

SCORE PRONOSTIQUE DE SOKAL

Tient compte de l'âge, de la taille de la rate, de la numération plaquettaire et du % de blastes dans le sang périphérique (*calcul du score à l'adresse : <http://www.roc.se/sokal.asp>*)

CYTOGENETIQUE

Chromosome Philadelphie (Ph) = t(9;22)(q34;q11.2) : 90-95% des cas
Réarrangement *BCR-ABL 1* : 100% des cas

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC) (2)

EVOLUTION EN 3 PHASES

CHRONIQUE	4-5 ans
ACCELERATION ¹	< 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)

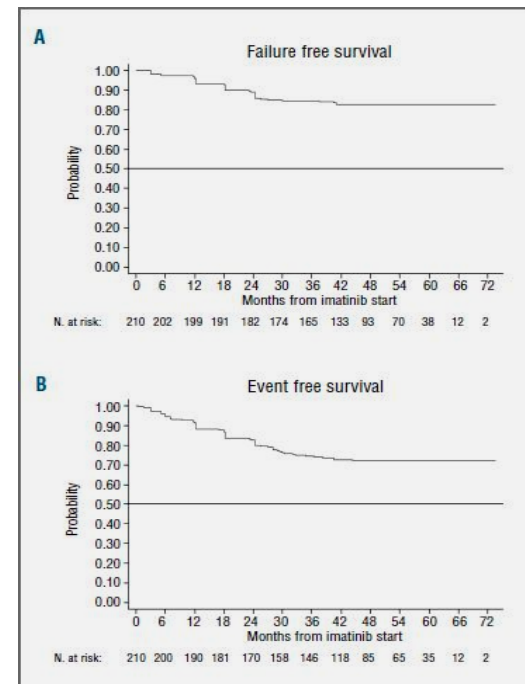
TRANSFORMATION

Blastes :	≥ 20% (sang et / ou moelle osseuse)
Prolifération blastique extramédullaire	

¹ 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)

- ↗ prolifération et induction de l'apoptose des lignées *BCR-ABL 1 +*
- Possible résistance aux inhibiteurs lors de certaines mutations

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

Mutation	Imatinib (Glivec®)	Dasatinib (Sprycel®)	Nilotinib (Tasigna®)
T315I	—	—	—
Y253H	—	+	—
F317L	±	±	+

Hydroxyurée (HU)

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

Greffe allogénique de cellules souches ou de moelle osseuse : seul traitement curatif à ce jour (lors de résistance aux inhibiteurs de la TK, en phase d'accélération ou de transformation)

En investigation : inhibiteurs de la farnésyl transférase, Décitabine, Cladribine, Isotrétinoïde, Homoharringtonine, oligonucléotides antisens, 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 GVL¹)
- > 60 ans : Imatinib, α-Interféron (+ Cytarabine), Hydroxyurée

¹ 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 ≥ 450 G / L ¹
2	A la biopsie osseuse, prolifération essentiellement de la lignée mégacaryocytaire avec présence d'éléments mûrs, de grande taille Absence d'augmentation significative ou d'anomalies de maturation de l'érythropoïèse ou de la granulopoïèse
3	Exclusion de : PV ² , myélofibrose primaire ³ , LMC ⁴ <i>BCR-ABL1</i> +, syndrome myélodysplasique ⁵ ou autre néoplasie myéloïde
4	Mutation <i>JAK2V617F</i> ⁷ présente ou autre marqueur de clonalité ⁸ En absence de la mutation <i>JAK2V617F</i> , exclusion d'une thrombocytose réactionnelle ⁶

LE DIAGNOSTIC REQUIERT LES 4 CRITERES

¹ Pendant toute la durée de la démarche diagnostique

² 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

³ 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*)

⁴ Absence de *BCR-ABL 1*

⁵ Absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse

⁶ Exclusion d'une thrombocytose secondaire (v. page 133)
(*La présence d'une thrombocytose secondaire n'exclut pas le diagnostic de thrombocytémie essentielle si les 3 premiers critères sont réunis*)

⁷ Environ 50% des cas

⁸ Par exemple, *MPLW515L*, *W515K* : 1-4%

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, 4th ed. 2008; IARC, Lyon.

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (2)

EVOLUTION POSSIBLE

Polycythemia Vera
Myélofibrose (v. page suivante)
Leucémie aiguë (3-10%)

TRAITEMENT

Hydroxyurée
Pipobroman
 α -Interféron, α -Interféron pégylé
Anagrélide (favoriserait l'évolution en myélofibrose)
Aspirine (antiagrégation plaquettaire)

MEDIANE DE SURVIE

En fonction des facteurs de risque¹

<i>Age \geq 60 ans et leucocytes \geq 15 G / L :</i>	<i>10 ans</i>
<i>Age \geq 60 ans ou leucocytes \geq 15 G / L :</i>	<i>17 ans</i>
<i>Age < 60 ans et leucocytes < 15 G / L :</i>	<i>25 ans</i>

¹ 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 (selon une échelle de 0-3). Voir page 135
CRITERES ADDITIONNELS (2 requis)	1	MF post-PV : Anémie ¹ ou diminution de l'Hb soit par phlébotomies seules, soit par traitement cytoréducteur pour la polyglobulie MF post-TE : Anémie ¹ ou diminution de l'hémoglobine ≥ 20 g / L par rapport à la valeur initiale
	2	Erythroblastomyélémie
	3	Augmentation de la taille de la rate > 5 cm à la palpation (distance à partir du gril costal gauche) 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 ($> 37,5^{\circ}\text{C}$)

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

¹ 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 (*cf pages 121-136*)

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

Syndrome myélodysplasique (*cf pages 138-146*)

Syndrome 5q-

THROMBOCYTOSE SECONDAIRE

Carence en fer

Splénectomie, asplénie¹

Acte chirurgical

Infection, inflammation

Maladie autoimmune

Cancer métastatique

Néoplasie lymphoïde

Phase aiguë (ou de régénération) d'une hémorragie aiguë ou d'une hémolyse

¹ Présence de corps de Howell-Jolly dans les érythrocytes

MYELOFIBROSE PRIMAIRE

DIAGNOSTIC

CRITERES MAJEURS	1	Prolifération de mégacaryocytes atypiques ¹ avec une fibrose réticulinique ou collagène ou : En absence de fibrose réticulinique significative, altérations des mégacaryocytes + hypercellularité médullaire avec hyperplasie granuleuse et souvent érythropoïèse diminuée (<i>maladie en phase cellulaire préfibrotique</i>)
	2	Exclusion de : PV ² , LMC ³ <i>BCR-ABL1</i> +, syndrome myélodysplasique ⁴ ou autre néoplasie myéloïde
	3	Présence de la mutation <i>JAK2V617F</i> ⁷ ou d'un autre marqueur clonal (par ex. <i>MPLW515K/L</i> ⁸) ou : En absence de marqueur de clonalité, exclusion d'une fibrose de la moelle osseuse ou d'altérations secondaires à une infection, une maladie auto-immune ou un autre processus inflammatoire chronique, à une leucémie à tricholeucocytes ou autre néoplasie lymphoïde, à un cancer métastatique ou encore à une myélopathie ⁵ (chronique) toxique
CRITERES MINEURS	1	Erythroblastomyélémie
	2	Augmentation des LDH sériques
	3	Anémie ⁶
	4	Splénomégalie ⁶

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

² 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

³ Absence de *BCR-ABL1*

⁴ Absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse

⁵ 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

⁶ De degré variable : "borderline" ou marqué

DIAGNOSTIC : LES 3 CRITERES MAJEURS + 2 MINEURS

⁷ Environ 50% des cas

⁸ < 5% des cas

MYELOFIBROSE PRIMAIRE (2)

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

SCORE SEMIQUANTITATIF DE LA MYELOFIBROSE (MF)

MF - 0	Réticuline disposée de manière linéaire, sans intersections ("cross-overs"), 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

COMPLICATIONS :

- Infarctus splénique
- Infection (neutropénie)
- Hémorragie (thrombopénie et altérations des fonctions plaquettaires)
- Leucémie aiguë (5-30%)

PRONOSTIC :

IPSS (International Prognostic Score System) : facteurs défavorables (âge > 65 ans, Hb < 100 g / L, leucocytes > 25 G / L, blastes en périphérie ≥ 1%)
Survie moyenne : 2-15 ans (dépend du stade clinique et des facteurs de risque)

TRAITEMENT :

- Abstention ("*wait and watch*")
- Hydroxyurée
- Support transfusionnel
- Radiothérapie splénique sectorielle
- Splénectomie
- Greffe de moelle allogénique avec conditionnement non myéloablatif
- En investigation* : α -Interféron pégylé; Thalidomide (\pm Prednisone), Lenalidomide (\pm Prednisone), Pomalidomide (immunomodulateurs); Etanercept (inhibiteur du TNF- α)

LEUCEMIE CHRONIQUE A NEUTROPHILES

1	Sang périphérique : Leucos ≥ 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, NOS¹

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-PDGFRB</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 clonale ou moléculaire génétique, 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 (voir page 101)

¹NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

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 B₁₂; 4) augmentation de la tryptase sérique; 5) augmentation des mastocytes dans la moelle osseuse

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

NEOPLASIES MYELOIDES AVEC REARRANGEMENT DE *PDGFRB*

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

2 Présence de t(5;12)(q31~q33;p12) ou variante, ou démonstration du gène de fusion *ETV6-PDGFRB* ou d'un réarrangement de *PDGFRB*

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

NEOPLASIES MYELOIDES ET LYMPHOIDES AVEC ANOMALIES DE *FGFR1*

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

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

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD)

CARACTERES GENERAUX

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

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

1-3 cytopénie(s) en périphérie

Classification OMS tenant compte de :

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

La blastose périphérique et médullaire : < 20%

La présence ou non de bâtonnets d'Auer

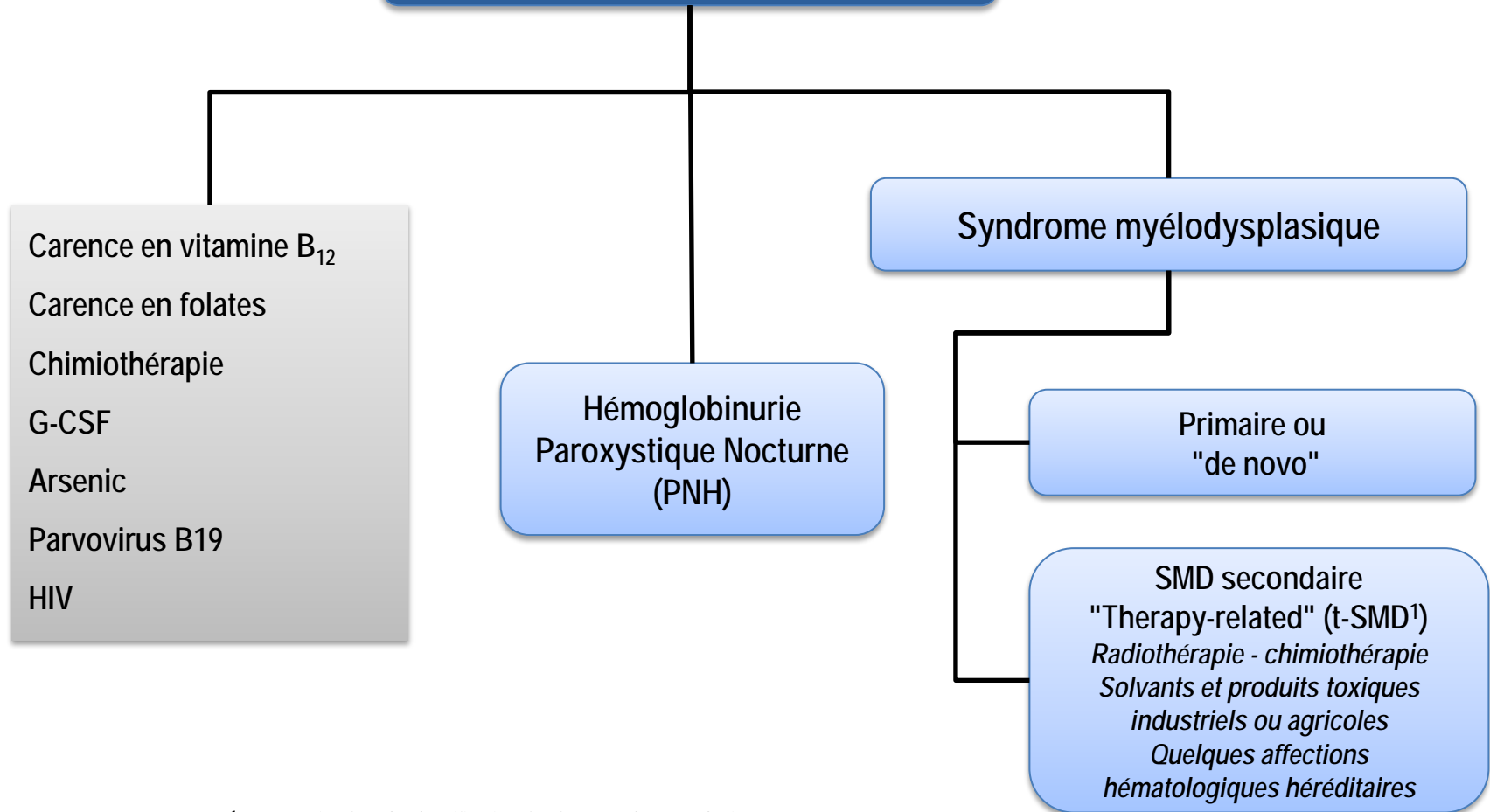
La présence ou non de sidéroblastes en couronne : < 15% ou ≥ 15% (moelle osseuse)

La monocytose périphérique : < 1,0 G / L

Transformation possible en leucémie aiguë

MYELOYDYSPLASIE

MYELOYDYSPLASIE



¹ 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 (fréquente)</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 PAS¹ 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 (granules)</p> <p>Bâtonnets d'Auer</p>	
Dysmégacaryopoïèse (plaquettes)	<p>Plaquettes géantes, souvent hypo- ou agranulaires</p>	<p>Micromégacaryocytes</p> <p>Diminution ou augmentation de l'endomitose</p>

¹ Coloration à l'acide périodique de Schiff

CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

ASPECTS DU SANG PERIPHERIQUE ET DE LA MOELLE OSSEUSE

MALADIE	SANG PERIPHERIQUE	MOELLE OSSEUSE
Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Unilignée (CRDU) : AR, NR, TR ¹	Unicytopénie (rarement bicytopénie) Blastes absents ou rares (< 1%) ²	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%) ² , 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 ± ³ , monocytes < 1 G / L	Dysplasie uni- ou multilignée Blastes 10-19%, bâtonnets d'Auer ± ³
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

¹ AR : Anémie Réfractaire; NR : Neutropénie Réfractaire; TR : Thrombopénie Réfractaire

² 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

³ 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 MYELOYDYSPLASIQUES

SCORES PRONOSTIQUES

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

IPSS (International Prognostic Score System)

Score	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Cytopénies	0 – 1	2 – 3			
Blastes % (<i>moelle</i>)	< 5	5 – 10	–	11 – 19	20 – 30 ¹
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

¹ Ce pourcentage de blastes correspond à une leucémie aiguë selon la classification OMS 2008

<i>Cytopénie :</i>	<i>Hémoglobine</i>	< 100 g / L
	<i>Neutrophiles</i>	< 1,8 G / L
	<i>Plaquettes</i>	< 100 G / L
<i>Caryotype :</i>	<i>Favorable :</i>	<i>Caryotype normal, -Y, del(5q), del(20q)</i>
	<i>Défavorable :</i>	<i>Anomalies du 7, anomalies complexes (≥ 3)</i>
	<i>Intermédiaire :</i>	<i>Autres anomalies</i>

WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System)

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



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

¹ Besoin transfusionnel d'au moins une transfusion d'érythrocytes toutes les 8 semaines sur une période de 4 mois

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES *FACTEURS PRONOSTIQUES DEFAVORABLES*

Age > 60 ans	Augmentation de la β_2 -microglobuline sérique
Etat clinique, présence de comorbidités	Mutations du gène FLT3 ¹
Leucocytes > 20 G / L	Absence de mutation de TET2 ²
Lymphocytes < 1,2 G / L	Monosomie 5 ou del(5q) avec autres anomalies chromosomiques
Anémie sévère	↗ du taux de TNF- α
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 (Abnormal Localization of Immature Precursors) en histologie médullaire

¹ FLT3 : Fms-Like Tyrosine Kinase 3

² 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 AIGUE¹

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 ²	Score 0 :	5,7 ans	WPSS ³	Score 0 :	8,5 ans
	Score 0,5-1,0 :	3,5 ans		Score 1,0 :	6,0 ans
	Score 1,5-2,0 :	1,2 ans		Score 2,0 :	3,5 ans
	Score ≥ 2,5 :	0,4 an		Score 3,0-4,0 :	1,7 ans
				Score 5,0-6,0 :	0,1 an

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

² Estey E.H., Schrier S.L. : *Treatment and Prognosis of the Myelodysplastic Syndromes*; September 2010, UpToDate.

³ Malcovati L. & al. : Time dependant Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in MDS. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503-3510.

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 : Cytarabine, Azacitidine, Décitabine

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- α (Etanercept)

Clofarabine (analogue nucléosidique de l'adénosine)

Trioxyde d'arsenic

Inhibiteurs de l'histone déacétylase (acide valproïque)

inhibiteurs de la farnésyl transférase

Analogues de la thrombopoïétine (Romiplostim)

NEOPLASIES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIVES

CLASSIFICATION

LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE ATYPIQUE *BCR-ABL1* NEG.

LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE JUVENILE

NEOPLASIES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIVES, NON CLASSABLES

Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS) associée à une thrombocytose

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 (voir p. 104)

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 gingivale¹
Atteinte cutanée¹
Atteinte neuroméningée¹
Adénopathies, splénomégalie

AUTRES ATTEINTES

Tubulopathie au lysozyme¹
Néphropathie urique
Troubles électrolytiques (↗ K⁺, ↗ Ca⁺⁺)

¹ En particulier, lors de leucémie aiguë myélomonocytaire, monoblastique ou monocytaire

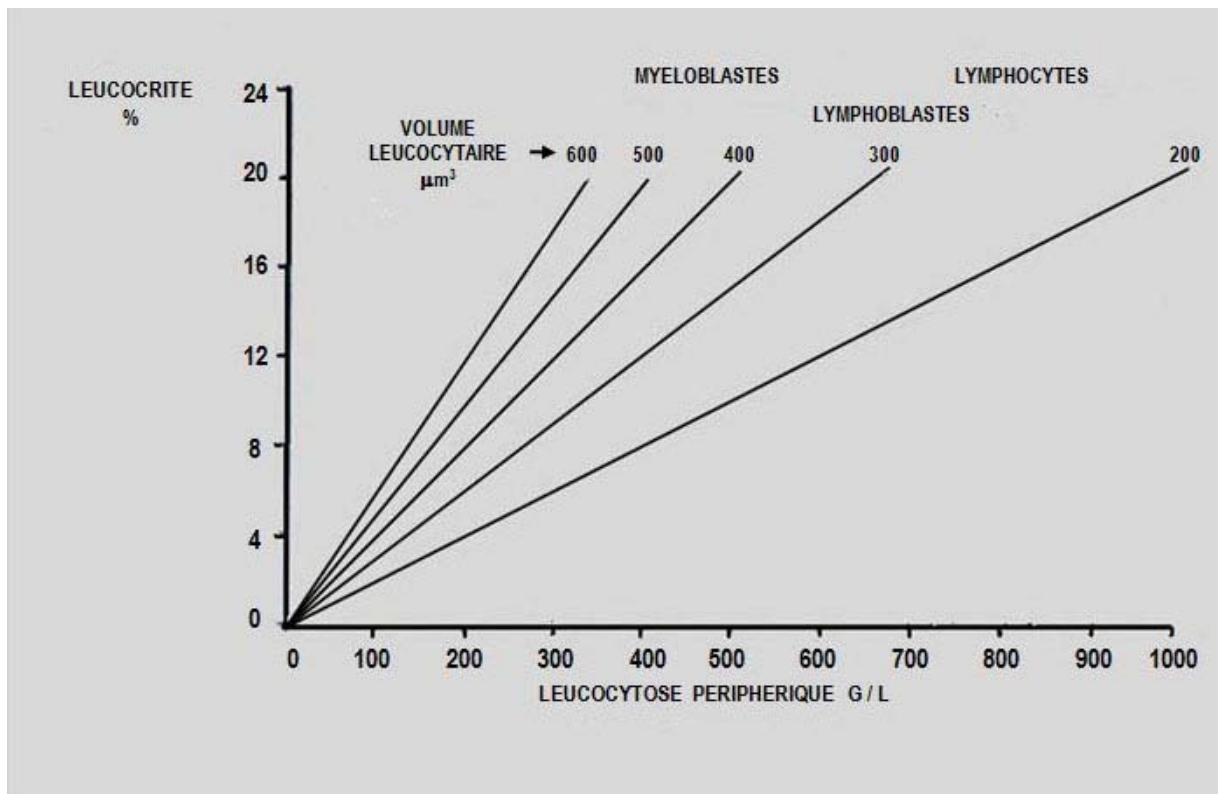
PRESENTATION CLINIQUE DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (2)

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE : CIVD

Principalement leucémie aiguë promyélocytaire avec t(15;17)(q22;q12); *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

$\geq 20\%$ 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" (absence de blastes en périphérie)
3. Leucémie aiguë myéloïde avec numération leucocytaire normale (blastes : 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)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)	<i>CBFB-MYH11</i>	LAM myélomonocytaire avec éosinophiles anormaux dans la moelle osseuse
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML-RARA</i>	LAM promyélocytaire et variante microgranulaire
t(9;11) p22;q23)	<i>MLLT3-MLL</i>	LAM habituellement avec différenciation monocytaire
t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214</i>	LAM avec souvent basophilie, dysplasie multilignée ± monocytose
inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2)	<i>RPN1-EVI1</i>	LAM avec souvent plaquettes en nombre normal ou ↗ dans le sang périphérique; ↗ de mégacaryocytes atypiques dans la moelle osseuse; dysplasie multilignée
t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15-MKL1</i>	LAM avec présentation dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse identique à la LAM mégacaryoblastique, NOS ¹ , voir p. 155

LAM avec modifications moléculaires génétiques : mutations / surexpression de gènes. Voir "Facteurs pronostiques", p.156

¹ 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

voir pages 154-155

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 CNM¹, P² et NS³ + < 3%, présence de marqueurs myéloïdes : CD13 et / ou CD117, CD33 (60%); marqueur T : CD7 (40%)

Sans maturation :

Blastes $\geq 90\%$ des CNNE⁴, P + et NS + $\geq 3\%$, promyélocytes → neutrophiles $\leq 10\%$ des CNNE, CD13 +, CD33 +, CD117 +, généralement CD15 -, CD65 -

Avec maturation :

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

Avec différenciation myélomonocytaire :

Blastes 20-79% des CNNE. Monoblastes → monocytes $\geq 20\%$ des CNNE et / ou monocytose périphérique ≥ 5 G / L, P +, ANBE⁵ +, DE⁶ +, CD13 +, CD33 +, CD65 +, CD15 + (différenciation monocytaire : CD14 +, CD4 +, CD11b +, CD11c +, CD64 +, CD36 +, CD68 + (PGM1⁷), CD163 +, lysozyme +)

¹ CNM : Cellules Nucléées de la Moelle; ² P : Peroxydase; ³ NS : Noir Soudan; ⁴ CNNE : Cellules Nucléées Non Erythroïdes
⁵ ANBE : α -naphtyl-butyrates estérases; ⁶ DE : double estérases ANBE + CAE (chloroacétate estérases); ⁷ 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 CNNE¹

Monocytaire : Monoblastes $< 80\%$ des CNNE, présence de promonocytes et de monocytes, P² \pm , ANBE³ +, 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, PAS⁴ \pm , glycophorine +) des CNM⁵, $\geq 20\%$ 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 : CD41 + (glycoprotéine IIb/IIIa) et / ou CD61 + (glycoprotéine IIIa), CD42 \pm (glycoprotéine Ib), vW⁶ +. Autres marqueurs : CD13 \pm , CD33 \pm , CD36 +

¹ CNNE: Cellules Nucléées Non Erythroïdes; ² P : Peroxydase; ³ ANBE : α -naphtyl-butyrates estérases; ⁴ PAS : acide périodique de Schiff

⁵ CNM : Cellules Nucléées de la Moelle; ⁶ vW : von Willebrand

FACTEURS PRONOSTIQUES DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM)

		FAVORABLES	DEFAVORABLES
Age		< 50 ans	> 60 ans
Indice de Karnofsky ¹		> 60%	< 60%
Phénotype		CD34 - MDR1 ² 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> ³ , <i>CEBPA</i> ⁴	<i>FLT3</i> -ITD ⁵ , <i>MLL</i> -PTD ⁶ <i>WT1</i> ⁷ , <i>c-KIT</i> (CD117), <i>NPM1</i> + <i>FLT3</i>
	Surexpression	Promoteurs de l'apoptose (bax, ↗ rapport bax / BCL2)	<i>EVI1</i> ⁸ , <i>BAALC</i> ⁹ , Inhibiteurs de l'apoptose (BCL2), <i>ERG</i> ¹⁰ , <i>MN1</i> ¹¹

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

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)

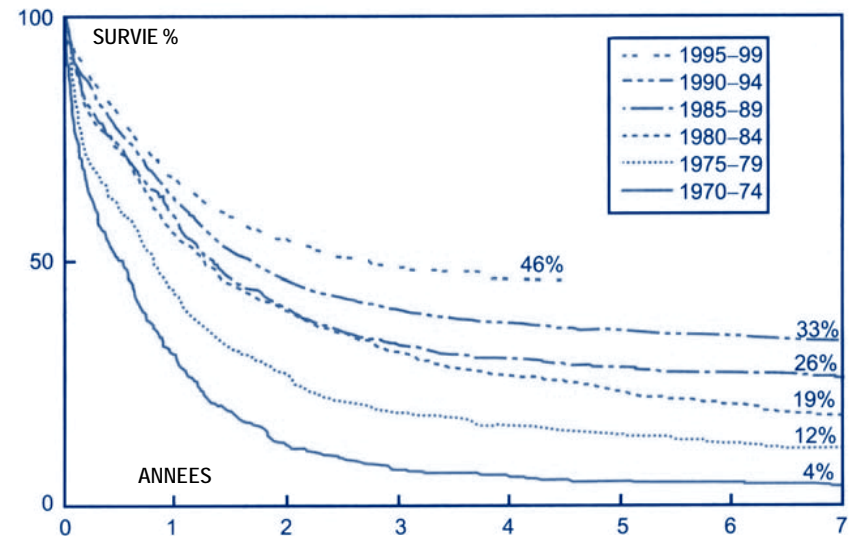
MINI-ALLOGREFFE

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 anamnétique à une chimiothérapie ou à des radiations ionisantes

Antécédents anamnestiques 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 récurrence, greffe allogénique, donneur HLA-identique : 18-59 %

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

Leucémie aiguë promyélocytaire t(15;17)(q22;q12); PML-RARA

TRAITEMENT DES RECHUTES¹

Fludarabine, Decitabine, Clofarabine, inhibiteurs de la farnésyl transférase (Tipifarnib), de MDR1², de BCL2³, de FLT3⁴, de tyrosine kinase (lors de mutation de c-KIT), drogues antiangiogéniques (anti-VEGF : Bevacizumab), anti-CD33 (Gemtuzumab, Lintuzumab), Trioxyde d'arsenic pour la leucémie aiguë promyélocytaire

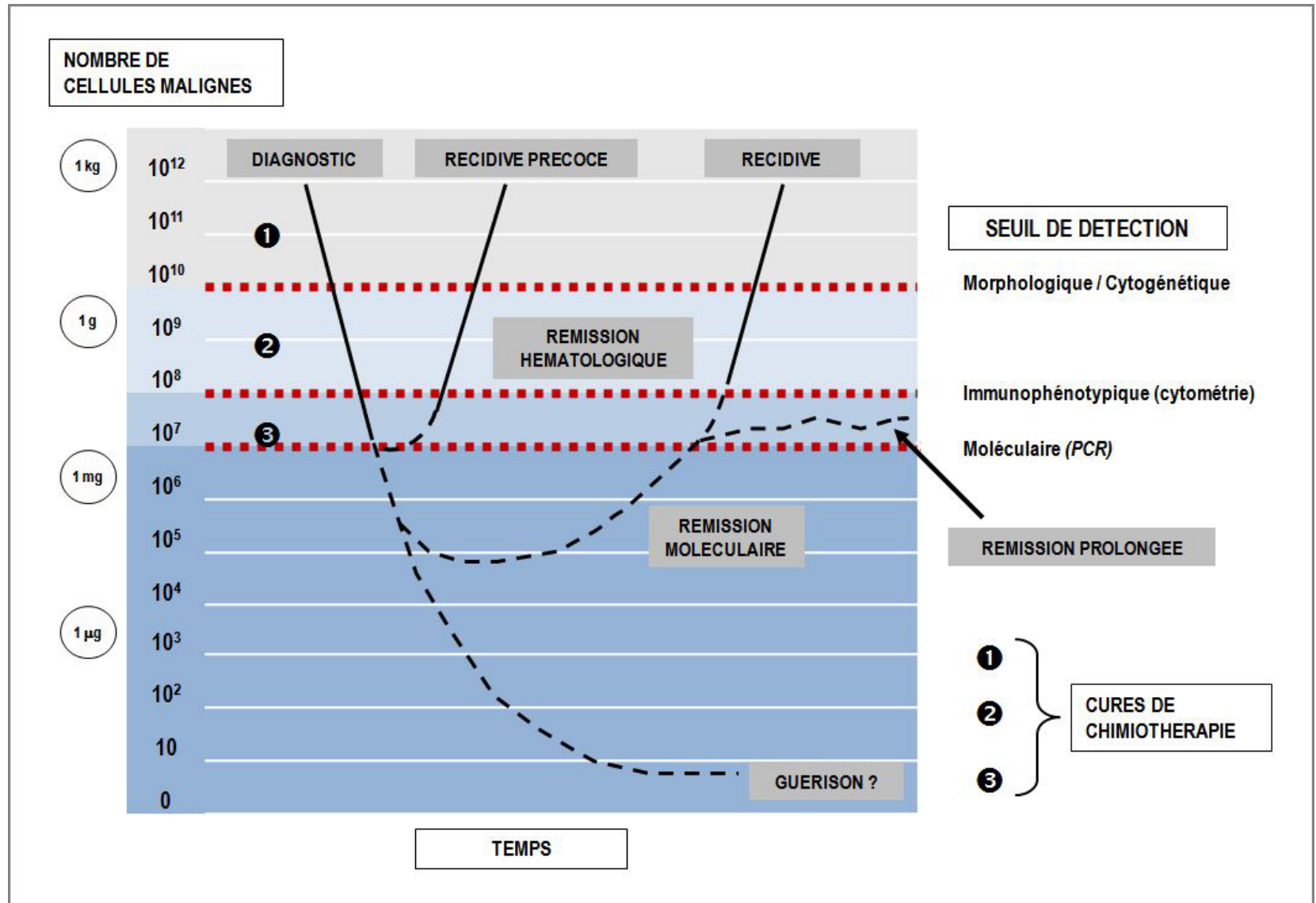
¹ A relever que la plupart des drogues citées (à l'exception du trioxyde d'arsenic) sont encore au stade des essais cliniques

²MDR : Multidrug Resistance

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

⁴FLT3 : Fms-Like Tyrosine Kinase 3 (récepteur de tyrosine-kinase)

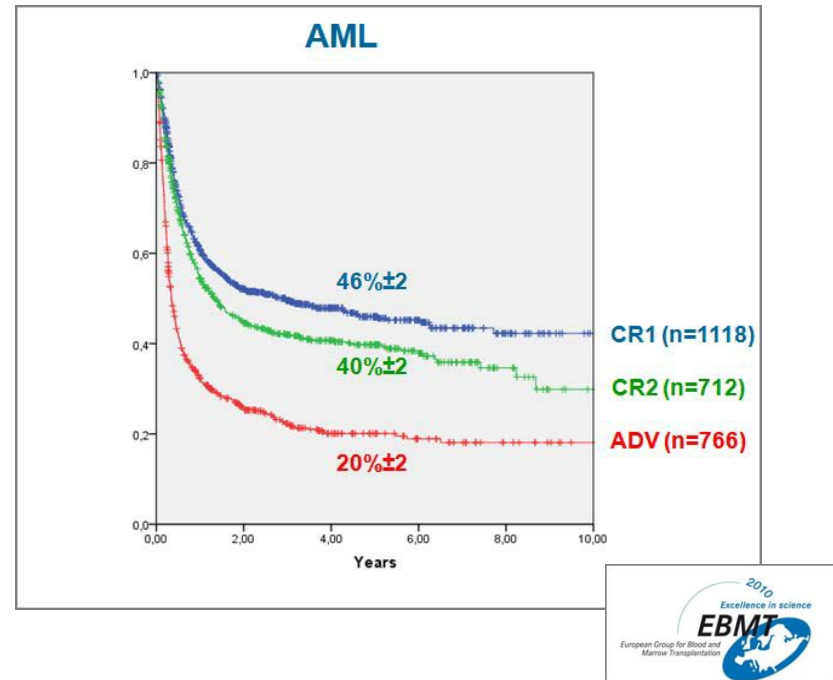
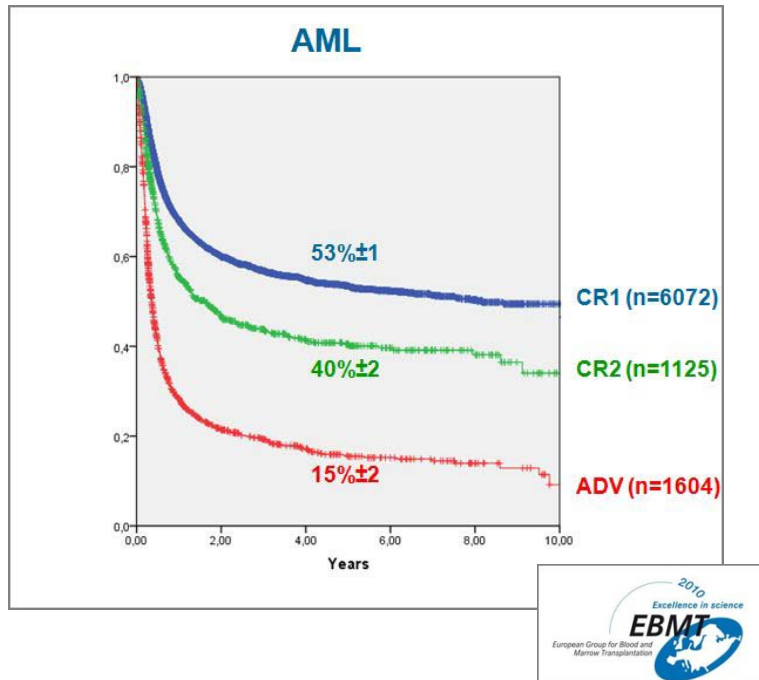
CINETIQUE DES CELLULES LEUCEMIQUES SOUS L'EFFET DES TRAITEMENTS



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 LYMPHOIDES¹

(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. 174-194)

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

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

MALADIES LYMPHOPROLIFERATIVES ASSOCIEES A UNE IMMUNODEFICIENCE

¹ Anciennement, syndromes lymphoprolifératifs, lymphomes malins

NEOPLASIES LYMPHOIDES (2)

DEMONSTRATION DE MONOCLONALITE

Expression d'un seul type de chaîne légère (κ ou λ) à la surface des lymphocytes (B)

Réarrangement des gènes des Ig (B)

Présence d'une paraprotéine (B)

Réarrangement des gènes du TCR¹ (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

¹ 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 (système digestif, foie, poumons, moelle osseuse, os...) 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 IPI¹ (néoplasies lymphoïdes agressives) : (1 pt. / critère) ou aalPI²

Age ≤ 60 ans vs. > 60 ans

Etat clinique (ECOG³) 0-1 vs. ≥ 2

Ann Arbor I-II vs. III-IV

Localisations extraganglionnaires 0 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, β₂-microglobuline

¹ IPI : International Prognostic Index

² 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. Voir tableau SCORE aalPI)

³ 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. : Evaluation, staging and prognosis of non-Hodgkin lymphoma. September 2010, UpToDate.

NEOPLASIES LYMPHOIDES (5)

TRAITEMENT

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

CHOP¹, DHAP²...

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-B³, BACOP⁴, ACVP⁵, 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, α -Interféron, analogues des purines (Fludarabine, Cladribine), anticorps monoclonaux : Rituximab (Mabthera[®]) seul ou en association, radioimmunoconjugués : Ibritumomab (Zevalin[®]), CVP⁶, CHOP

Environ 50-70% de survie à 5 ans

¹ CHOP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Prednisone

² DHAP : Dexaméthasone + Cisplatine + Cytarabine

³ MACOP-B : Méthotrexate + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vincristine + Bléomycine + Prednisone

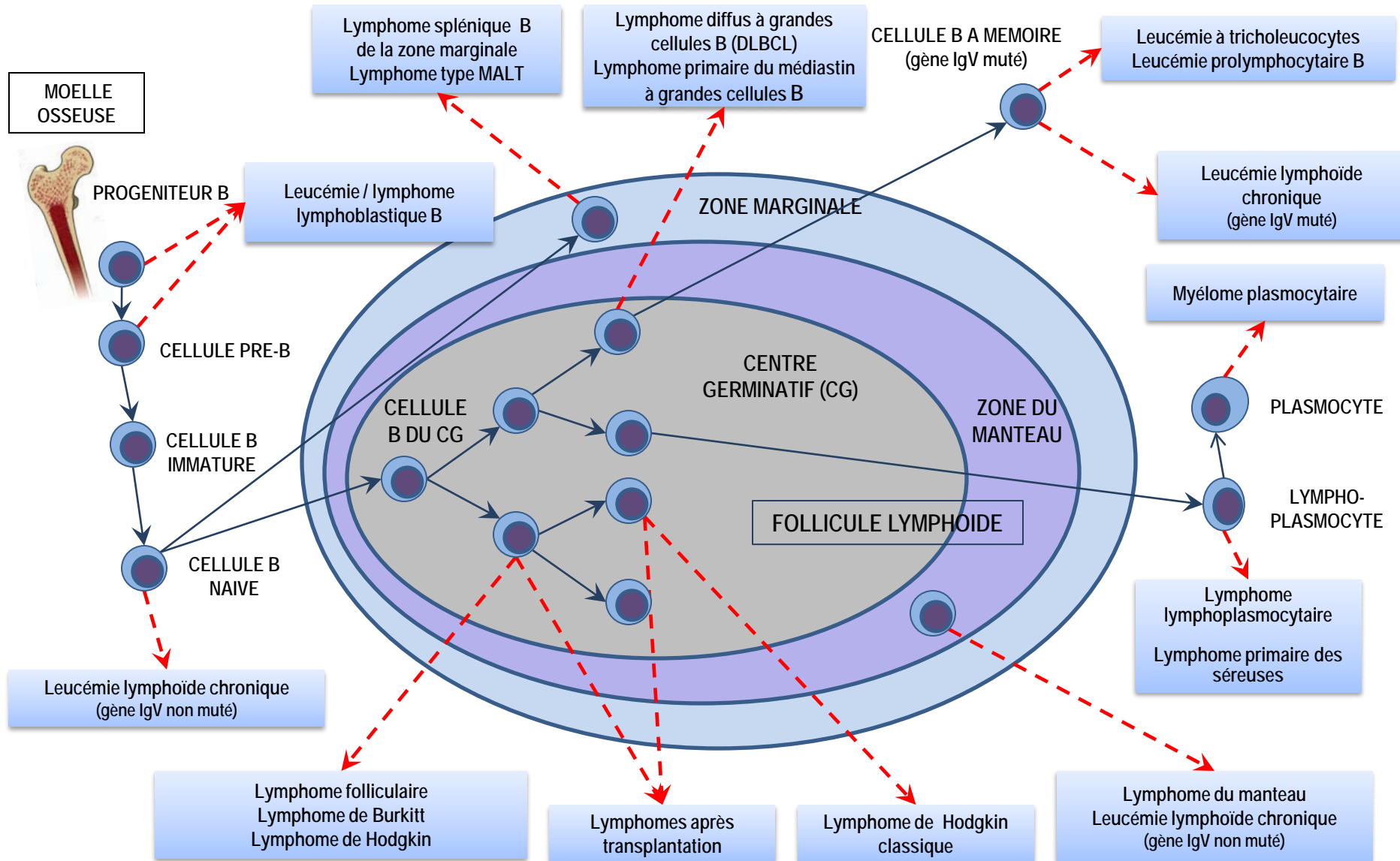
⁴ BACOP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Bléomycine + Prednisone

⁵ ACVP : Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vindésine + Bléomycine + Prednisone

⁶ 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, NOS¹ (LAL-B / LL-B)

Leucémie / lymphome lymphoblastique B avec anomalies génétiques récurrentes

Leucémie / lymphome lymphoblastique T

¹NOS : Not Othewise Specified (sans autre spécification)

LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES B, NOS

LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE (LAL-B)

Atteinte constante de la moelle osseuse, fréquente
du sang périphérique

Atteintes extramédullaires

 Système nerveux central (SNC)

 Ganglions lymphatiques, rate, foie

 Testicules

Pancytopénie

Numération leucocytaire diminuée, normale ou
très élevée

LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE B (LL-B)

Atteintes les plus fréquentes

 Peau

 Tissus mous

 Moelle osseuse

 Ganglions lymphatiques

LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES B AVEC ANOMALIES GENETIQUES RECURRENTES

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 (< 45 chromosomes)		mauvais
t(1;19)(q23;p13.3)	<i>E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)</i>	mauvais
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	intermédiaire
t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i>	bon ¹
Hyperdiploïdie (50-66 chromosomes)		bon ¹

¹ 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.184)

MARQUEURS	PRO-B	EARLY PRE-B	PRE-B	B MATURE
CD19	+	+	+	+
CD10	-	+	+	-
CD20	-	+ / -	+	+
CD22	+ cyto	+	+	+
CD34	++	+	-	-
HLA-DR	+	+	+	+
TdT	+++	++	+	+ / -
clgM ¹	-	-	+	
slgM ²	-	-	-	+

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 ¹	+	+	-	-
CD3	-	-	+ / -	+
CD4 & CD8	-	-	+	-
CD4 ou CD8	-	-	-	+
TdT	+	+	+	+

¹ clgM, cCD3 : IgM, CD3 intracytoplasmiques

² slgM : IgM exprimé à la surface

TRAITEMENT DES LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES

PREDNISONNE - VINCRISTINE - ANTHRACYCLINES - MITOXANTRONE - ASPARAGINASE

PRINCIPES : Induction - Consolidation - Entretien

RESULTATS : Adultes¹ (1990-2002) : RC (Rémission Complète) : 64-93%
 DFS (Disease Free Survival *) : 20-42% (à 5 ans)

Enfants² : RC : 88-96% (2 enfants / 3 guéris à 5 ans)

LAL BCR-ABL 1+	Chimiothérapie seule (%) (contrôles historiques) ³	Chimiothérapie + Imatinib (%) (n = 45) ⁴
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

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-kinases⁵

* Survie sans signe de
maladie

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

² 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.

³ Larson R.A. : Induction therapy for acute lymphoblastic leukemia; September 2010, UpToDate.

⁴ 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.

⁵ 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 κ ou λ

CLASSIFICATION (voir page suivante)

Rai

Binet

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (2)

CLASSIFICATION DE RAI (1975)

STADES	CRITERES	MEDIANE DE SURVIE (MOIS)
0	Lymphocytose monoclonale isolée (sang périphérique et moelle osseuse)	150
I	0 + adénopathies ¹	101
II	0 et I + splénomégalie ² et / ou hépatomégalie ²	71
III	0 et Hb < 100 g / L ± syndrome tumoral	19
IV	0 et plaquettes < 100 G / L ± syndrome tumoral	19

CLASSIFICATION DE BINET (1981)

STADES	AIRES LYMPHOIDES ³	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

¹ Ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux à l'examen clinique

² A la palpation abdominale

³ 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 autoimmune¹

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 (voir page 115)

Autre néoplasie lymphoïde

¹ 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
Infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse	Focale	Diffuse
Temps de doublement de la lymphocytose périphérique		< 12 mois
Paramètres sériques d'un "turnover" cellulaire rapide		↗ Thymidine kinase ↗ sCD23 ↗ β_2 -microglobuline
Immunophénotypisation		CD38 +, ZAP-70 + ¹
Cytogénétique	Caryotype normal del 13q14.3 isolée (20%)	del 11q22-23 (17-20%) del 17p (7-10%), del 6q Anomalies mixtes
Gènes IgV (région variable des immunoglobulines)	Mutés	Non mutés

¹ ZAP-70 : Zeta chain-Associated Protein : tyrosine-kinase restreinte dans les conditions physiologiques aux lymphocytes T et NK

Rai K.R., Keating M.J. : Pathophysiology and cytogenetics of chronic lymphocytic leukemia; September 2010, UpToDate.
Müller-Hermelink H.K., Montserrat E., Catovsky D., Campo E., Harris N.L., Stein H. : Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma, in 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, 4th ed. 2008; IARC, Lyon, p. 180-182.

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (5)

TRAITEMENT

Abstention le plus longtemps possible

Agents alkylants (*Chlorambucil*)

Analogues des purines (*Fludarabine, Cladribine*)

Polychimiothérapie (*CVP¹, CHOP¹*)

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*

¹ Voir p. 166

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 (voir p. 166), 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, mutations p53 (~ 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), α -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'α-Interféron

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

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-MAG¹)

Manifestations hémorragiques (thrombopénie + thrombopathie)

Néoplasie lymphoïde indolente

Diagnostic différentiel : MGUS² 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), CHOP³, corticostéroïdes, splénectomie

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

Médiane de survie : 5-10 ans

¹ Myelin Associated Glycoprotein

³ Voir p. 166

² 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 +, cCD19 +, 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 BCL2¹, anomalies 3q27-28 et / ou réarrangement BCL-6 : 5-15% (plus fréquent dans les grades III : lymphomes folliculaires agressifs)

Pronostic : dépend du FLIPI² (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. 166) + Rituximab, Fludarabine + Rituximab

Greffe allogénique (patient jeune, donneur HLA identique)

¹ Oncogène inhibiteur de l'apoptose

² D'après Solal-Célgny 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 λ , 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 : dépend du FLIPI¹ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) : facteurs de risque, et de l'expression de Ki67 (indice de prolifération)

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. 166) ± 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, Temsirolimus (inhibition de m-TOR), Thalidomide, Lenalidomide
Greffe allogénique non myéloablatrice

¹ Serait plus fiable que l'IPI (v. p. 165) ou le MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) : âge + indice de performance + LDH + compte leucocytaire

LYMPHOME DE BURKITT

- Variétés : 1) Endémique (Afrique); 2) Sporadique; 3) Liée au syndrome d'immunodéficience acquise (AIDS)
- 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 à l'AIDS
- Progression rapide, aspect "bulky" fréquent : volumineuse(s) masse(s) tumorale(s)
- Traitement : CODOX-M¹/ IVAC² + Méthotrexate intrathécal
EPOCH³ ± 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. 173 (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)

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

¹ CODOX-M : Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicine + Méthotrexate haute dose

² IVAC : Ifosfamide + Cytarabine + Etoposide

³ EPOCH : Etoposide + Vincristine + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Prednisone

LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B (DLBCL¹)

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) avec translocation du gène BCL2 (20-30%), anomalies en 3q27 (gène BCL6), réarrangement C-MIC (> 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.165

Traitement : Initial : CHOP (v. p. 166) ou CEOP² + Rituximab, R-CEPP³, chimiothérapie + radiothérapie ("Bulky")
Chimiothérapie intra-thécale, chirurgie lors de compression tumorale de la moelle épinière
Résistance ou rechutes : R-ICE⁴ suivi d'une greffe autologue

¹ DLBCL : Diffuse Large B-Cell Lymphoma

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

⁴R-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. page 181*

b) *Maladie à dépôts de chaînes lourdes*

CLASSIFICATION OMS 2008

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée / MGUS

Myélome plasmocytaire

Myélome asymptomatique ("smoldering" / "indolent")

Myélome plasmocytaire symptomatique

Myélome plasmocytaire non sécrétant

Leucémie à plasmocytes

Plasmocytome

Plasmocytome solitaire osseux

Plasmocytome extraosseux (extramédullaire)

Maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales

Maladies à dépôts de chaînes légères ou lourdes monoclonales

Amyloïdose primaire

Myélome ostéosclérosant (POEMS) : Polyneuropathie
Organomégalie : rate, foie, ganglions
Endocrinopathie : diabète, gynécomastie, atrophie testiculaire
M-component : gammopathie monoclonale
Skin (peau) : hyperpigmentation, hypertrichose

	HISTOLOGIE	LOCALISATIONS CLINIQUES
Maladie des chaînes lourdes γ	Lymphome lymphoplasmocytaire	Ganglions, anneau de Waldeyer, moelle osseuse, rate, foie, sang
Maladie des chaînes lourdes μ	Leucémie lymphoïde chronique	Rate, foie, moelle osseuse, sang
Maladie des chaînes lourdes α (IPSID) ¹	Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale (MALT) ²	Intestin grêle, ganglions mésentériques

¹IPSID : Immunoproliferative Small Intestinal Disease

²Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES

DIAGNOSTIC

BILAN DIAGNOSTIQUE

Caractérisation de la paraprotéine

*Electrophorèse des protéines, immunofixation, immunoglobulines quantitatives (sérum)
Chaînes légères libres (CLL), rapport κ / λ (sérum)
Electrophorèse des protéines, immunofixation (urine)¹*

Formule sanguine complète

(inclus plaquettes, réticulocytes et examen microscopique du frottis sanguin)

Chimie sanguine :

Créatinine, Calcium, Albumine, LDH, β_2 -microglobuline, CRP, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT

Examen de moëlle osseuse

Cytologie et histologie, immunophénotypisation, cytogénétique et FISH²

Bilan osseux radiologique

*Bilan radiologique conventionnel : colonne vertébrale, crâne, bassin, os longs
± CT scan, IRM (corps entier) / PET-CT
(Scintigraphie osseuse peu fiable)*

TYPES DE PARAPROTEINES¹ / FREQUENCE

TYPE	%	TYPE	%
IgG	50	IgD, IgM, biclinal	< 10
IgA	20	Absence de paraprotéine	~ 3
Chaînes légères	20	IgE	< 1

¹ PARAPROTEINE = IMMUNOGLOBULINE (Ig) MONOCLONALE

¹ Pas nécessaire en cas de mesure des chaînes légères libres sériques et rapport κ / λ , sauf en cas de bilan d'une amyloïdose

² FISH : Fluorescent In Situ Hybridization

NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES

DIAGNOSTIC (2)

DOSAGE DES CHAÎNES LÉGERES LIBRES SÉRIQUES (CLLS)

Le dosage immunonéphélométrique des chaînes légères monoclonales kappa (κ) ou lambda (λ) sériques est un élément diagnostique, pronostique et de suivi important

Le rapport entre les taux de chaînes légères libres monoclonales κ et λ (*Rapport κ / λ*) peut également être utilisé comme indicateur

Intervalles de référence :

CLLS κ : 3,3 - 19,4 mg / L

CLLS λ : 5,7 - 26,3 mg / L

Rapport κ / λ : 0,26 – 1,65

Exemples:

- CLLS κ : 9,6 mg / L CLLS λ : 16,5 mg / L
Rapport κ / λ : $9,6 / 16,5 = 0,58$ (*normal*)

- CLLS κ : 2,5 mg / L CLLS λ : 32,8 mg / L
Rapport κ / λ : $2,5 / 32,8 = 0,076$ ($< 0,26$)¹

- CLLS κ : 28,0 mg / L CLLS λ : 6,25 mg / L
Rapport κ / λ : $28,0 / 6,25 = 4,48$ ($> 1,65$)²

CHAÎNES LÉGERES LIBRES SÉRIQUES (CLLS) / RAPPORT κ / λ

INDICATIONS AU DOSAGE

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

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

Elément diagnostique du myélome plasmocytaire avec immunoglobuline monoclonale complète

Prédiction du risque de progression d'un MGUS vers un myélome plasmocytaire

Prédiction d'évolution d'un myélome indolent vers un myélome symptomatique

Prédiction du risque de progression / évolution d'un plasmocytome isolé (*osseux ou extraosseux*)

Indication pronostique (= *facteur de risque indépendant*) pour un myélome plasmocytaire sécrétant

Surveillance pendant et après le traitement d'un myélome plasmocytaire

- *indicateur précoce de la réponse*

- *indicateur de la qualité de la réponse (une normalisation des valeurs signe une rémission complète stricte)*

- *indicateur précoce de la récurrence*

Modifié d'après : Dispenzieri A. & al. International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23 : 215-224.

¹ Pathologiquement bas par excès de chaînes λ

² Pathologiquement élevé par excès de chaînes κ

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 ¹ : no / lég. ↗	> 30 g / L ² ↗ autres Ig : > 90% des cas CLLS ¹ : ↗ Rapport κ / λ anormal	> 30 g / L ² ↗ autres Ig de règle CLLS ¹ : ↗ ↗ Rapport κ / λ anormal
CRAB ³	0	0	+ / ++

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

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

³ 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	Rapport κ / λ normal ¹ Paraprotéine < 15 g / L Type IgG	< 5% à 30 ans	± 40%
	Rapport κ / λ 0,25 – 4,0	± 20% à 30 ans	± 60% ²
	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	-

¹ Rapport κ / λ normal : 0,26 – 1,65

² 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 κ / λ

β_2 -microglobuline sérique

Calcium ∇

(C)

Insuffisance Rénale

(R)

Anémie ≤ 100 g / L

(A)

Atteinte osseuse (Bone)

(B)

C R A B

Infiltration médullaire > 50%

Indice de performance ≥ 3

Immunophénotype des plasmocytes médullaires

Cytogénétique des plasmocytes médullaires

Mauvais pronostic : $t(14;16)$, $t(14;20)$, $del17p$

Pronostic intermédiaire : $del13$, $t(4;14)$, *hypodiploïdie*

Pronostic standard : *hyperdiploïdie*, $t(11;14)$, $t(6;14)$

Génomique : *Gene Expression Profile (GEP)*

MP STADES SELON DURIE & SALMON

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

MYELOME PLASMOCYTAIRE

FACTEURS PRONOSTIQUES (2)

ISS (International Staging System) : 8'449 patients¹

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

¹ $\beta_2\text{-m}$: β_2 -microglobuline

¹ Modifié d'après : Greipp P.R. et al. : International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23 : 3412-3420.

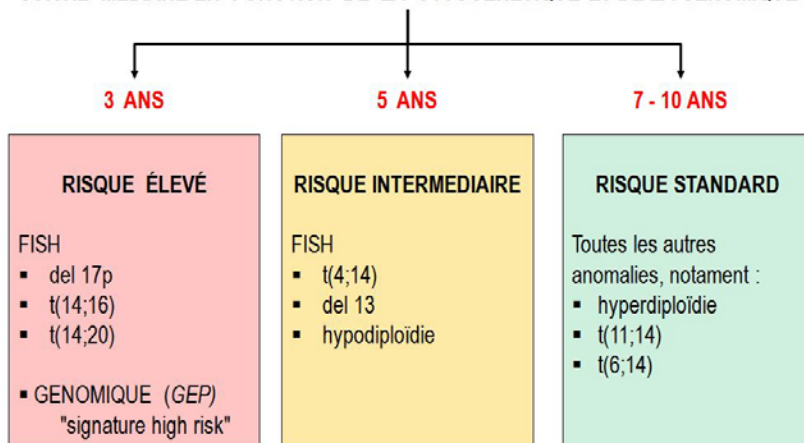
Impact pronostique du rapport κ / λ^1 sur l'ISS

GROUPE DE RISQUE	% SURVIE A 1 AN	% SURVIE A 5 ANS	SURVIE MEDIANE (MOIS)
ISS Stade I			
Rapport κ / λ 0,03 - 32	87,6	41,5	51
Rapport $\kappa / \lambda < 0,03 / > 32$	88,9	29,8	41
ISS Stade II			
Rapport κ / λ 0,03 - 32	83,2	35,2	40
Rapport $\kappa / \lambda < 0,03 / > 32$	77,5	20,5	30
ISS Stade III			
Rapport κ / λ 0,03 - 32	67,6	24,4	17
Rapport $\kappa / \lambda < 0,03 / > 32$	62,5	15,3	23

¹ Rapport des taux de chaînes légères libres sériques κ / λ

D'après Snozek C.L.H., Katzmann J.A., Kyle R.A. & al. Leukemia 2008; 22 : 1933-1937.

SURVIE MEDIANE EN FONCTION DE LA CYTOGENETIQUE ET DE LA GENOMIQUE



D'après Stewart A. K.: Risk-adapted therapy for multiple myeloma. EHA Education 2010.

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

Thalidomide, Lenalidomide, Bortezomib (*inhibiteur des protéasomes*), év. en combinaison

Melphalan + Prednisone, VBAP¹, VMCP² (60% de réponses, absence de rémission complète)

VAD (Vincristine + Doxorubicine + Dexaméthasone haute dose)

Radiothérapie (*plasmocytome solitaire*)

Traitement de soutien (*transfusions d'érythrocytes, de plaquettes, antibiotiques, antalgiques, biphosphonates*). Plasmaphérèse (*en cas de syndrome d'hyperviscosité*)

Intensification avec greffe autologue³ (HST : Hematopoietic Stem cell Transplantation) ≤ 70 ans⁴

Greffe allogénique (*cellules souches ou moelle osseuse*) < 55 ans, guérison possible, mortalité liée au traitement importante, GVH +++ . Allogreffe avec conditionnement non myéloablatif

¹ VBAP : Vincristine + BCNU + Doxorubicine + Prednisone

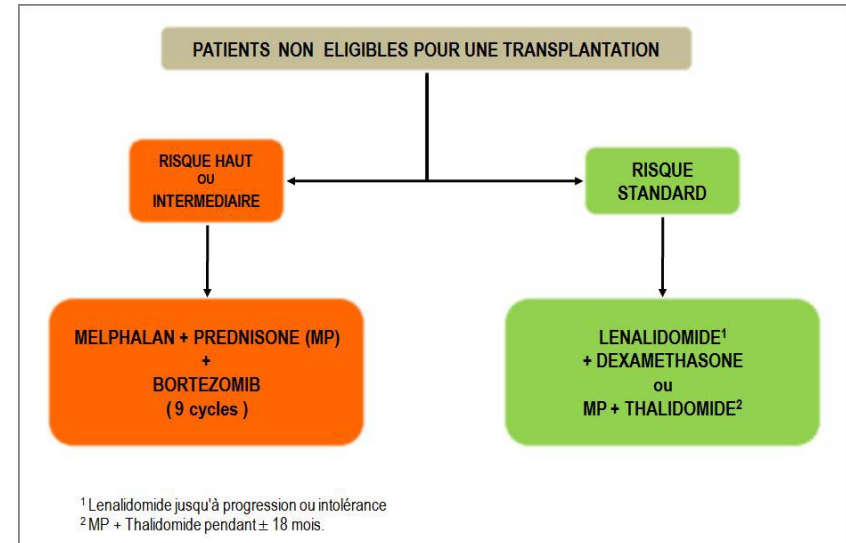
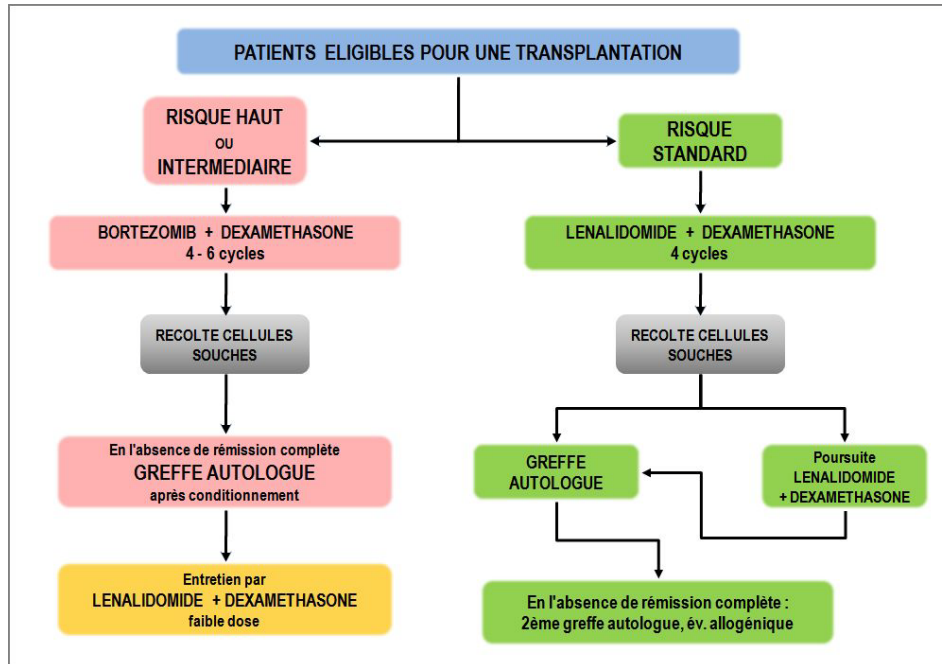
² VMCP : Vincristine + Melphalan + Cyclophosphamide + Prednisone

³ Cellules souches hématopoïétiques (sang périphérique ou moelle osseuse)

⁴ En fonction de la situation clinique et du score de performance la limite d'âge peut être repoussée jusqu'à 78 ans

MYELOME PLASMOCYTAIRE TRAITEMENT (2)

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



*Patients à risque élevé ou intermédiaire :
t(14;16), t(14;20), del17p, del13, t(4;14), hypodiploïdie*

Eligibilité pour une transplantation :

- Autologue : Age ≤ 70 ans¹. 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

¹ Dans certains cas favorables ≤ 78 ans

NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

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

	slg	CD19	CD5	CD23	CYTOGENETIQUE	AUTRES
LLC	+ / -	+	+	+		
LPL-B	+	+	- / +	- / +		
LT	+	+	-	-		TRAP + CD11c + CD 25 + CD103 +
LSZM	+	+	- / +	-		
LF	+	+	-	-	t(14;18)	CD10 + BCL2
LM	+	+	+	-	t(11;14)	Cycline D1

	CD123 ¹	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

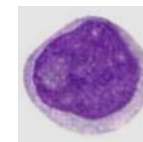
BCL2 : B-cell Leukemia / Lymphoma 2 (protooncogène, inhibiteur de l'apoptose ou mort cellulaire)

LPL-B : Leucémie prolymphocytaire B

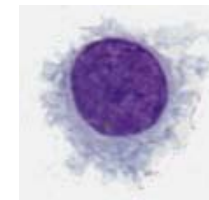
LSZM : Lymphome splénique B de la zone marginale

LM : Lymphome du manteau

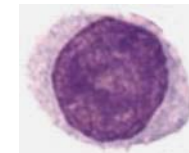
L'apport de la morphologie reste prépondérant dans le diagnostic différentiel de la leucémie prolymphocytaire B, de la leucémie à tricholeucocytes, de sa forme variante et du lymphome splénique B de la zone marginale



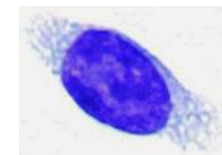
Leucémie prolymphocytaire
(Présence d'une gros nucléole)



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)

¹ 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 + / -, CD7 +, CD52 +
CD4 + / CD8 - (60%); coexpression CD4 / CD8 (25%);
CD4 - / CD8 + (15%)
Cytogénétique : inv(14), t(14;14), idic(8p11), t(8;8), trisomie 8q, del 12p13,
del 11q23, 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 +

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

Immunophénotype : CD2 +, CD3 +, CD5 +, généralement CD4 +, CD 7 -, CD8 -

Cytogénétique : réarrangement des gènes du TCR

Association avec le virus HTLV-1

Hypercalcémie

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

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 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 (p.ex. rate, thymus, anneau de Waldeyer)
II	Atteinte de 2 ou plusieurs régions ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin correspond à un seul site; les ganglions hilaires sont atteints des 2 côtés). Le nombre de sites anatomiques atteints est indiqué par un suffixe (p.ex. II ₃)
III	Atteinte de régions ganglionnaires ou structures lymphoïdes de part et d'autre du diaphragme
III ₁	Avec ou sans atteinte splénique et avec atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaques ou portes
III ₂	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

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 maladie¹

M(C)OPP :	Moutarde azotée (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

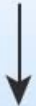
¹ Gallamini A. et al. : Early interim 2-(¹⁸F)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma : a report from a joint Italian-Danish study. *J clin Oncol* 2007; 25 :3746-3752.

Troisième partie

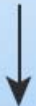
HEMOSTASE

Formation du caillot

hémostase primaire
(plaquettes)



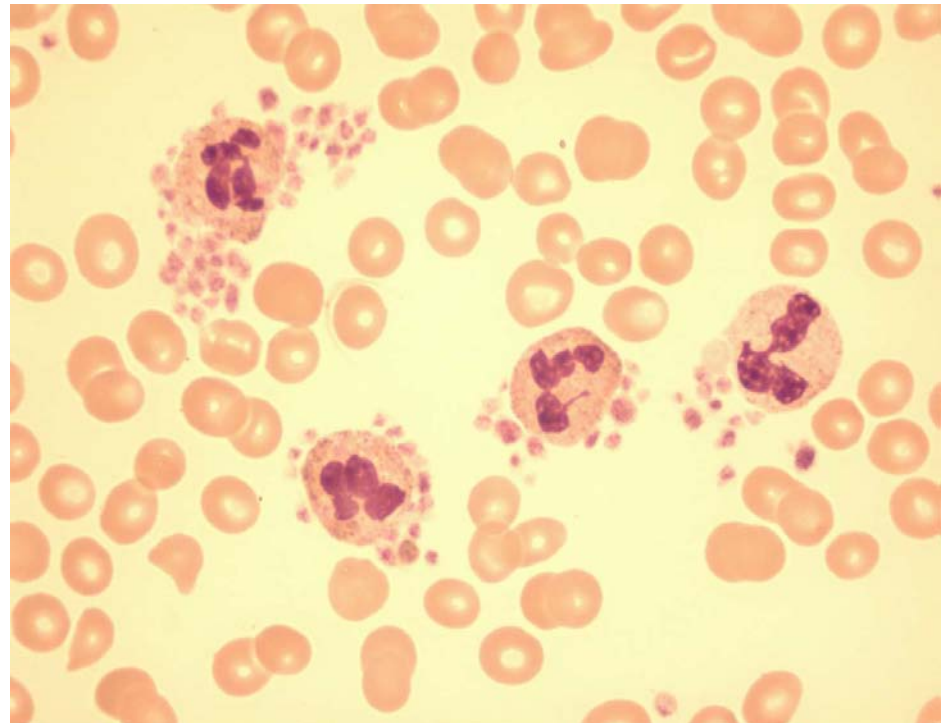
hémostase secondaire
(coagulation)



CAILOT



hémostase tertiaire
(fibrinolyse)



HEMOSTASE

METHODES D'EXPLORATION

HEMOSTASE PRIMAIRE

Résistance capillaire

Numération plaquettaire (IR : 150 – 350 G / L)

PFA-100™¹

Fonctions plaquettaires (ADP, acide arachidonique, adrénaline-héparine, collagène, ristocétine)

HEMOSTASE SECONDAIRE (Coagulation)

Temps de prothrombine² (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

Recherche d'un déficit en facteur XIII (facteur stabilisateur de la fibrine)

Recherche d'une activation (*monomères de la fibrine et D-dimères*)

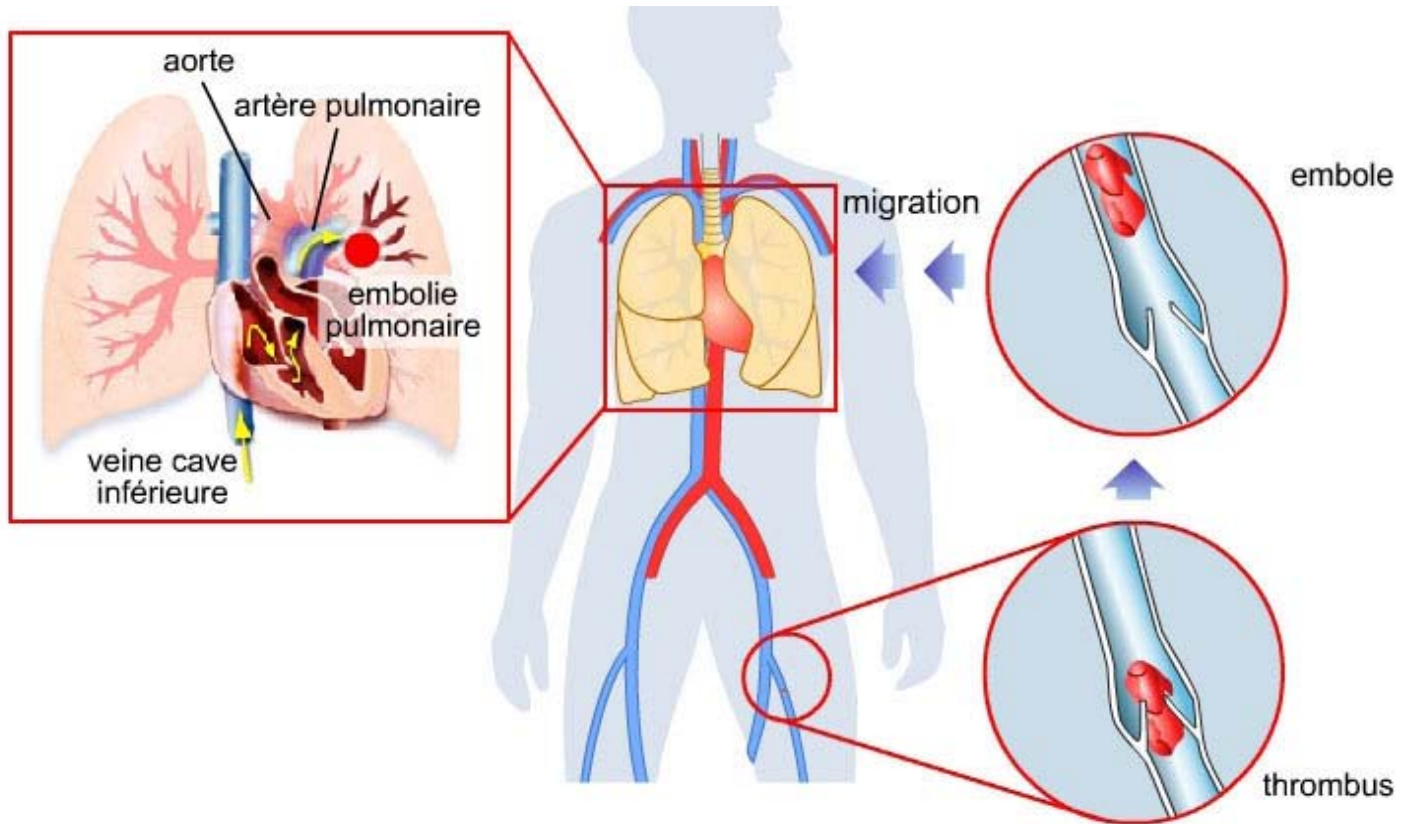
HEMOSTASE TERTIAIRE (Fibrinolyse)

Temps de lyse des euglobulines

¹ PFA-100™ (Platelet Function Analyzer) : détermine le temps d'occlusion d'une membrane *in vitro* (mesure du processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire). Remplace, si l'appareil est disponible, le classique temps de saignement

² Expression courante. On devrait lui préférer "Temps de thromboplastine" pour l'appréciation globale des facteurs de la voie extrinsèque dont le facteur II (prothrombine) ne constitue qu'un élément

THROMBUS ET EMBOLE



Thrombus : caillot formé de manière inappropriée à l'intérieur d'un vaisseau (artère ou veine)

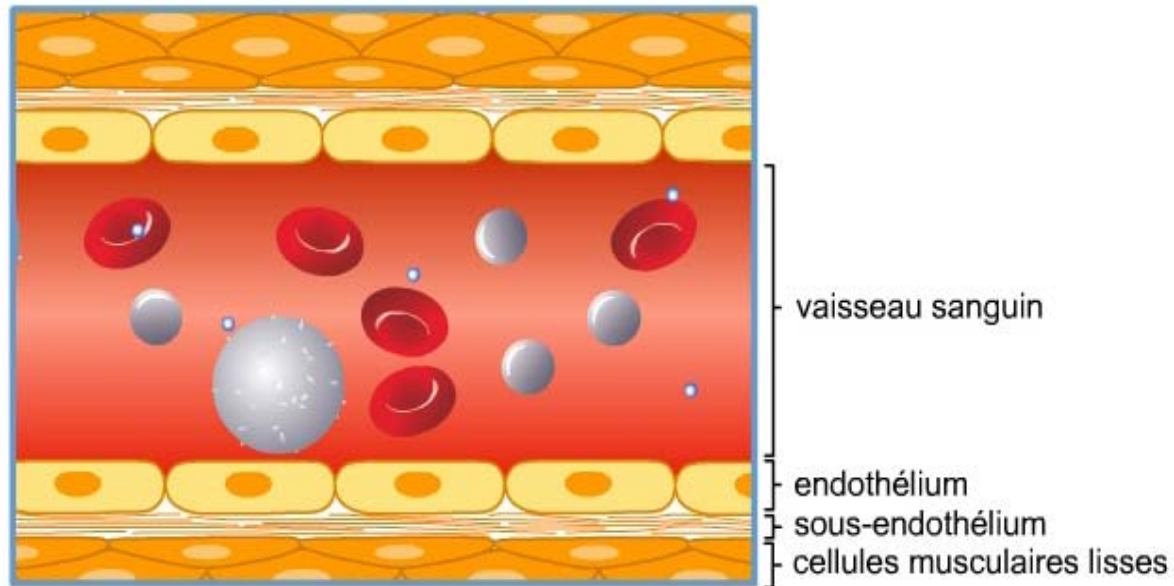
Embole : thrombus qui migre

ACTEURS PRINCIPAUX DE L'HEMOSTASE

Vaisseaux

Plaquettes

Protéines de la coagulation



globule blanc



globule rouge



plaquette



protéines de la coagulation

ETAPES DE L'HEMOSTASE

HEMOSTASE PRIMAIRE

Temps vasculaire

Vasoconstriction (spasme vasculaire)

Temps plaquettaire

Adhésion des plaquettes à la brèche vasculaire

Formation du clou plaquettaire

HEMOSTASE SECONDAIRE (coagulation)

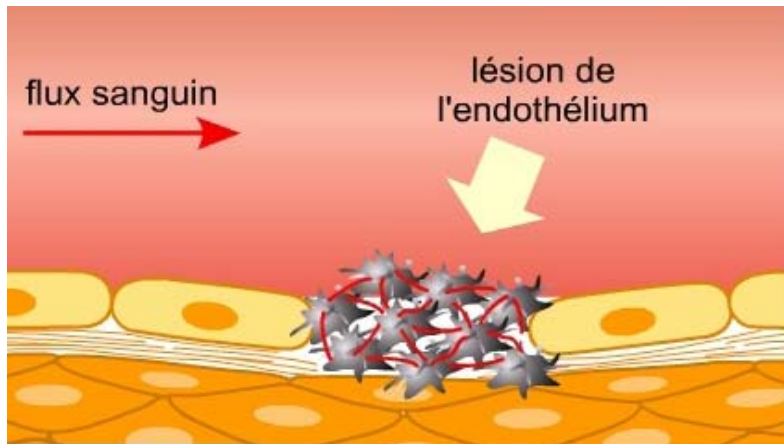
Cascade de la coagulation

Formation du caillot

HEMOSTASE TERTIAIRE (fibrinolyse)

Lyse du caillot

ETAPES DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

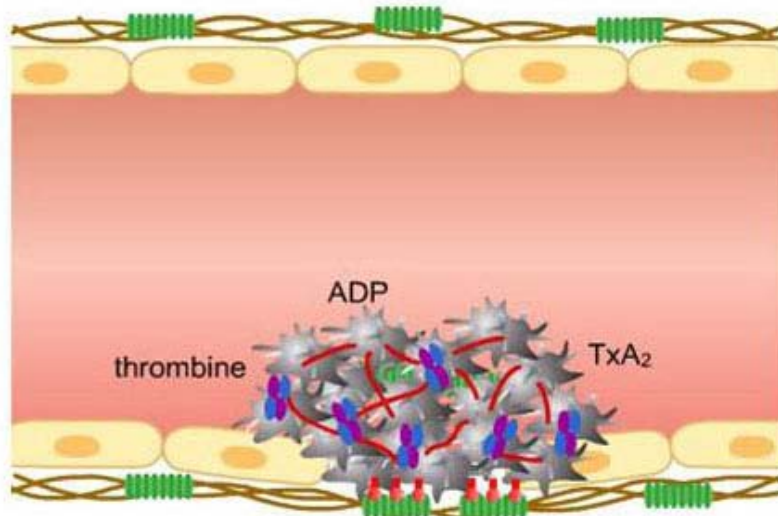


vaisseau sanguin

endothélium

sous-endothélium
(collagène, facteur de Willebrand)

Adhésion plaquettaire
Activation plaquettaire
Agrégation plaquettaire



facteur de Willebrand

collagène

GPIIb-IIIa (α IIb- β 3)

fibrine (fibrinogène)

GP Ib

TxA₂ thromboxane A₂

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 (v. TTP, p. 89-90)

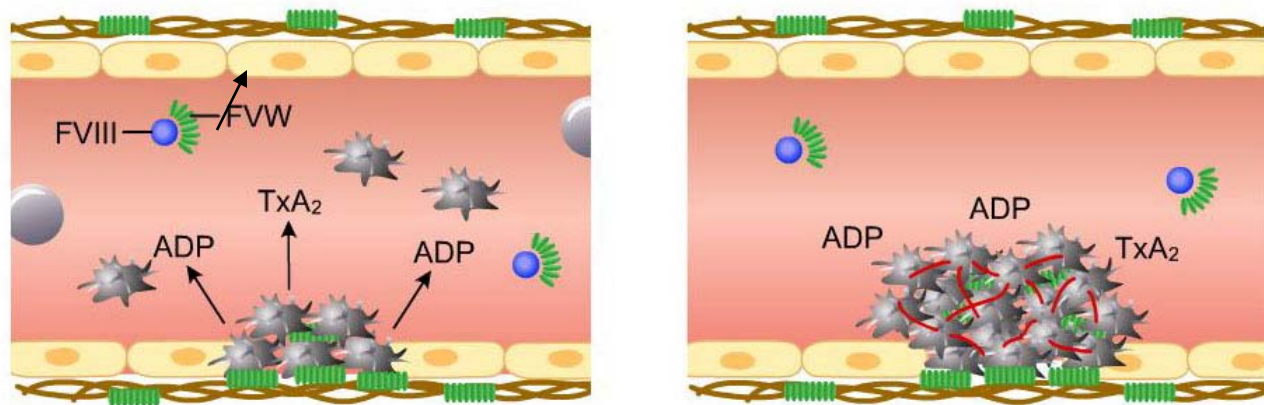
Intervient *in vivo* dans le processus d'adhésion entre plaquettes et fibres sous-endothéliales

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

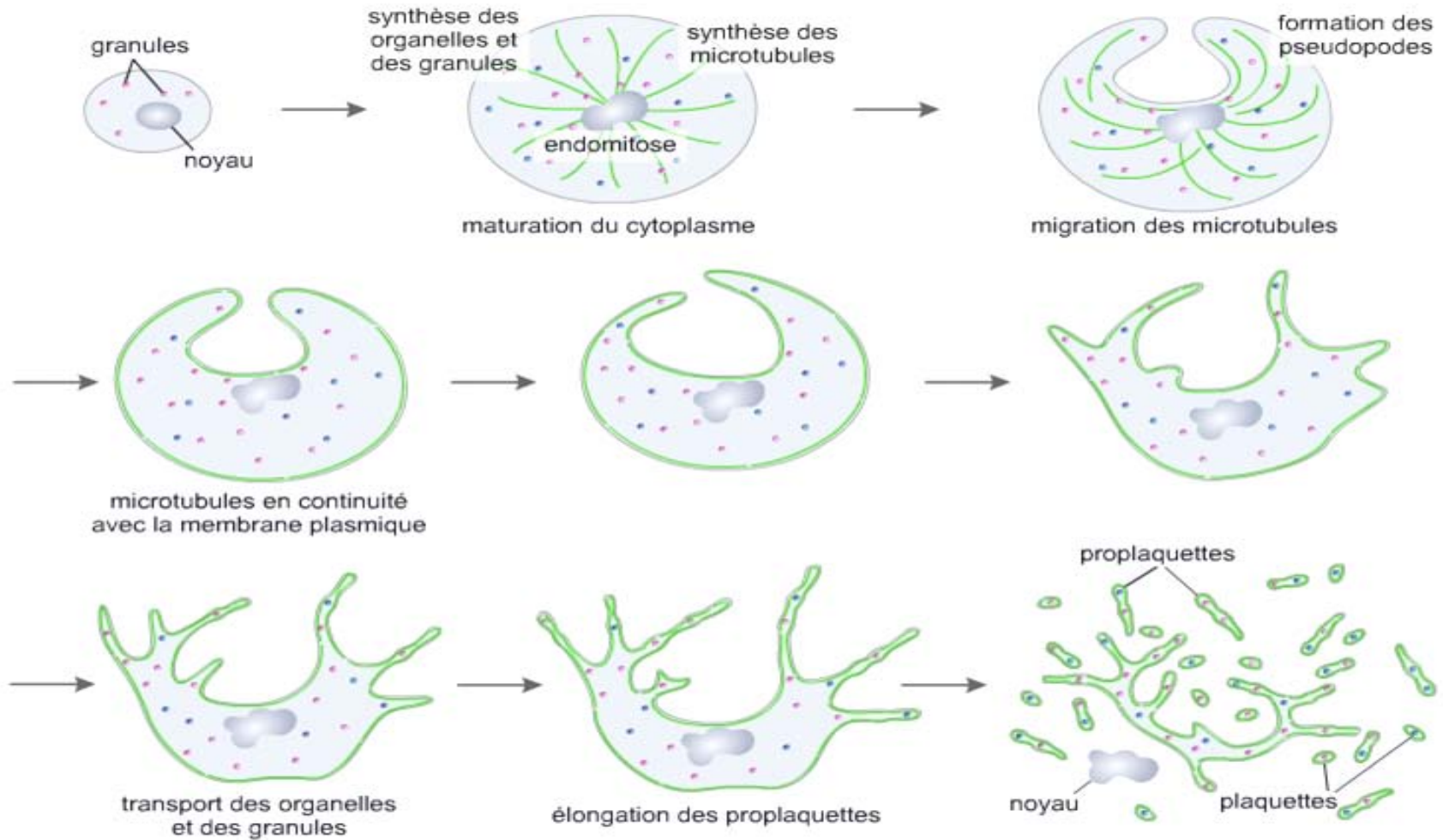
Transporte le facteur VIII au site de la lésion vasculaire

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

TxA₂ : Thromboxane A₂
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

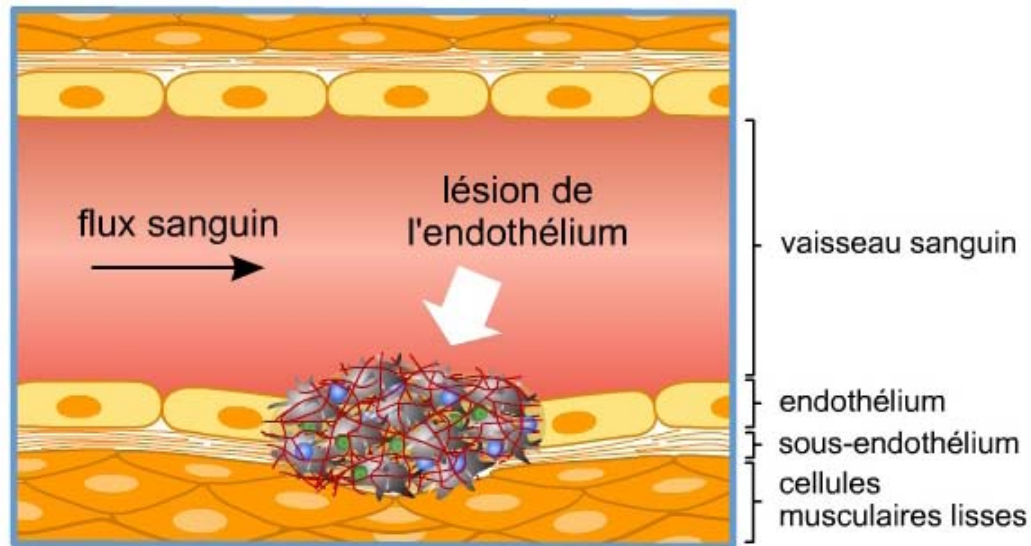
La coagulation fait intervenir :

Des protéines plasmatiques (facteurs et inhibiteurs de la coagulation)

Une protéine tissulaire (facteur tissulaire)

Les plaquettes

Le calcium



fibrine



plaquette



facteur
tissulaire

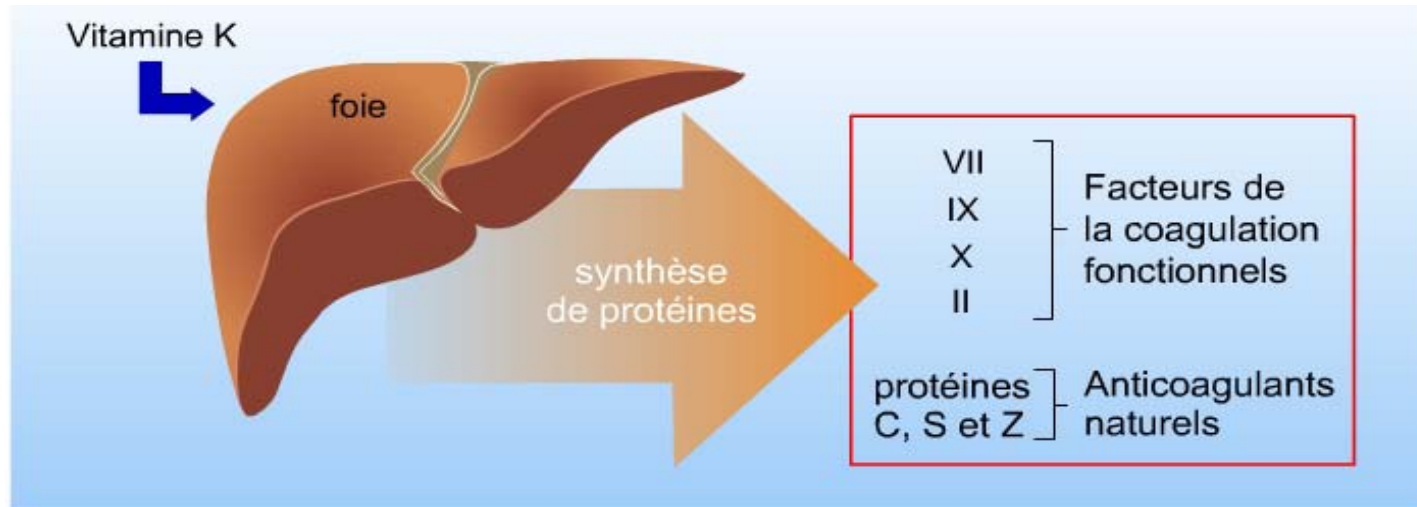


facteurs
de coagulation

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 (cellules sinusoidales)	–
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	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

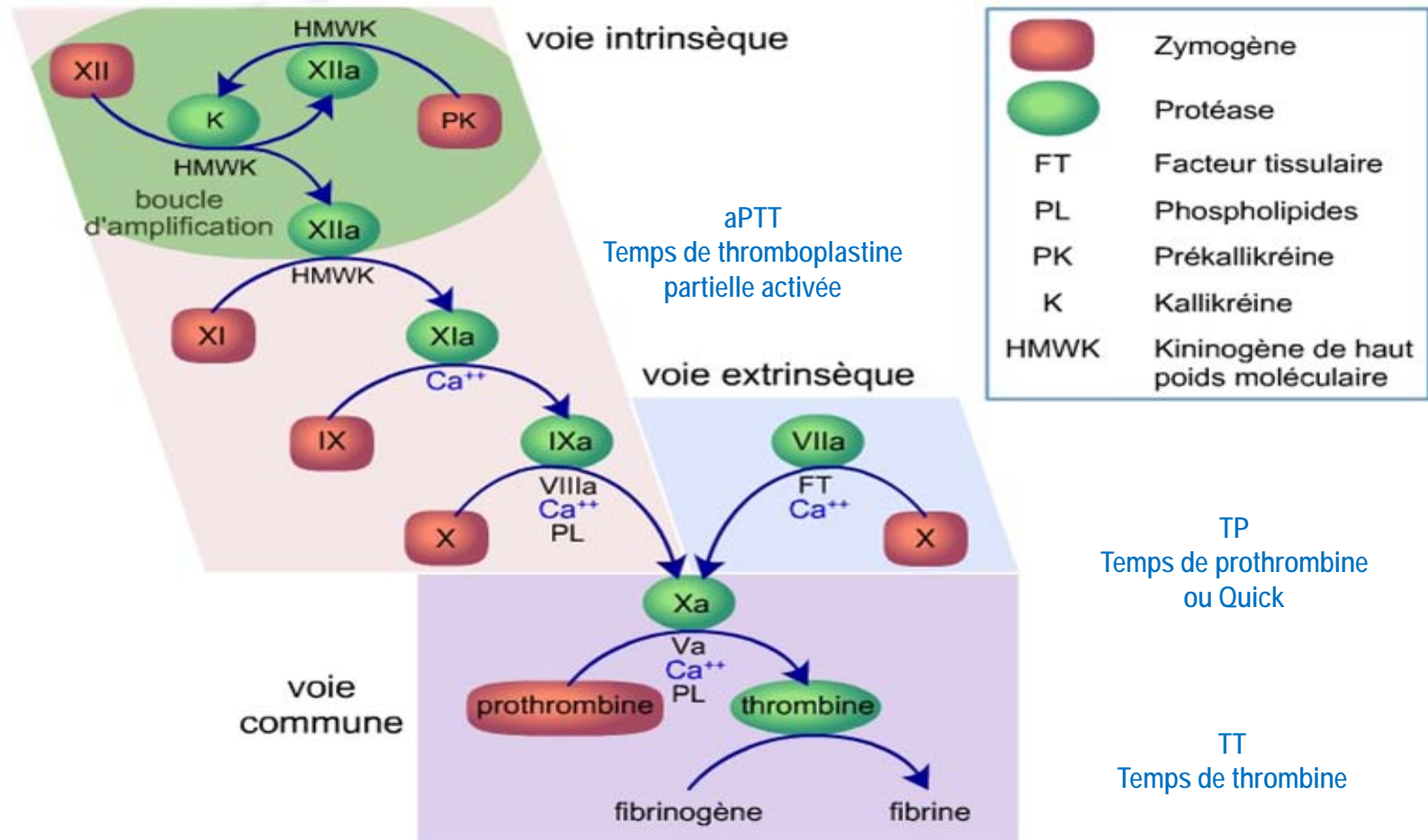
Ils ont besoin de la vitamine K pour que leur synthèse soit complète

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 γ -carboxyglutamique (Gla)

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

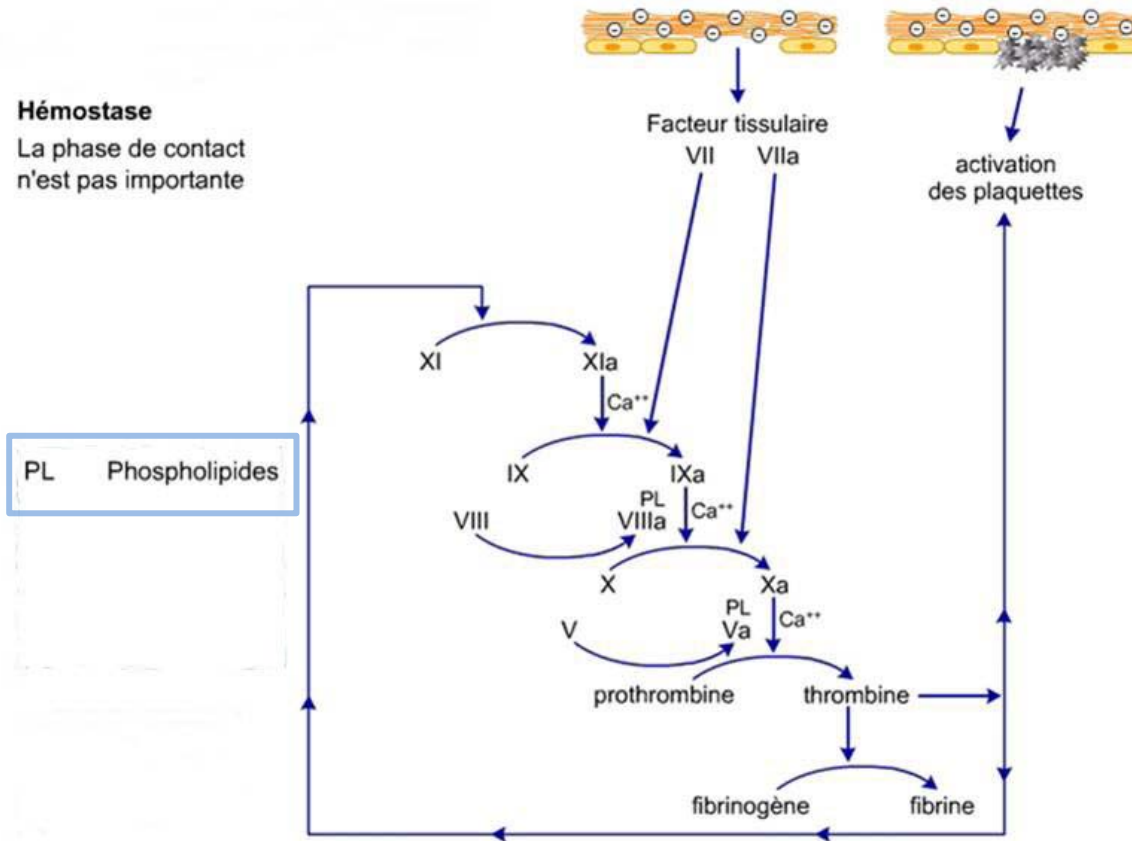
CASCADE DE LA COAGULATION

SCHEMA CLASSIQUE



Fibrinogène
Mesure fonctionnelle
Dosage quantitatif

CASCADE DE LA COAGULATION (2) MODIFICATIONS CONCEPTUELLES



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

Le déficit en facteur XI est responsable d'hémorragies alors que les déficits en facteur XII, en prékallikréine ou en kininogène de haut poids moléculaire n'entraînent pas de saignements

Dans les modèles expérimentaux, les déficits en facteurs XI et XII ont un effet antithrombotique

Le facteur XII est activé par les surfaces chargées négativement, les plaquettes activées et la surface du caillot

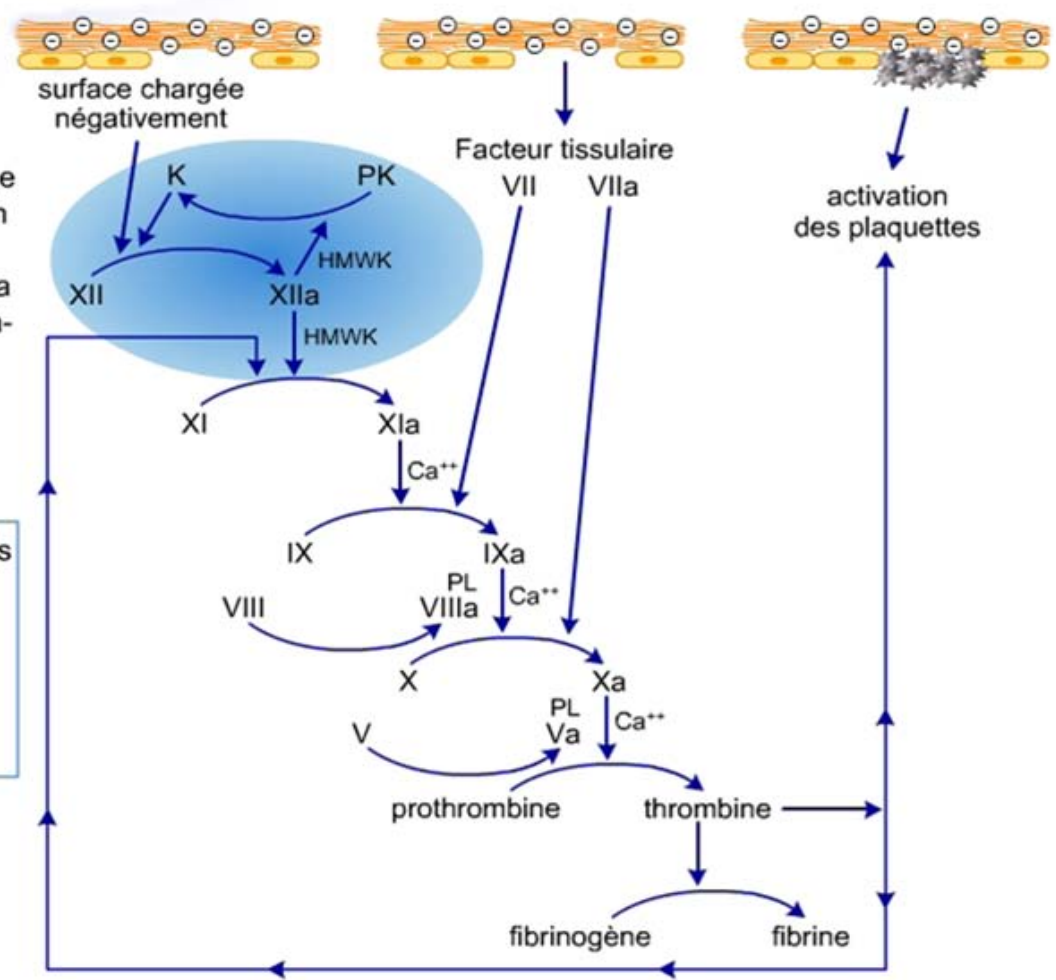
CASCADE DE LA COAGULATION (3)

MODIFICATIONS CONCEPTUELLES (2)

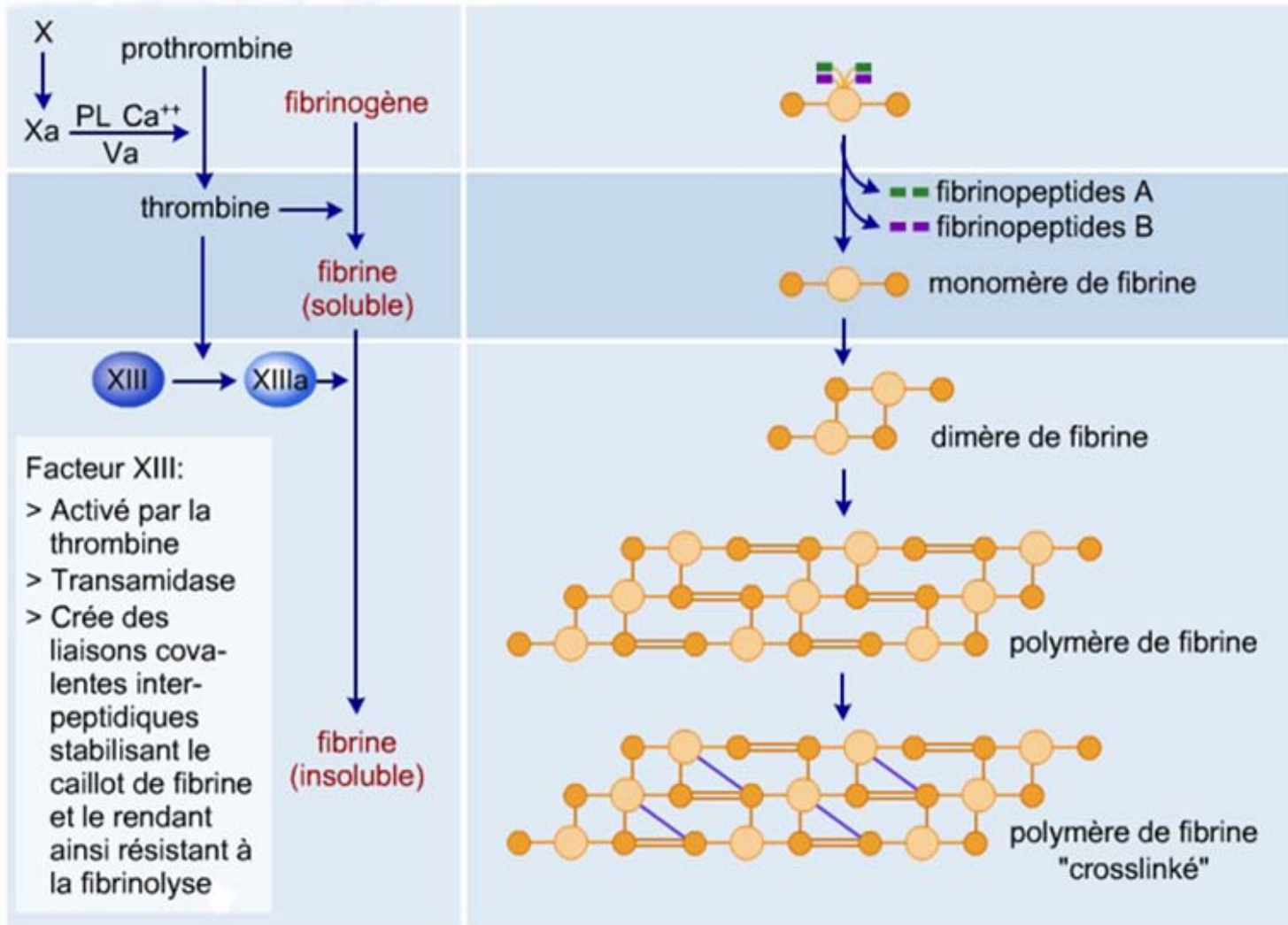
Thrombose

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

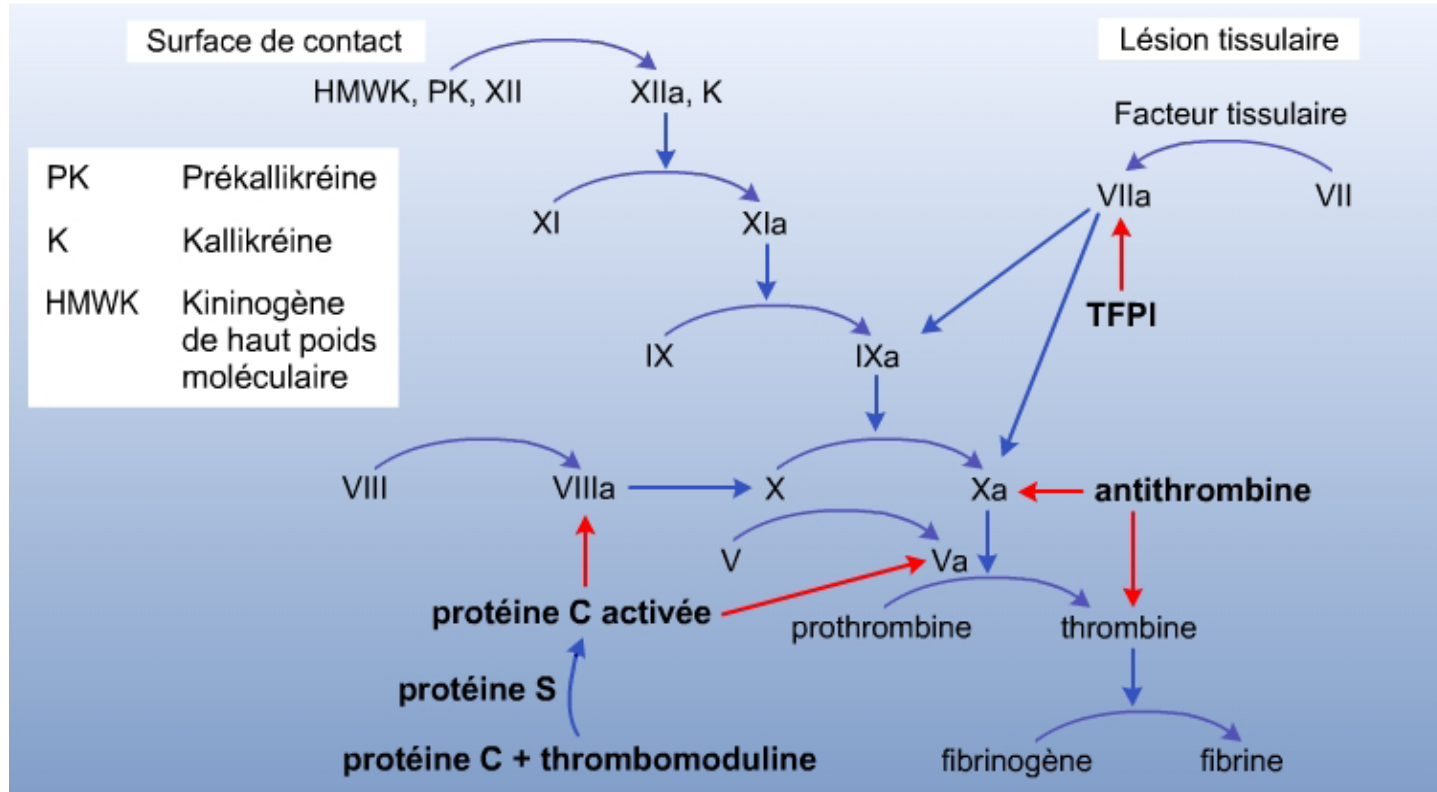
PL	Phospholipides
PK	Prékallikréine
K	Kallikréine
HMWK	Kininogène de haut poids moléculaire



FACTEUR XIII ET STABILISATION DE LA FIBRINE



ANTICOAGULANTS NATURELS



Le TFPI ("Tissue Factor Pathway Inhibitor") est un inhibiteur efficace du complexe facteur VII - facteur tissulaire

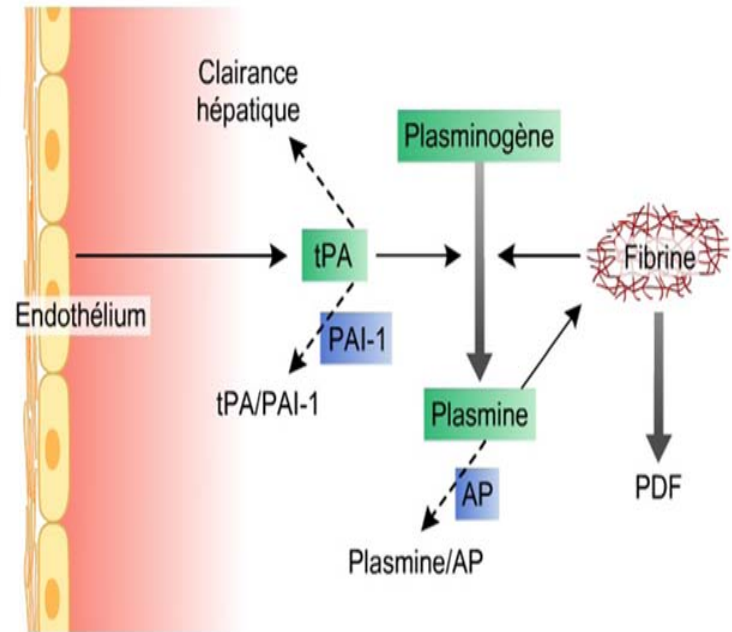
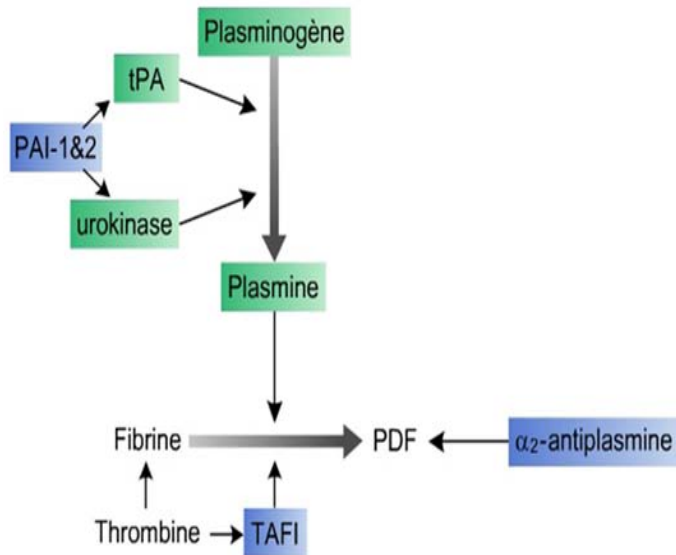
L'antithrombine neutralise toutes les sérines protéases procoagulantes (thrombine, facteurs IXa, Xa et XIa)

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

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_2 -antiplasmine

■ Protéines pro-fibrinolytiques
■ Protéines anti-fibrinolytiques

DIATHÈSE HÉMORRAGIQUE

HEMOSTASE PRIMAIRE

Résistance capillaire diminuée avec numération plaquettaire¹, PFA-100^{TM2}, 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 : Cytomégalo virus

¹ Lors de vasculite, une thrombopénie associée d'origine immune est décrite

² Remplace le temps de saignement

DIATHESE HEMORRAGIQUE

HEMOSTASE PRIMAIRE (2)

Temps d'occlusion (PFA-100™) allongé¹

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

Avec anomalie des fonctions plaquettaires et aPTT allongé :

Maladie de von Willebrand

¹*Temps d'occlusion (PFA-100™)*

	Normal (secondes) ⁵	Aspirine	von Willebrand	Glanzmann ²	Bernard-Soulier ²
Col / EPI ³	84 – 160	↗	↗	↗	↗
Col / ADP ⁴	68 – 121	normal	↗	↗	↗

² voir page suivante

³ Col / EPI : Collagène / Epinéphrine

⁴ Col / ADP : Collagène / Adénosine 5'-diphosphate

⁵ LCH-CHUV, 2010

THROMBOPATHIE

THROMBOPATHIE ACQUISE

MEDICAMENTS

- Aspirine : inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase
Clopidogrel (Plavix®) : inhibition de la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire
Abciximab (ReoPro®) : fragment Fab d'un anticorps chimérique humanisé dirigé contre les récepteurs de la glycoprotéine (GP) IIb-IIIa

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 et au collagène
- Agrégation normale à la ristocétine (phase primaire)
- Plaquettes dans l'intervalle de référence
- Absence d'anomalie morphologique

SYNDROME DE BERNARD-SOULIER

- Hérédité autosomale récessive (rarement dominante)
- Déficit en GP Ib / IX / V
- Absence d'agrégation à la ristocétine
- Thrombopénie d'importance variable
- Présence de plaquettes géantes

SYNDROME DU POOL VIDE (STORAGE POOL DISEASE)

- Anomalie des granules denses (déficit en ADP)
- Agrégation pathologique à l'ADP, à l'adrénaline et au collagène
- Plaquettes dans l'intervalle de référence
- Morphologie plaquettaire normale

SYNDROME DES PLAQUETTES GRISES

- Anomalie des granules α
- Agrégation plaquettaire habituellement normale
- Thrombopénie d'importance variable
- Plaquettes géantes, agranulaires, de couleur grise sur le frottis sanguin

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 d'un temps de saignement est inutile

Si les fonctions plaquettaires sont conservées, le temps d'occlusion (PFA-100™) 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 B₁₂ 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 ¹)	✗ ²	✗
Etiologie	Thiazide (diurétique) Alcool	v. pages 226 - 228

¹ MPV : Mean Platelet Volume. Intérêt limité, l'EDTA augmentant la taille des plaquettes en fonction du temps entre le prélèvement et l'analyse

² 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 (TTP¹)

Syndrome hémolytique urémique (HUS²)

HELLP³ syndrome (10% des prééclampsies)

Rejet de greffe rénale

Greffe allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques

¹TTP : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

²HUS : Hemolytic Uremic Sndrome

³HELLP : 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)¹

Type I : Thrombopénie précoce (< 24 h) et transitoire

Type II : ~ 5% des patients traités par HNF²

Thrombopénie entre le 4ème et le 20ème jour

Complications thrombotiques

Présence d'anticorps (IgG) anti-PF4³

Infection (bactéries, virus, parasites)

Maladie autoimmune (LED⁴, syndrome d'Evans⁵)

Néoplasie lymphoïde

Cancer

Par alloanticorps

Thrombopénie néonatale

Purpura post-transfusionnel

¹ HIT : Heparin-Induced Thrombocytopenia

² HNF : Héparine Non Fractionnée

³ PF4 : Platelet Factor 4

⁴ Lupus érythémateux disséminé

⁵ Anémie hémolytique et thrombopénie autoimmunes

THROMBOPENIE IMMUNE PRIMAIRE (PIT¹)

Thrombopénie acquise (plaquettes < 100 G / L) isolée d'origine immune

Anticorps dirigés contre les plaquettes et les mégacaryocytes, \simeq probable 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 : Persistante : 3-12 mois
Chronique : > 12 mois

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

Traitement :	Saignements mineurs	Prednisone 1-2 mg / kg / j per os, Dexaméthasone 40 mg / j per os pdt 4 j
	Saignements majeurs	Prednisone per os ou Méthyprednisolone 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
	PIT réfractaires	Splénectomie Rituximab, agonistes du récepteur de la TPO (Romiplostim, Eltrombopag), Azathioprine, Micophénolate mofétil, Danazol, Cyclosporine A, Cyclophosphamide, Alemtuzumab (anti-CD52 humanisé), Etanercept (inhibiteur du TNF- α), greffe allogénique

¹ PIT : Primary 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, EBV, CMV)

Sérologie lupique

Tests thyroïdiens

Recherche d'*Helicobacter pylori* (à envisager dans les PIT¹ réfractaires ou en récurrence)

Anticorps anti-HLA

Anticorps antiplaquettaires (leur recherche nécessite un taux plaquettaire sanguin résiduel rarement rencontré au moment du bilan diagnostique)

¹ PIT : Primary Immune Thrombocytopenia (Thrombopénie immunitaire primaire)

DIATHESE HEMORRAGIQUE

HEMOSTASE SECONDAIRE (COAGULATION)

ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES

Hémophilies (facteurs VIII, IX), maladie de von Willebrand, v. pages 231-233

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;q12)

Complications obstétricales

Embolie de liquide amniotique

Rétention placentaire

Eclampsie

Avortement septique

Chirurgie lourde

Brûlures étendues

Accidents transfusionnels

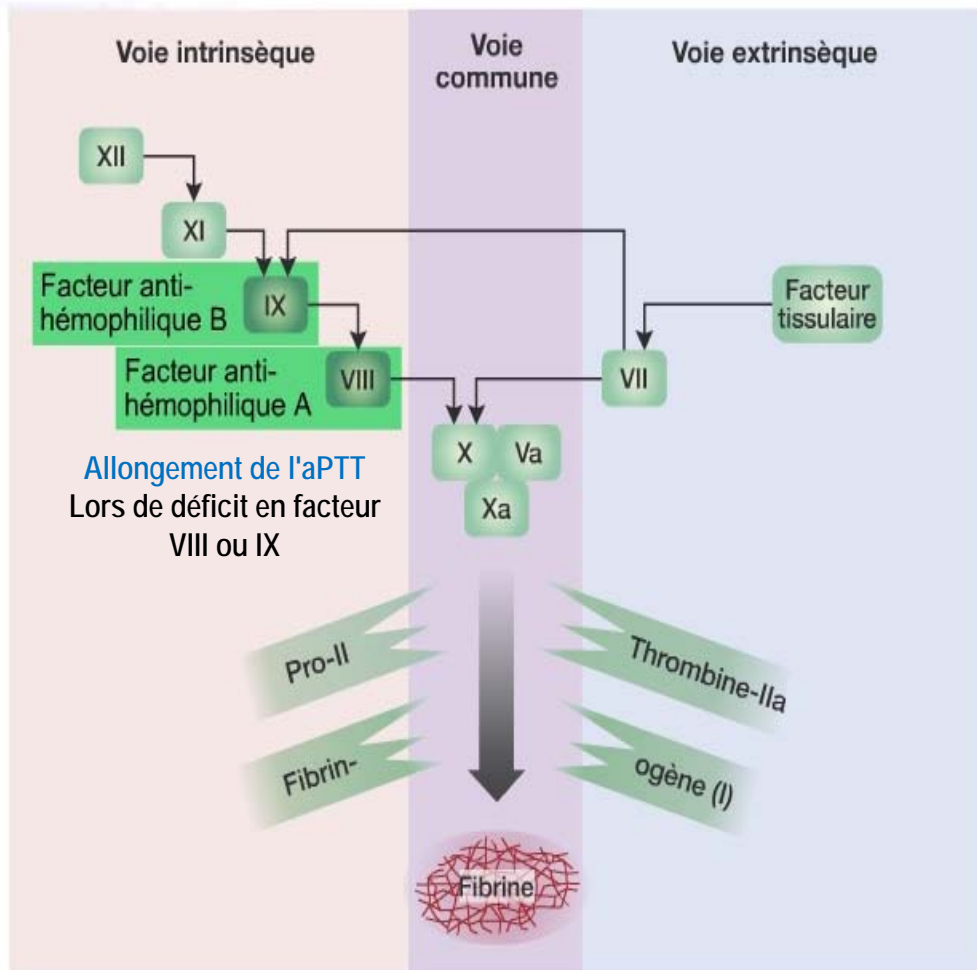
Malformations vasculaires (syndrome de Kasabach-Merritt)

Inhibiteurs de la coagulation (anticoagulants circulants)

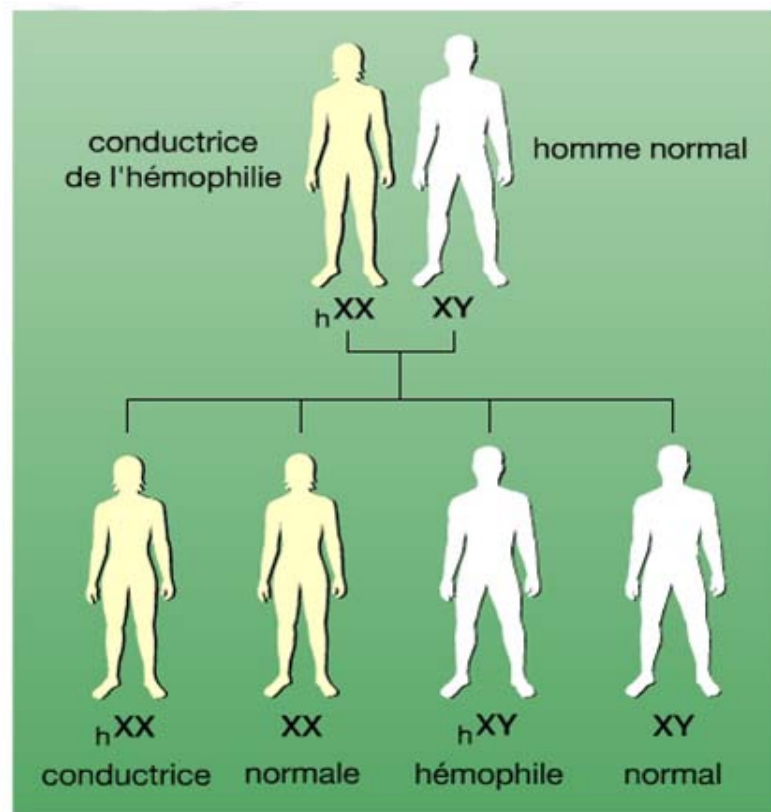
Alloanticorps dirigés contre le facteur VIII (5-10% des hémophiles)

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

HEMOPHILIE



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

Transmission récessive liée à l' X
 Absence de contexte familial chez 30% des hémophiles : mutation de novo

HEMOPHILIE (2)

FREQUENCE

Hémophilie A : 1 / 10'000, 5 fois plus fréquente que l'hémophilie B

HEMOPHILIE	TAUX DE FACTEUR (%)	DIATHESE HEMORRAGIQUE
Légère ¹	5 – 40	Intervention chirurgicale Extraction dentaire Traumatisme grave
Modérée	1 – 5	Traumatisme léger (pratique d'un sport, par ex.)
Sévère ²	< 1%	Plusieurs hémorragies / mois Souvent saignements spontanés Hémarthrose(s) fréquente(s)

¹ Les femmes conductrices ont parfois les symptômes d'une hémophilie légère

² 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 !)

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, FEIBA ("Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity")

MALADIE DE VON WILLEBRAND

Anomalie quantitative ou qualitative du facteur de von Willebrand

Transmission autosomale dominante ou récessive

La plus commune des maladies hémorragiques constitutionnelles (touche environ 1% de la population)

Saignements cutanéomuqueux (épistaxis, ménorragies)

Signes biologiques : PFA-100™ allongé, Temps de Prothrombine (TP, Quick) normal, aPTT allongé, \searrow facteur VIII

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

TRIADE DE VIRCHOW

Stase + lésions vasculaires + hypercoagulabilité sanguine

PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE

Thrombose artérielle

Hypertension artérielle
Hyperlipidémie, diabète
Tabagisme

Thrombose veineuse

Stase (alitement, immobilisation d'un membre inférieur, déshydratation, ↗ viscosité plasmatique, status variqueux)
Chirurgie (en particulier de la hanche et de l'abdomen), traumatisme
Grossesse et post-partum
Oestrogènes, contraception orale
Cancer
Maladie de Behçet
Anomalies constitutionnelles de la coagulation (cf. tableau)

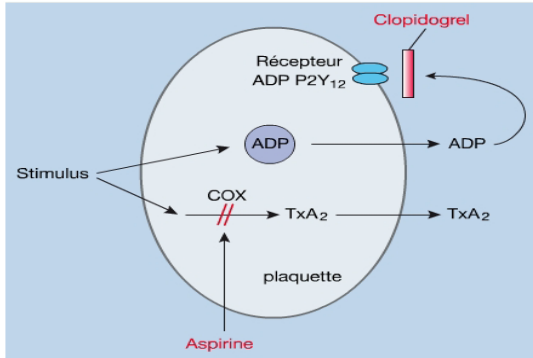
Déficit ou anomalie	Prévalence chez les sujets européens sains (%)	Prévalence chez les patients avec thrombose veineuse profonde (%)	Risque relatif estimé
Antithrombine III, protéine C, protéine S	1 – 2	1 - 3	8 – 10
Facteur V Leiden hétérozygotes	3 – 10	15	3 – 7
homozygotes	0,06 – 0,25	1,5	50 – 80
Mutation hétérozygote G20210A du gène de la prothrombine	1 – 3	5 – 6	2 – 4

Thrombose artérielle ou veineuse

Néoplasie myéloproliférative
Thrombopénie induite par l'héparine (HIT)
Hyperhomocystéinémie
Syndrome des anticorps antiphospholipides (SAAP)
Paradoxe d'un aPTT allongé dans le cadre de thromboses veineuses ou artérielles, de pertes fœtales récurrentes, associées parfois à une thrombopénie et / ou à un livedo réticulaire
Primaire ou secondaire : lupus érythémateux ("anticoagulant de type lupique"), infections, néoplasies, médicaments
Attitude thérapeutique : v. algorithme p. 238

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE



L'*aspirine* bloque la synthèse de la thromboxane A₂ en acétylant de manière irréversible les cyclooxygénases (COX)
 Le *clopidogrel* (*Plavix*[®]) inhibe de manière irréversible le récepteur P2Y₁₂ de l'ADP
 Le *dipyridamole* augmente l'AMP cyclique des plaquettes par inhibition de phosphodiesterases (*Asasantine*[®] : *dipyridamole* + *aspirine*)
 L'*abciximab* (*ReoPro*[®]) est un antagoniste du récepteur GP IIb/IIIa

HEPARINES, INHIBITEURS DE LA THROMBINE ET DU FACTEUR Xa

Héparines Non fractionnées : <i>Liquémine</i> [®] , <i>Calciparine</i> [®]	Fixation et activation de l'AT III ¹ , inhibition des facteurs Xa et IIa, inhibition des plaquettes, interaction avec l'endothélium
De bas poids moléculaire : <i>Nadroparine</i> (<i>Fraxiparine</i> [®] ou <i>Fraxiforte</i> [®]), <i>Daltéparine</i> (<i>Fragmine</i> [®]), <i>Enoxoparine</i> (<i>Clexane</i> [®]), <i>Certoparine</i> (<i>Sandoparine</i> [®])	Fixation et activation de l'AT III, inhibition du facteur Xa, très faible inhibition du facteur IIa, absence d'inhibition des plaquettes, peu d'interaction avec l'endothélium
Danaparoïde : <i>Orgaran</i> [®]	Haute affinité pour l'AT III, activité anti Xa, pas d'effet sur les plaquettes
Analogues de l'hirudine : <i>Lépirudine</i> (<i>Refludan</i> [®]), <i>Bivalirudine</i> (<i>Angiox</i> [®])	Inhibition directe de la thrombine
Argatroban (<i>Argatra</i> [®])	
Pentasaccharide : <i>Fondaparinux</i> (<i>Arixtra</i> [®]), <i>Rivaroxaban</i> (<i>Xarelto</i> [®])	Activité anti-Xa pure

¹AT III : Antithrombine III

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE (2)

ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Agents thérapeutiques

Acénocoumarol (*Sintrom*®)

(½ vie : 8-11 heures)

Phenprocoumone (*Marcoumar*®)

(½ vie : 32-46 heures)

Inhibition de la γ -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 ¹	2,5	3	3,5

FIBRINOLYTIQUES Activateur tissulaire du plasminogène, t-PA (*Actilyse*®), Streptokinase (*Streptase*®), Urokinase (*Urokinase HS medac*®)

¹ Pour en savoir plus : Salem D.N. et al. : Valvular and Structural Heart Disease : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 : 593-629.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

PRINCIPES D'ANTICOAGULATION

INITIAL (à choix, sous certaines réserves)

HEPARINE NON FRACTIONNÉE^{1,2} :
Bolus 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 par ex. :
Enoxaparine = Clexane[®] : 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^e ou 3^e dose, 3-5 h après inj. SC. Prudence si clairance créatinine < 30 mL / min. Pas de contrôle de laboratoire

FONDAPARINUX (Arixtra[®]) :
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 contrôle de laboratoire

RELAIS PRECOCE AUX ANTI-VITAMINES K (Acénocoumarol : Sintrom[®])

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^e j

Si INR compris entre 1,2 et 1,8 : même dose le 3^e j

Si INR < 1,2 : ↗ légère de la dose du 3^e 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

Thrombose veineuse profonde / Embolie pulmonaire récidivante

6 semaines

3 mois

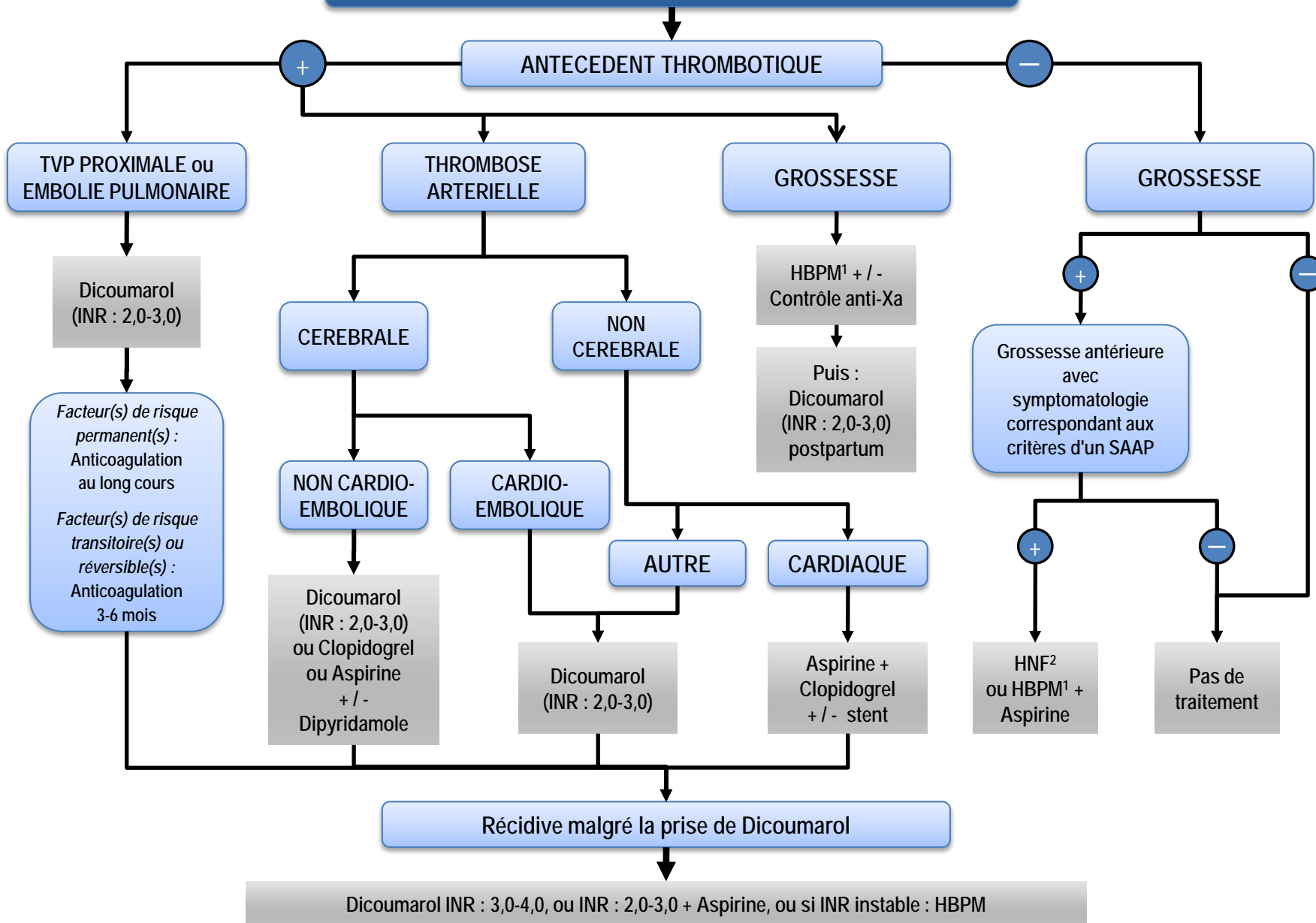
6-12 mois (ou plus si facteur de risque permanent, en absence de risque hémorragique particulier)

Au long cours

¹ 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

² L'administration d'héparine doit être la plus courte possible (risque ↗ de thrombopénie à l'héparine lors de traitement prolongé)

ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAAP)



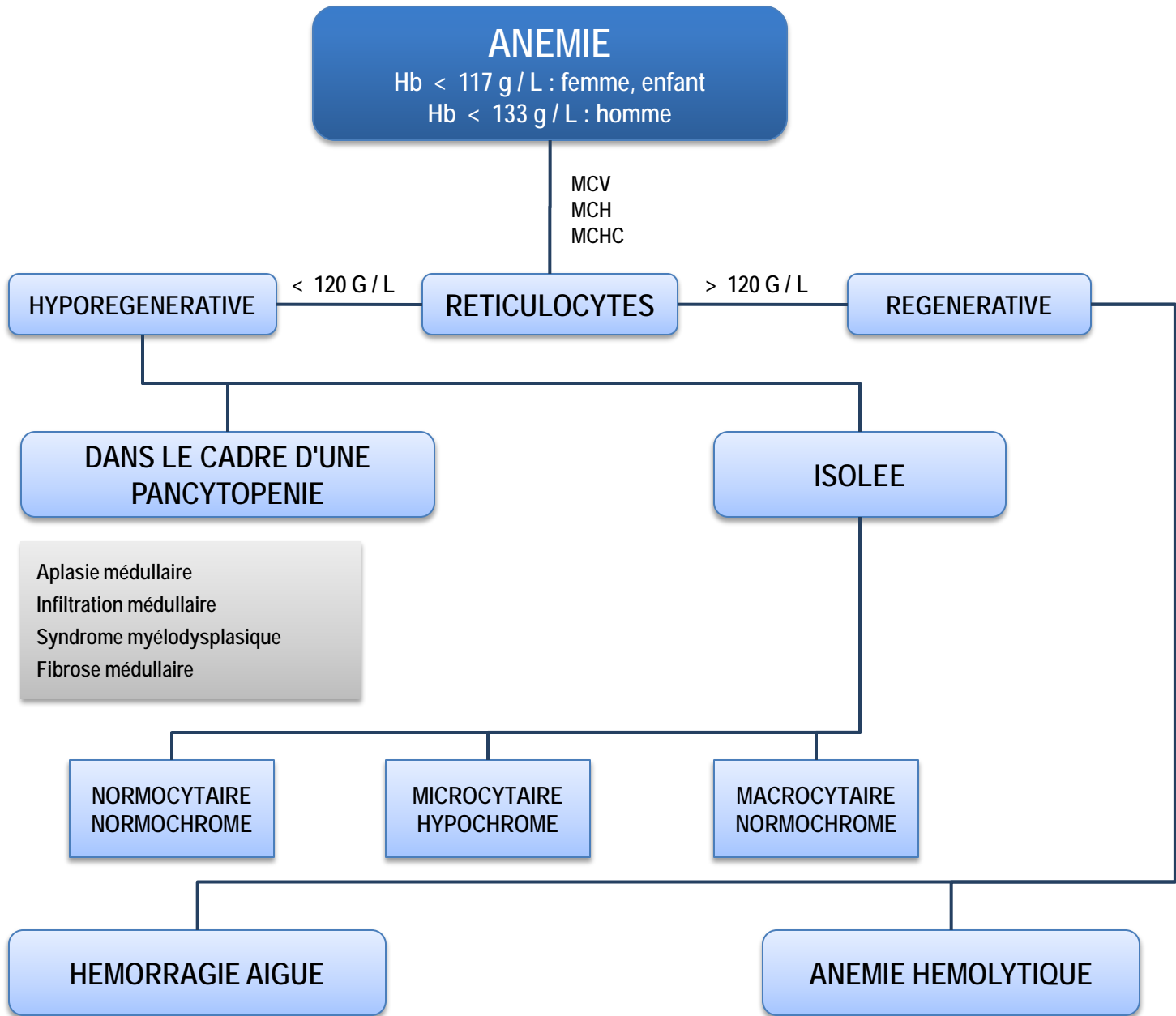
¹ HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

² HNF : Héparine Non Fractionnée

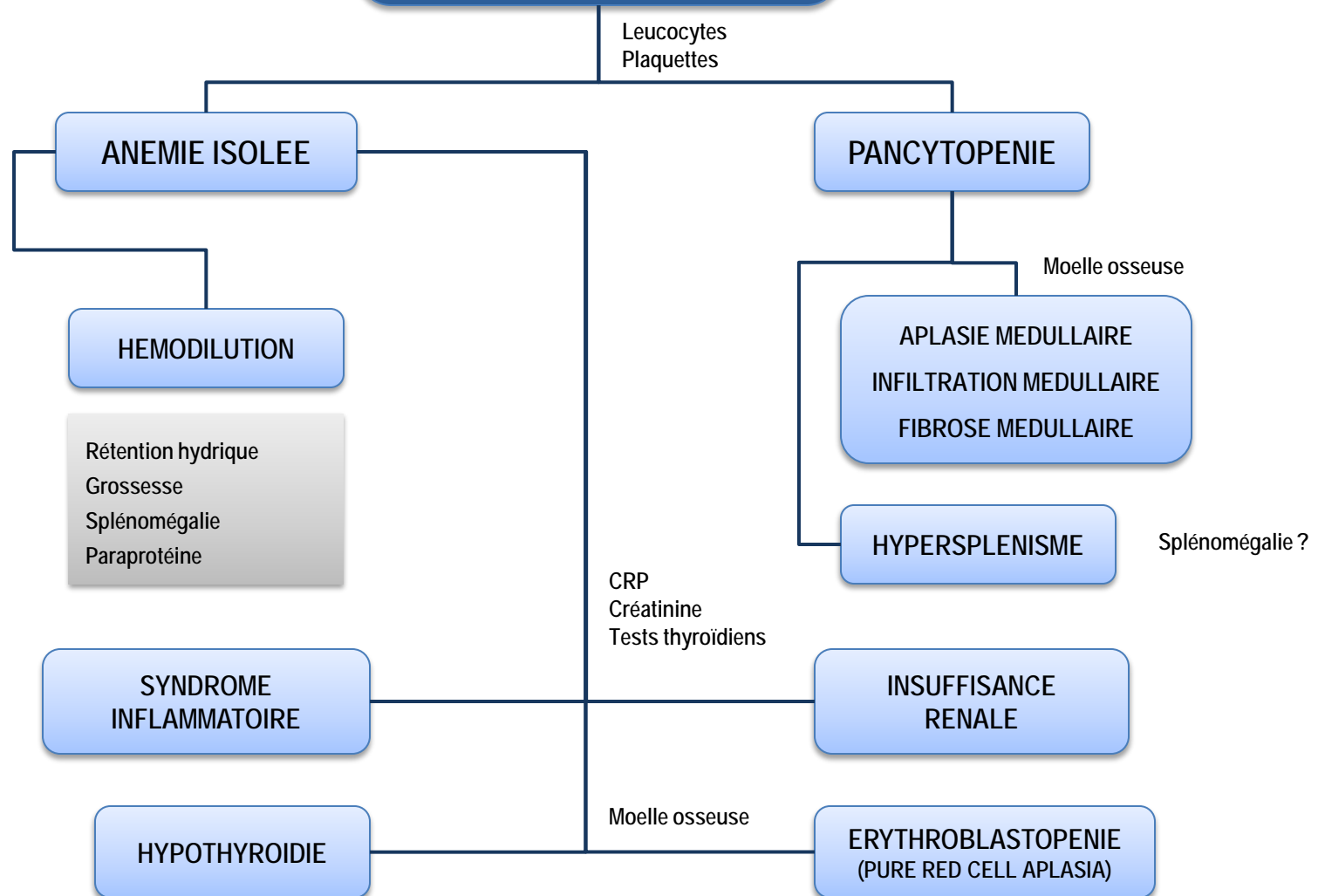
Modifié d'après Giannakopoulos B., Krilis S.A.: How I treat the antiphospholipid syndrome. Blood 2009; 114 : 2020-2030.

Quatrième partie

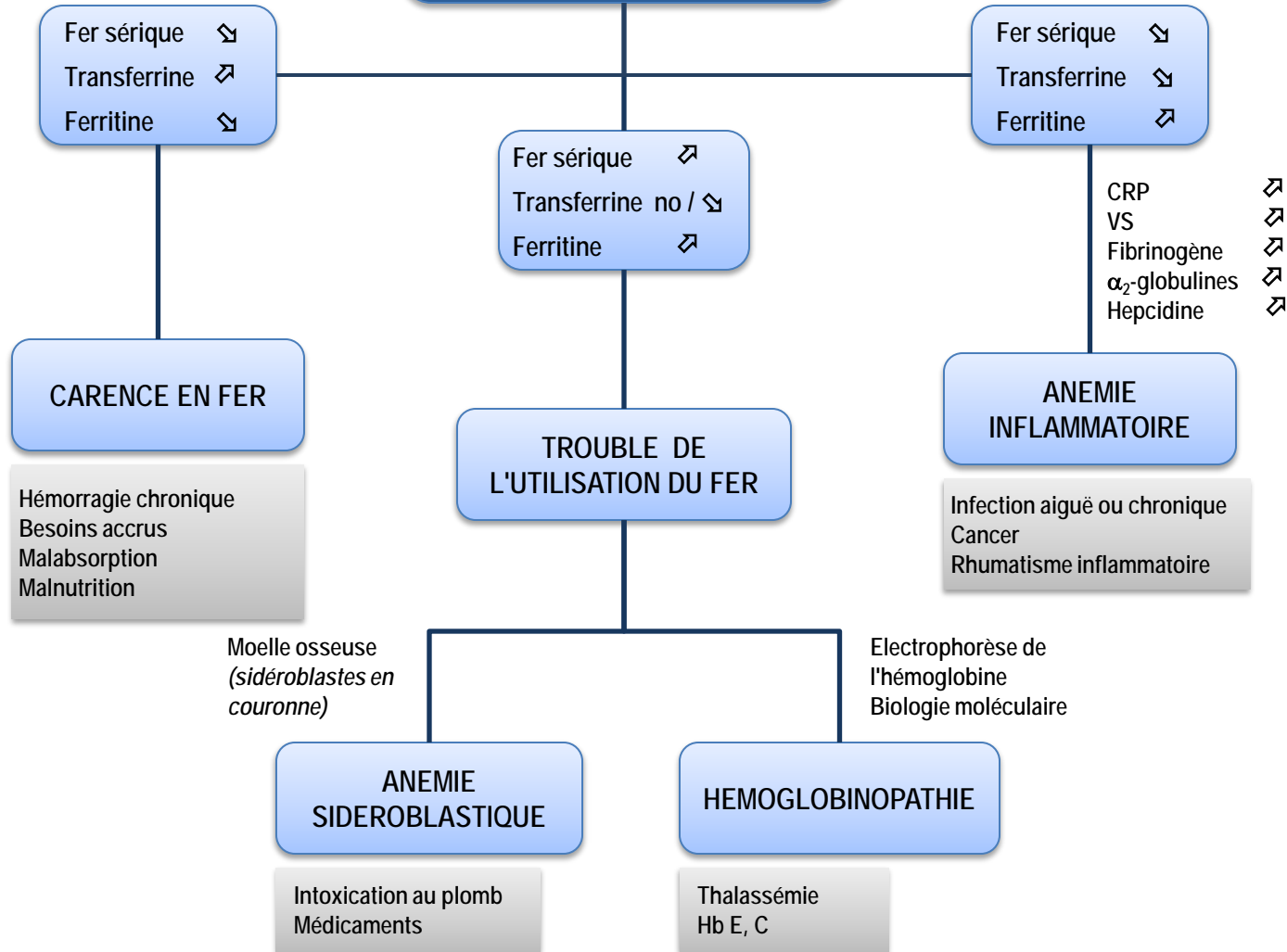
ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES



ANEMIE NORMOCYTAIRE NORMOCHROME HYPOREGENERATIVE

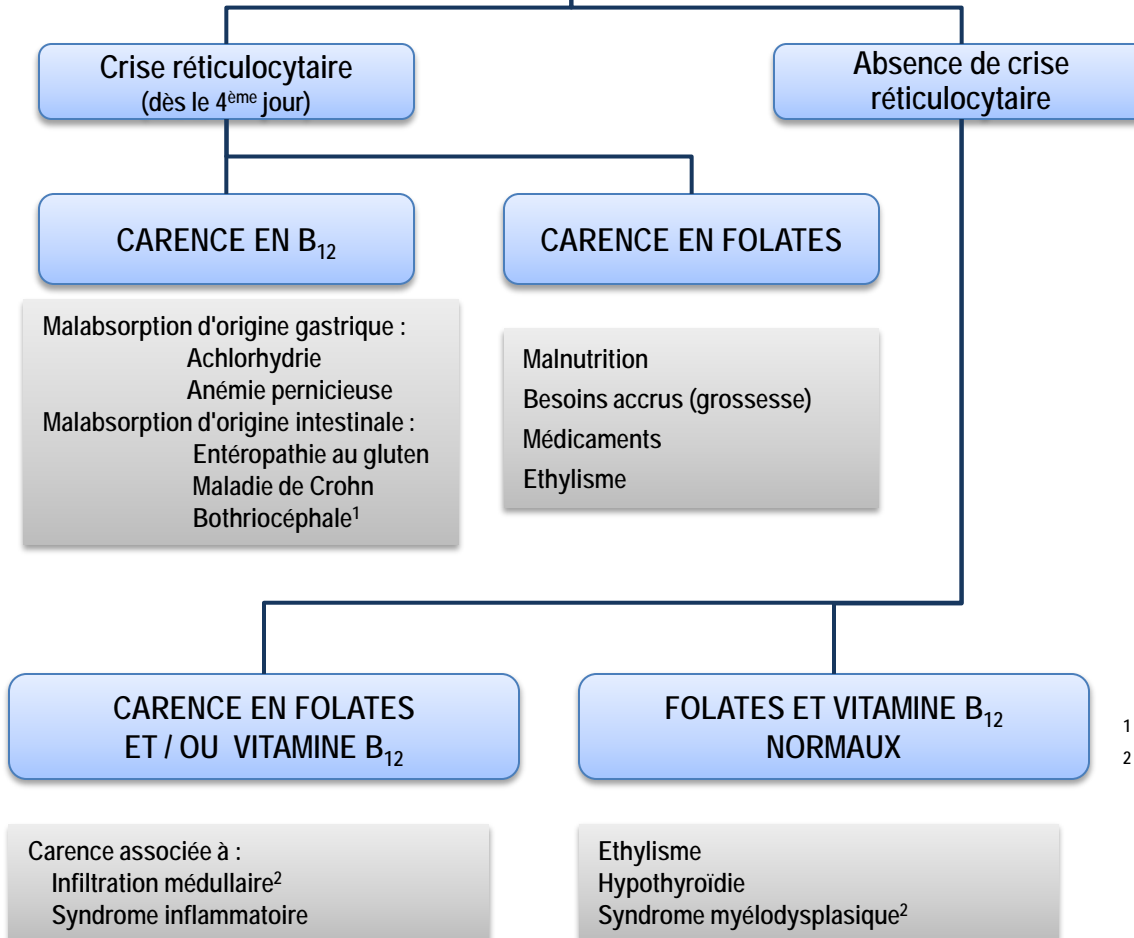


ANEMIE MICROCYTAIRE HYPOCHROME



ANEMIE MACROCYTAIRE

Dosages vitamine B₁₂ et folates
1 mg B₁₂ IM / j
3 mg folates p.o. / j



¹ Diphyllobothrium latum

² 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

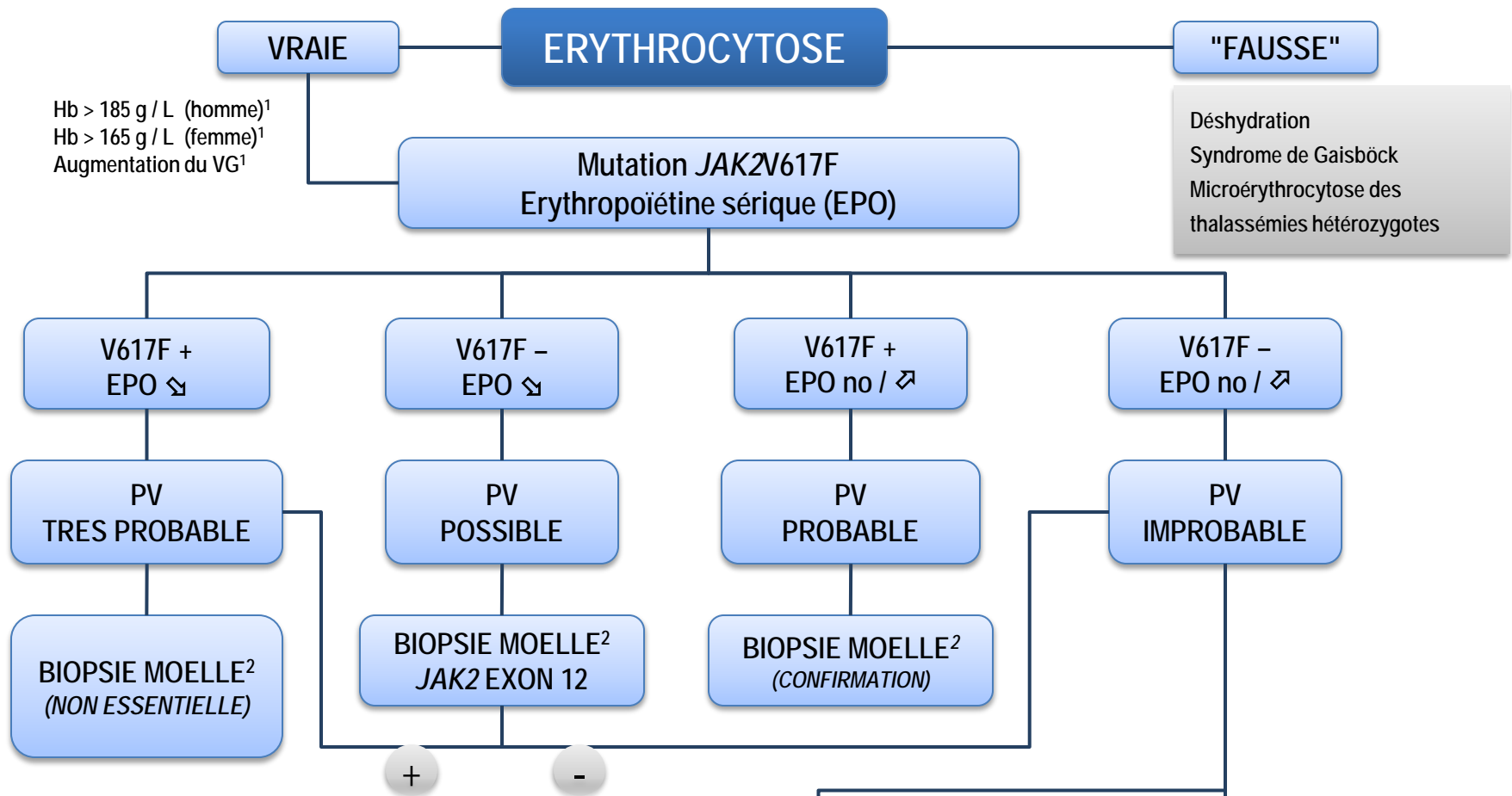
EXTRACORPUSCULAIRE

ANEMIE HEMOLYTIQUE
IMMUNE

HEMOLYSE TOXIQUE
Intoxication au plomb

HEMOLYSE INFECTIEUSE
Malaria

HEMOLYSE MECANIQUE
Microangiopathie

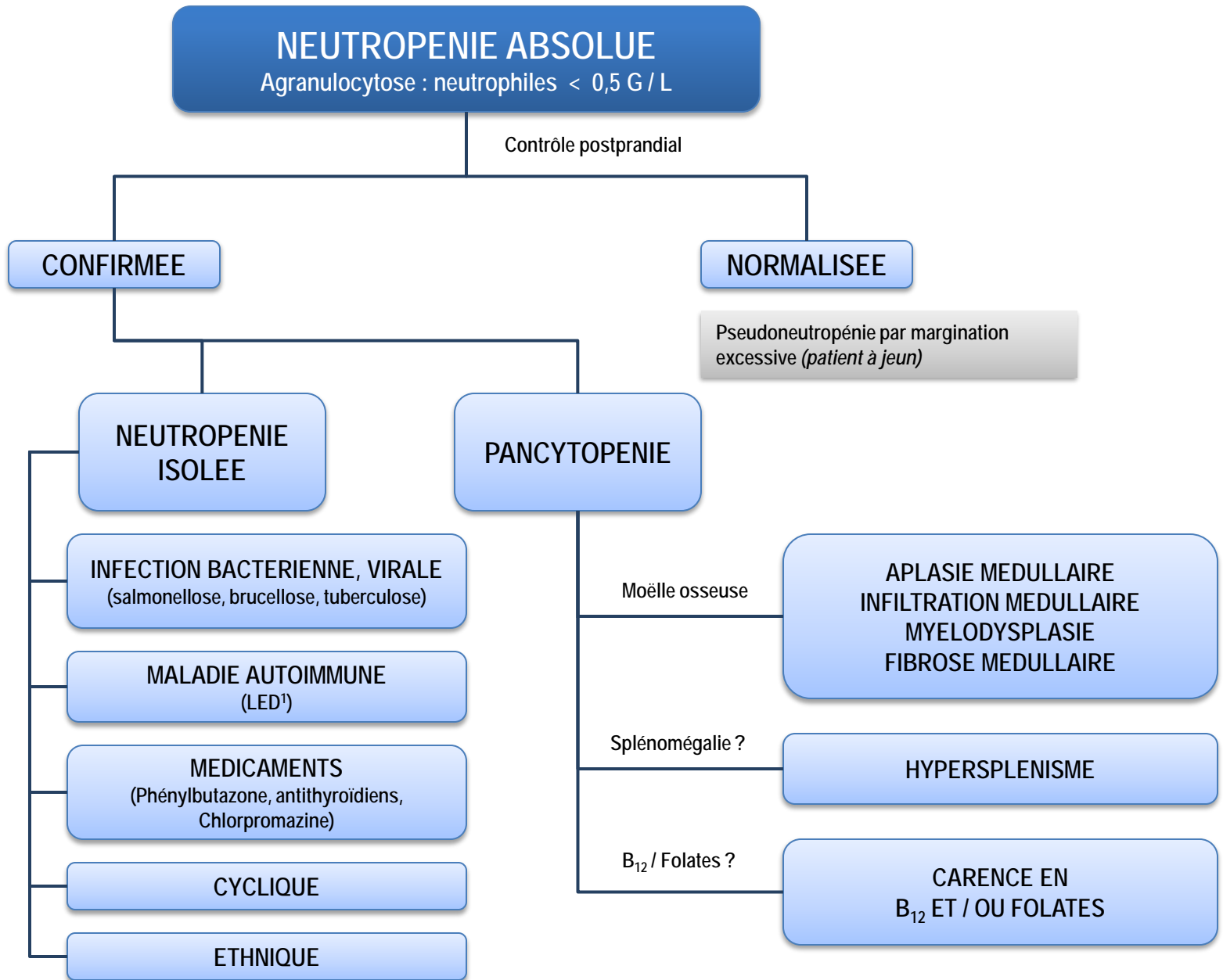


¹ ou : Hémoglobine / hématocrite > au 99^{ème} percentile des méthodes spécifiques de référence en fonction de l'âge, du sexe, de l'altitude, du lieu de résidence

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

² Hypercellularité, nombre augmenté de mégacaryocytes avec anomalies morphologiques, fibrose réticulinique



¹ 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

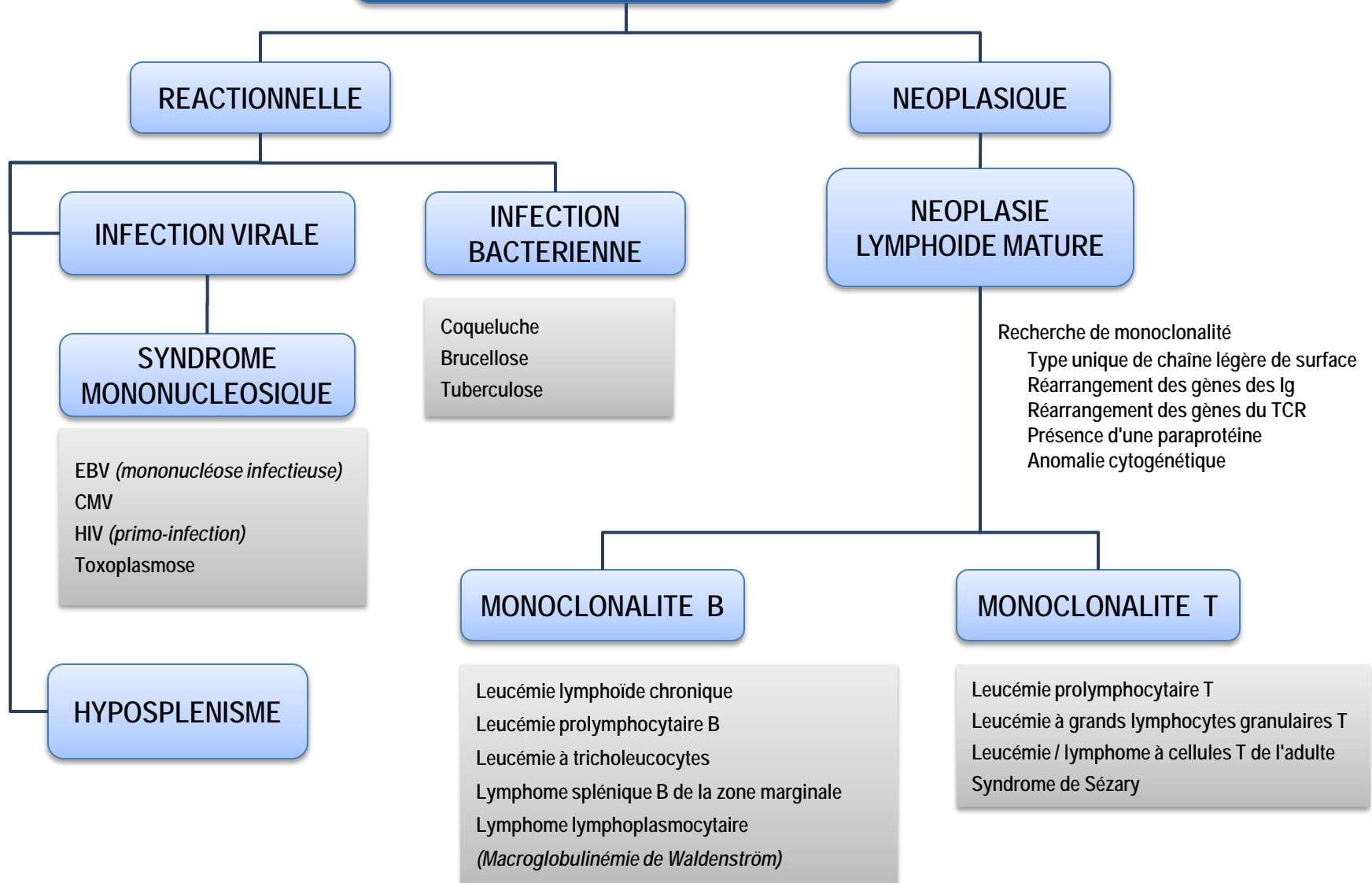
NEOPLASIE MYELOPROLIFERATIVE

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

NEOPLASIE MYELOYDYSPLASIQUE / MYELOPROLIFERATIVE

Leucémie myéomonocytaire 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 hyperéosinophile¹

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)

¹ 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

REACTIONELLE

INFECTION BACTERIENNE

Tuberculose
Salmonellose
Brucellose
Endocardite bactérienne

INFECTION PARASITAIRE

Malaria

PHASE DE CONVALESCENCE APRES INFECTION

PHASE DE REPRISE APRES AGRANULOCYTOSE

HEPATOPATHIE ETHYLIQUE

LYMPHOME DE HODGKIN

TRAITEMENT PAR G-CSF ou GM-CSF

NEOPLASIQUE

NEOPLASIE MYELOYDYSPLASIQUE / MYELOPROLIFERATIVE

Leucémie myélomonocytaire chronique

LEUCEMIE AIGUE

Leucémie myéloïde aiguë avec t(9;11)
Leucémie aiguë myélomonocytaire
Leucémie aiguë monocytaire

IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

BILAN

CLLS : Chaînes Légères Libres Sériques (*monoclonales*)

Immunoglobuline monoclonale sérique et / ou urinaire
CLLS et rapport κ / λ
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 / L¹
CLLS \nearrow / Rapport κ / λ anormal²
Plasmocytes moelle $\geq 10\%$
CRAB \emptyset

MYELOME INDOLENT

Ig monoclonale > 30 g / L¹
CLLS $\nearrow\nearrow$ / Rapport κ / λ anormal²
Plasmocytes moelle > 10%
CRAB + / ++

MYELOME SYMPTOMATIQUE

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

² Augmenté si excès de chaînes légères kappa (κ) monoclonales
Diminué si excès de chaînes légères lambda (λ) monoclonales

THROMBOPENIE

Agrégats plaquettaires

Examen du frottis sanguin

PSEUDOTHROMBOPENIE

THROMBOPENIE VRAIE

Due à l'EDTA (anticoagulant)

THROMBOPENIE ISOLEE

Moelle osseuse
Splénomégalie ?
B₁₂, folates ?

PANCYTOPENIE

↓ Mégacaryocytes (Moelle) ↑

THROMBOPENIE CENTRALE

Thiazide, alcool

INFECTION

EBV
HIV
Malaria

MEDICAMENT

Héparine

CIVD

THROMBOPENIE PERIPHERIQUE

AUTOIMMUNITE

Lupus érythémateux disséminé
Néoplasie lymphoïde

THROMBOPENIE IMMUNE PRIMAIRE

APLASIE MEDULLAIRE INFILTRATION MEDULLAIRE MYELODYSPLASIE FIBROSE MEDULLAIRE

CARENCE EN B₁₂ ET / OU FOLATES

HYPERSPLENISME

THROMBOCYTOSE

ISOLEE

CRP
Fer sérique
Transferrine
Ferritine

Numération réticulocytaire
Bilirubine indirecte
LDH
Haptoglobine

SYNDROME
INFLAMMATOIRE

HEMORRAGIE OU
HEMOLYSE AIGUE

CARENCE EN FER

APRES
SPLENECTOMIE

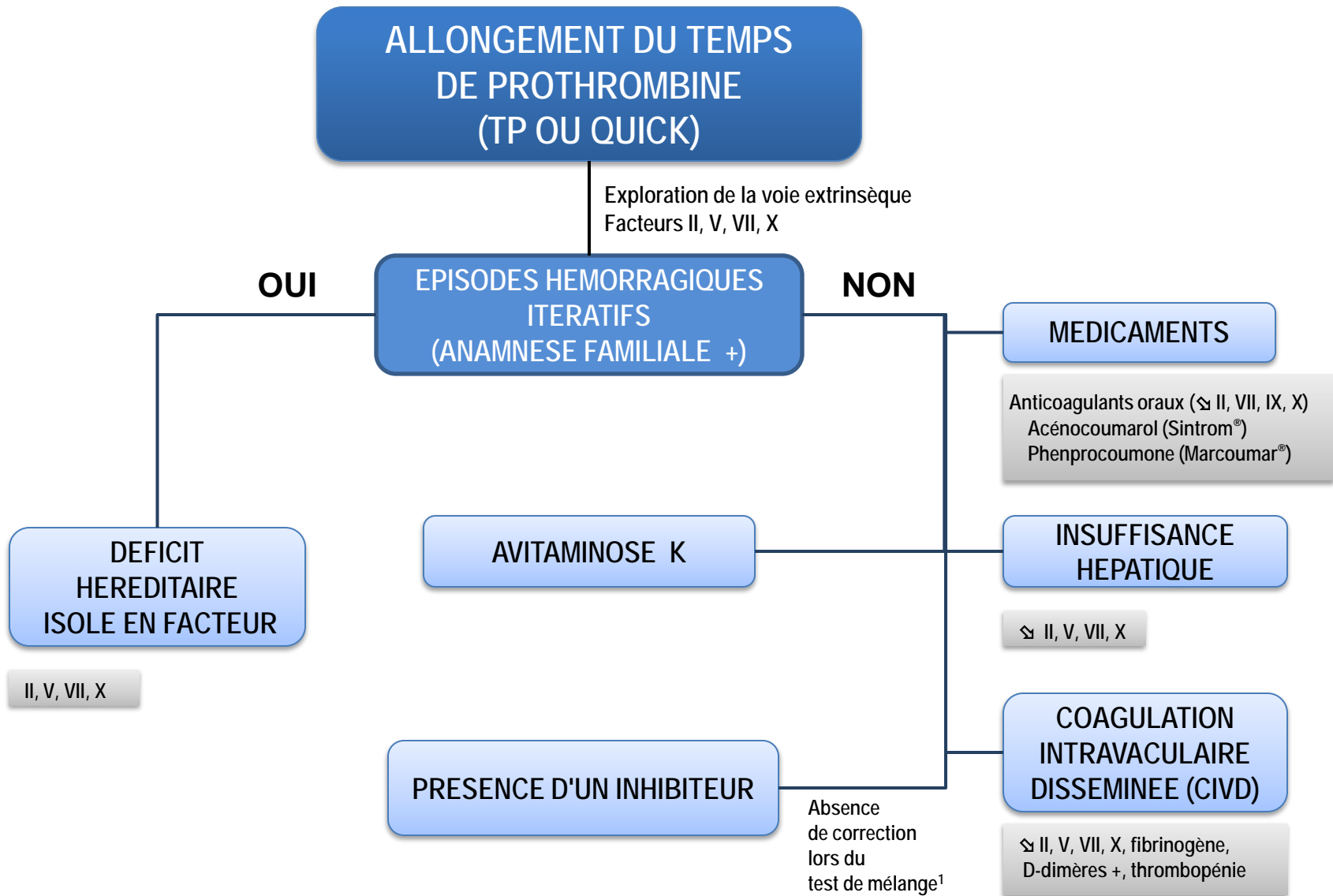
Rate ?

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



¹ Test de mélange : TP / Quick sur mélange plasma du patient + plasma normal 1:1

ALLONGEMENT DU TEMPS DE THROMBOPLASTINE PARTIELLE ACTIVEE (aPTT)

Exploration de la voie intrinsèque

OUI

EPISODES HEMORRAGIQUES ITERATIFS (ANAMNESE FAMILIALE +)

NON

Allongement Du PFA-100™²
⚡ Facteur VIII

MALADIE DE VON WILLEBRAND

Dosage F VIII

⚡ F VIII

Hémophilie A

Dosage F IX

⚡ F IX

Hémophilie B

Dosage F XI

F VIII / IX / XI NORMAL

⚡ FXI

Déficit en facteur XI

Test de mélange¹

aPTT NON CORRIGE

INHIBITEUR FACTEUR VOIE INTRINSEQUE

MEDICAMENTS

Héparines

Test de mélange¹

aPTT CORRIGE

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

aPTT NON CORRIGE

Anticoagulant de type lupique

¹ Test de mélange : aPTT sur mélange plasma du patient + plasma normal 1:1
² PFA-100™ (Platelet Function Analyzer) : détermine le temps d'occlusion d'une membrane *in vitro* (mesure du processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire)
 Remplace, 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, Chairman, Commission de la Formation Postgraduée et Continue, Société Suisse d'Hématologie

Anne Angelillo-Scherrer, Professeur Assistante, Service et Laboratoire central d'Hématologie (LCH) 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

Pierre Cornu : pierre.cornu@hin.ch

Anne Angelillo-Scherrer : anne.angelillo-scherrer@chuv.ch

Avril 2011