

The background of the slide is a microscopic image of a blood smear. It shows numerous red blood cells (erythrocytes) which are small, pinkish-red, and roughly spherical. Interspersed among them are several white blood cells (leukocytes) with large, dark purple nuclei and varying amounts of light purple cytoplasm. The overall appearance is that of a standard hematology slide.

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES EN HEMATOLOGIE GENERALE

UN AIDE-MEMOIRE D'HEMATOLOGIE

**Pierre-Michel Schmidt
Pierre Cornu
Anne Angelillo-Scherrer**
avec la collaboration de :
Claire Abbal
Anne Cairoli
Martine Jotterand
Stéphane Quarroz
Pieter Canham van Dijken

Version 16.0, 2014

**Service d'Hématologie, CHUV - Lausanne
Universitaklinik fur Hematologie, Inselspital - Bern**

TABLE DES MATIERES

Première partie : Pathologie érythrocytaire	PAGES
Différentiation des cellules sanguines	10
Intervalles de référence (IR) en hématologie	11
Erythropoïèse	12
Evaluation d'une anémie	13
Réticulocytes	14
Mécanismes des anémies	15 - 17
Classification physiopathologique des anémies	18
Anémie normocytaire normochrome hyporégénérative	19
Anémie de l'insuffisance rénale	20
Erythroblastopénie - Pure Red Cell Aplasia	21
Aplasie médullaire / Etiologie	22
Anémie aplastique	23 - 25
Anémie microcytaire hypochrome	26 - 41
Métabolisme du fer	27
Régulation par l'Hepcidine	28
Cycle du fer	29
Cycle de la transferrine / Régulation de la ferritine, des récepteurs de la transferrine et du DMT 1	30
Anémie par carence en fer	31 - 34
Pertes physiologiques et biodisponibilité du fer	31
Stades de développement d'une carence en fer / Fer sérique, transferrine et ferritine	32
Etiologie d'une carence en fer	33
Traitement de l'anémie ferriprive	34
Anémie inflammatoire	35
Anémie par défaut d'utilisation du fer	36
Anémie sidéroblastique	36
Structure de l'hémoglobine / Interaction O ₂ et 2,3-DPG	37
Synthèse de l'hème	38
Synthèse de la globine	39
Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène	40
Dégradation de l'hémoglobine	41
Anémie macrocytaire normochrome hyporégénérative	42 - 55
Anémie macrocytaire mégaloblastique / Physiopathologie	43
Structure chimique de la vitamine B ₁₂ et des folates	44
Caractères généraux de la vitamine B ₁₂ et des folates	45
Absorption de la vitamine B ₁₂	46

TABLE DES MATIERES (2)

	PAGES
LDH et anémie	47
Conséquences d'une anomalie de synthèse de l'ADN / Test de Schilling	48
Erythropoïèse normale ou mégaloblastique	49
Causes d'une carence en vitamine B ₁₂	50
Anémie pernicieuse (anémie de Biermer)	51 - 53
Causes d'une carence en folates	54
Attitude en présence d'une anémie macrocytaire	55
Anémie normocytaire normochrome régénérative	56 - 87
Hémorragie aiguë	56 - 57
Anémie hémolytique / Généralités	58 - 59
Anémie hémolytique par anomalie corpusculaire	60 - 81
Glycolyse érythrocytaire	61 - 62
Enzymopathie érythrocytaire	63 - 65
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase	64 - 65
Structure de la membrane érythrocytaire	66
Anomalie de la membrane érythrocytaire	67 - 72
Sphérocytose héréditaire autosomique dominante	68 - 69
Hémoglobinurie paroxystique nocturne (PNH)	70 - 72
Anomalies génétiques de l'hémoglobine / Hémoglobinopathies	73 - 74
Syndromes thalassémiques	75 - 78
α-Thalassémie / β-Thalassémie	76 - 77
Conséquences cliniques des thalassémies	78
Anomalies structurelles de l'hémoglobine / Drépanocytose	79 - 80
Anomalies génétiques combinées de l'hémoglobine	81
Anémie hémolytique par anomalie extracorporelle	82 - 87
Anémie hémolytique immune	82
Anémie hémolytique toxique	83 - 84
Anémie hémolytique d'origine infectieuse	85
Anémie hémolytique d'origine mécanique	86 - 87
Purpura thrombotique thrombopénique (TTP) / Syndrome hémolytique urémique (HUS)	86
Microangiopathie thrombotique / Algorithme diagnostique	87
Deuxième partie : Pathologie leucocytaire	
Répartition leucocytaire	89
Cinétique de la granulopoïèse	90
Etiologie d'une leucocytose neutrophile	91
Signes toxiques des neutrophiles	92

TABLE DES MATIERES (3)

	PAGES
Myélémie / Erythroblastomyélémie	93
Neutropénie	94 - 96
Anomalies morphologiques héréditaires des neutrophiles	97
Eosinophiles	98
Basophiles / Mastocytes	99
Monocytes / Macrophages	100 - 101
Lymphocytes	102 - 113
Organes lymphoïdes / Lymphocytes B et T dans la moelle et dans le sang périphérique	102
Lymphocytes B	103
Étapes de maturation du lymphocyte B dans les organes lymphoïdes secondaires	104
Lymphocytes T / Sélection thymique	105
Marqueurs de différenciation lymphocytaire B et T	106
Lymphocytes NK (Natural Killers)	107
Lymphocytes / Réponse immune	108 - 111
Lymphocytose / Lymphopénie / Plasmocytose / Syndrome mononucléosique	112 - 113
Tumeurs des tissus hématopoïétiques	114 - 202
Classification OMS 2008	114 - 116
Néoplasies myéloïdes	117 - 159
Syndromes myéloprolifératifs (SMP) / Néoplasies myéloprolifératives	118 - 134
Polycythemia Vera	119 - 120
Diagnostic différentiel d'une érythrocytose	121 - 123
Leucémie myéloïde chronique	124 - 126
Thrombocytémie essentielle	127 - 129
Diagnostic différentiel d'une thrombocytose	130
Myélofibrose primaire	131 - 132
Leucémie chronique à neutrophiles / Leucémie chronique à éosinophiles, NOS	133
Mastocytoses	134
Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes avec éosinophilie et anomalies de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1	135
Syndromes myélodysplasiques (SMD)	136 - 145
Caractères généraux / Myélodysplasie	136 - 137
Signes morphologiques de myélodysplasie	138
Classification des SMD / Aspects du sang périphérique et de la moelle osseuse	139
Diagnostic différentiel d'un SMD et d'une leucémie aiguë myéloïde / Anomalies constatées lors des SMD	140
Scores pronostiques / IPSS et WPSS / IPSS révisé (IPSS-R)	141 - 142
Autres facteurs pronostiques des SMD	143
Complications / Evolution / Survie	144
Traitement des SMD	145

TABLE DES MATIERES (4)

	PAGES
Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs / Leucémie myéломonocytaire chronique	146
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	147 - 159
Epidémiologie	147
Présentation clinique	148
Aspects de la moelle osseuse et du sang périphérique	149
Classification OMS 2008	150 - 153
Facteurs pronostiques des LAM	154
Indice de performance de Karnofsky	155
Principes thérapeutiques	156
Chimiothérapie des LAM	157
Cinétique des cellules leucémiques sous l'effet des traitements	158
Greffe de moelle allogénique	159
Néoplasies lymphoïdes	160 - 202
Généralités	160 - 165
Classification simplifiée OMS 2008	160
Démonstration de monoclonalité	161
Etat clinique / critères d'activité de l'ECOG / Facteurs pronostiques / Facteurs prédictifs	161
Bilan d'extension (classification D'Ann Arbor)	162
Bilan initial / Scores IPI et aalPI	163
Traitement des néoplasies lymphoïdes	164
Différenciation des lymphocytes B / Relation avec les principales néoplasies lymphoïdes	165
Néoplasies lymphoïdes à partir de précurseurs des cellules B ou T	166 - 171
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques	166
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques B, NOS	167
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques B avec anomalies génétiques récurrentes	168
Leucémies / lymphomes lymphoblastiques T	169
Marqueurs immunologiques des LAL-B et des LAL-T	170
Traitement des leucémies / lymphomes lymphoblastiques	171
Néoplasies lymphoïdes à cellules B matures	172 - 193
Fréquence relative des leucémies / lymphomes à cellules B matures	172
Lymphome diffus à grandes cellules B, NOS	173
Leucémie lymphoïde chronique	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
Lymphome folliculaire	179

TABLE DES MATIERES (5)

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

TABLE DES MATIERES (6)

Troisième partie : Hémostase	PAGES
Méthodes d'exploration	204
Thrombus et embolie	205
Acteurs principaux de l'hémostase	206
Rôle du foie dans l'hémostase	207
Etapes de l'hémostase / Etapes de l'hémostase primaire	208 - 209
Le facteur de von Willebrand	210
Production des plaquettes à partir du mégacaryocyte	211
Hémostase secondaire / Coagulation	212
Le facteur tissulaire : initiateur principal de la coagulation	213
Les facteurs de la coagulation	214 - 215
Facteurs de la coagulation vitamine K dépendants	215
Cascade de la coagulation	216 - 218
Schéma classique	216
Modifications conceptuelles	217 - 218
Facteur XIII et stabilisation de la fibrine	219
Anticoagulants naturels	220
Hémostase tertiaire / Fibrinolyse	221
Diathèse hémorragique / Hémostase primaire	222 - 231
Purpura vasculaire	222
Allongement du temps d'occlusion (PFA-100™ / PFA-200™)	223
Thrombopathie acquise	224
Thrombopathie héréditaire	225
Thrombopénie	226 - 231
Définition / Risque hémorragique / Quelques règles ou conseils	226
Thrombopénie dans le cadre d'une bi- ou pancytopénie	227
Thrombopénie isolée d'origine centrale	227
Thrombopénie périphérique isolée	228 - 230
Non immunologique	228
Immunologique	229
Thrombopénie induite par l'héparine (HIT)	229
Thrombopénie immune primaire (Primary ITP)	230
Investigation d'une thrombopénie	231
Diathèse hémorragique / Coagulation	232 - 236
Anomalies constitutionnelles et acquises de la coagulation	232
Hémophilie	233 - 234
Maladie de von Willebrand	235 - 236

TABLE DES MATIERES (7)

	PAGES
Maladie thromboembolique	237 - 247
Triade de Virchow / Principaux facteurs de risque	237
Tests diagnostiques de thrombophilie	238
Cible des anticoagulants	239
Traitement et prophylaxie	240 - 242
Antiagrégants plaquettaires	240
Héparines, inhibiteurs de la thrombine et du facteur Xa	241
Antagonistes de la vitamine K	242
INR	242
Fibrinolytiques	242
Maladie thromboembolique veineuse / Principes d'anticoagulation	243
Indications des nouveaux anticoagulants anti - Xa et anti - IIa	244
Effets des anticoagulants sur les tests de coagulation	245
Syndrome des antiphospholipides	246 - 247
Critères cliniques et biologiques	246
Algorithme diagnostique	247
Quatrième partie : Algorithmes diagnostiques	
Anémie	249
Anémie normocytaire normochrome hyporégénérative	250
Anémie microcytaire hypochrome	251
Anémie macrocytaire	252
Anémie régénérative	253
Erythrocytose	254
Neutropénie absolue	255
Neutrophilie absolue	256
Lymphocytose absolue	257
Eosinophilie absolue	258
Monocytose absolue	259
Immunoglobuline monoclonale	260
Thrombopénie	261
Thrombocytose	262
Allongement du temps de prothrombine (TP, Temps de Quick)	263
Allongement du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)	264
En guise de conclusion	265

Première partie

PATHOLOGIE ERYTHROCYTAIRE

DIFFERENCIATION DES CELLULES SANGUINES

Facteurs hématopoïétiques de croissance de la phase précoce

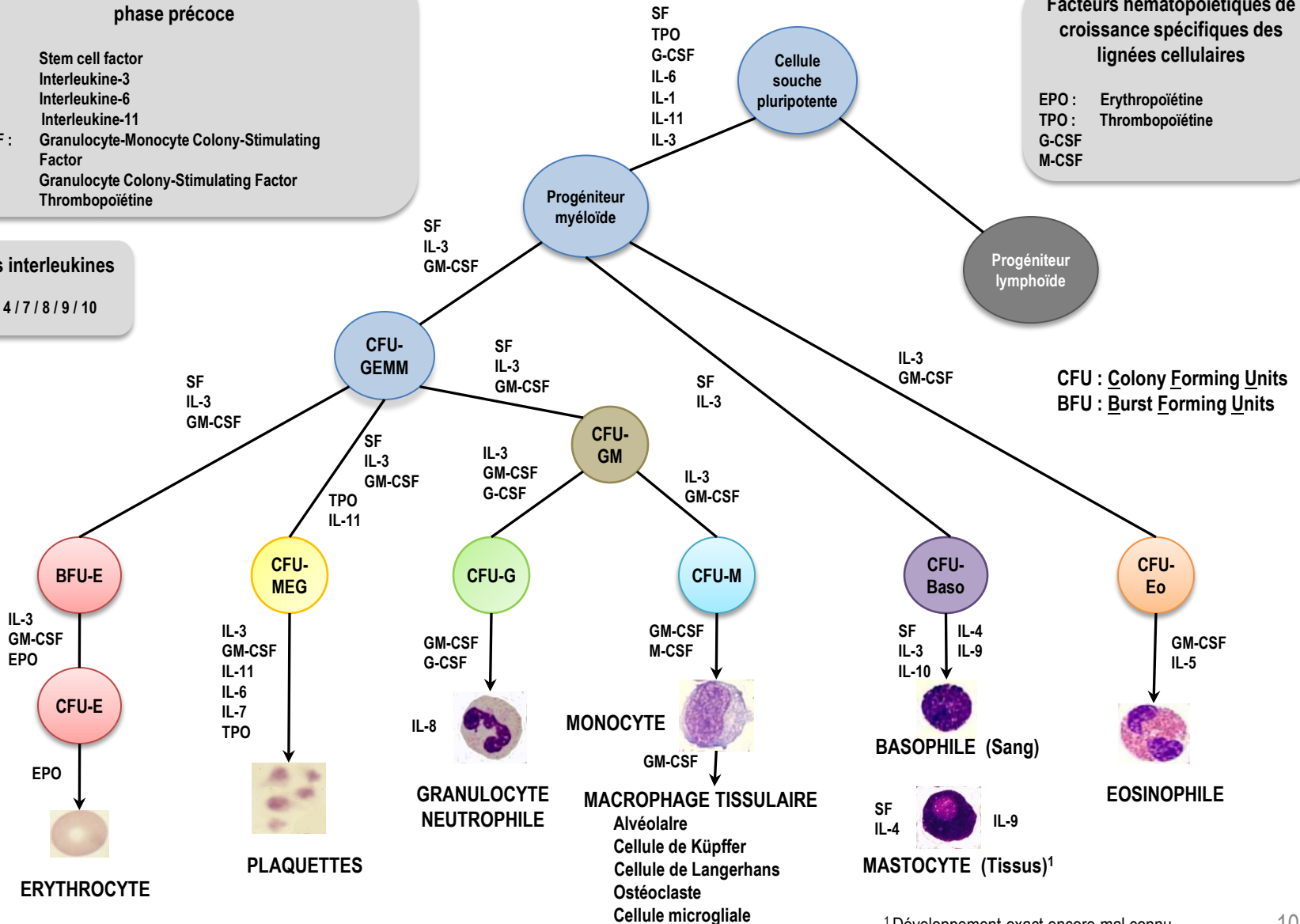
SF : Stem cell factor
 IL-3 : Interleukine-3
 IL-6 : Interleukine-6
 IL-11 : Interleukine-11
 GM-CSF : Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor
 G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor
 TPO : Thrombopoïétine

Autres interleukines

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

Facteurs hématopoïétiques de croissance spécifiques des lignées cellulaires

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



¹Développement 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 ² (indice d'anisocytose)	%	< 15	
RETICULOCYTES (valeurs relatives)	‰	5 – 15	
RETICULOCYTES (valeurs absolues)	G / L	20 – 120	
LEUCOCYTES	G / L	4,0 – 10	
PLAQUETTES	G / L	150 – 350	

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

² RDW : *RBC Distribution Width* = Intervalle de distribution des érythrocytes (anisocytose)**

T / L : Tera / L = 10¹² / L

G / L : Giga / L = 10⁹ / L

fL : Femtolitre = L⁻¹⁵

pg : Picogramme = g⁻¹²

LCH-CHUV, 2014

INDICES COMPLEMENTAIRES*

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

* Indices fournis par certains automates

³ HYPO : Fraction des Erythrocytes Hypochromes

⁴ MCVr : *Mean Cellular Volume of reticulocytes* = Volume Cellulaire Moyen des réticulocytes** ou
MRV : *Mean Reticulocyte Volume* = Volume Réticulocytaire moyen**

⁵ CHR : *Cellular Hemoglobin Content of reticulocytes* = Contenu cellulaire en Hb des réticulocytes**

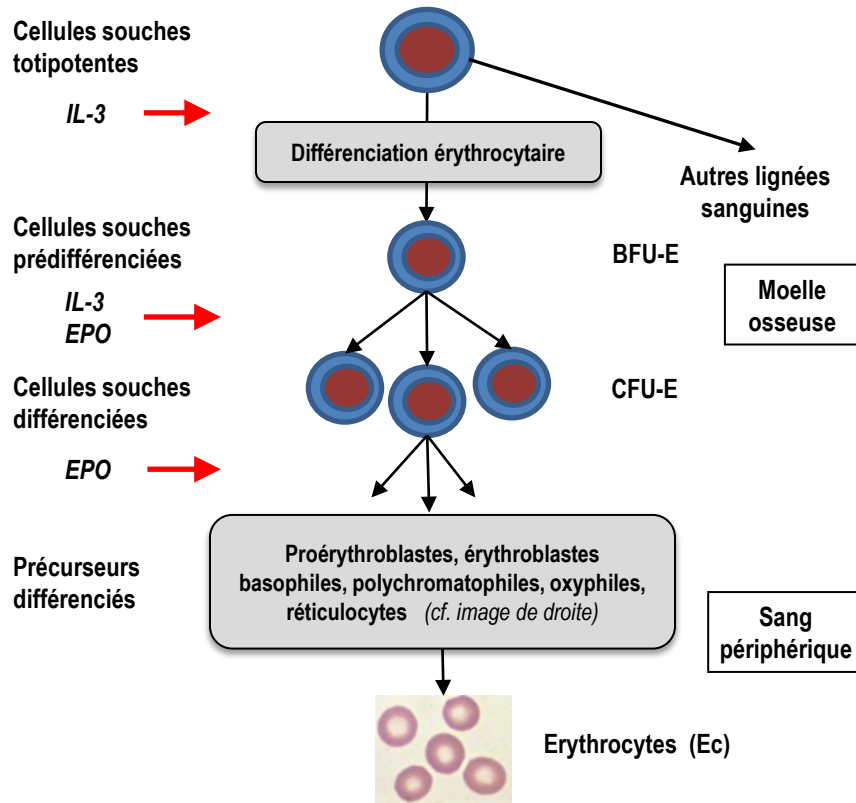
⁶ IRF : *Immature Reticulocyte Fraction* = Fraction de Réticulocytes Immatures

⁷ MPV : *Mean Platelet Volume* = Volume Plaquettaire Moyen**

⁸ PDW : *Platelet Distribution Width* = Intervalle de distribution des Plaquettes**

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

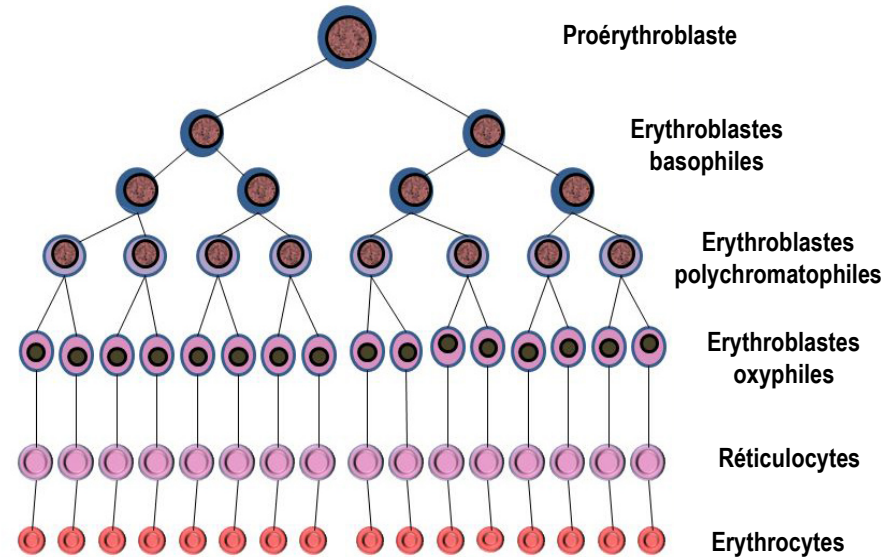
ERYTHROPOIESE



BFU : Burst Forming Unit

CFU : Colony Forming Unit

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



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

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

EVALUATION D'UNE ANEMIE

3 PARAMETRES

Hémoglobine (g / L)

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

Hématocrite (%)

3 INDICES

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

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

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

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

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

NUMERATION DES RETICULOCYTES

v. p. suivante

RETICULOCYTES

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

Nombre absolu de réticulocytes :

< 120 G / L : Anémie hyporégénérative

> 120 G / L : Anémie régénérative

Indice de production des réticulocytes (IPR) :

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

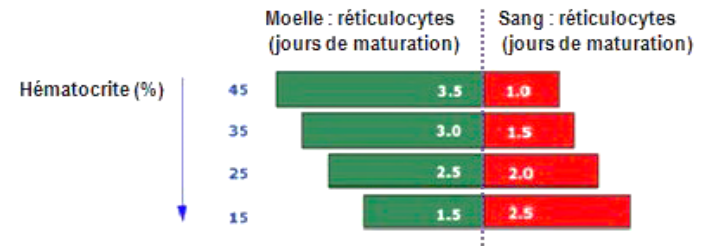
Normal : 1,0-2,0

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 ARN² :

HFR (High-Fluorescence Reticulocytes) élevé → Réticulocytes immatures (IRF³)

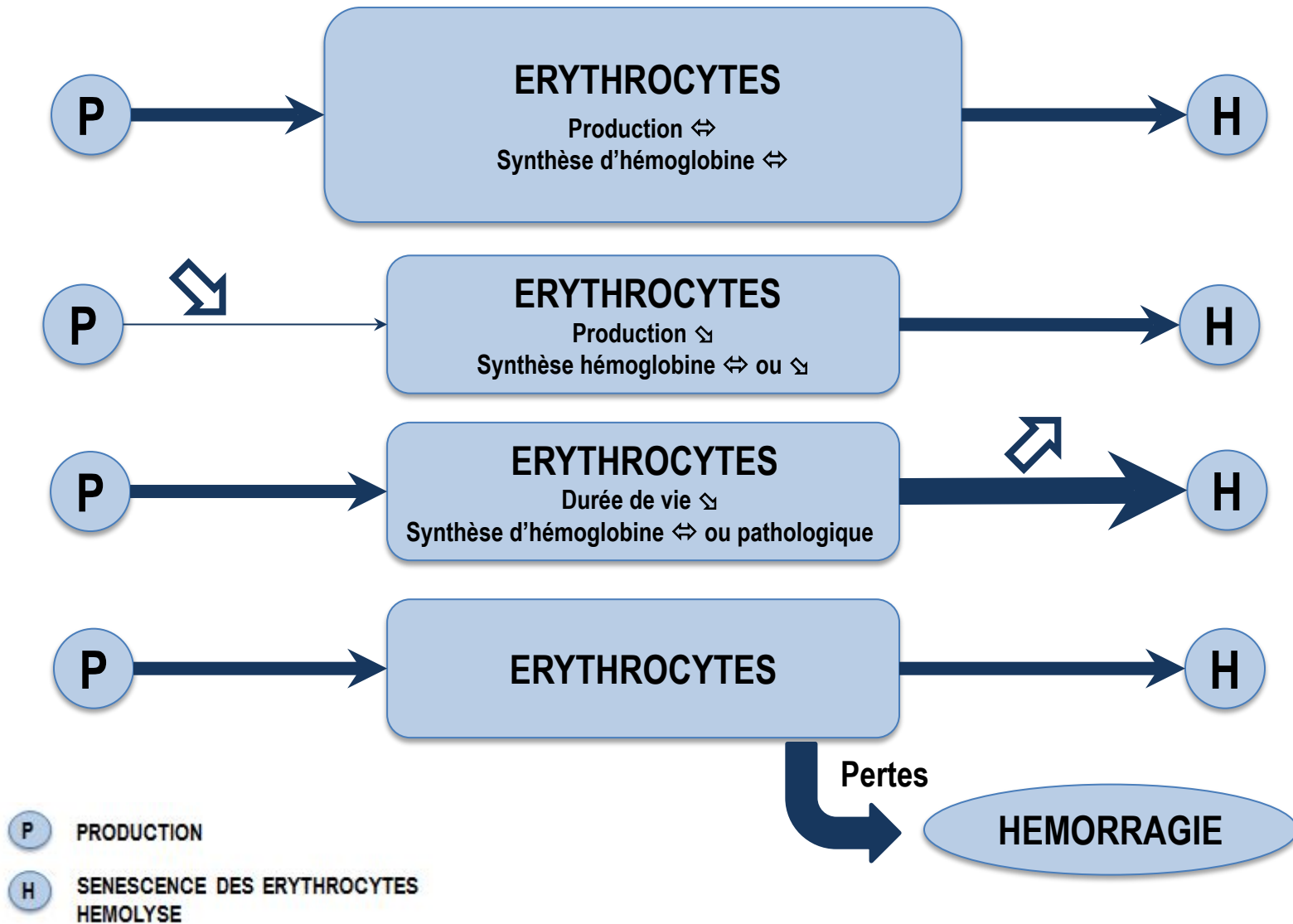
MFR (Medium-Fluorescence Reticulocytes) : moyen

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

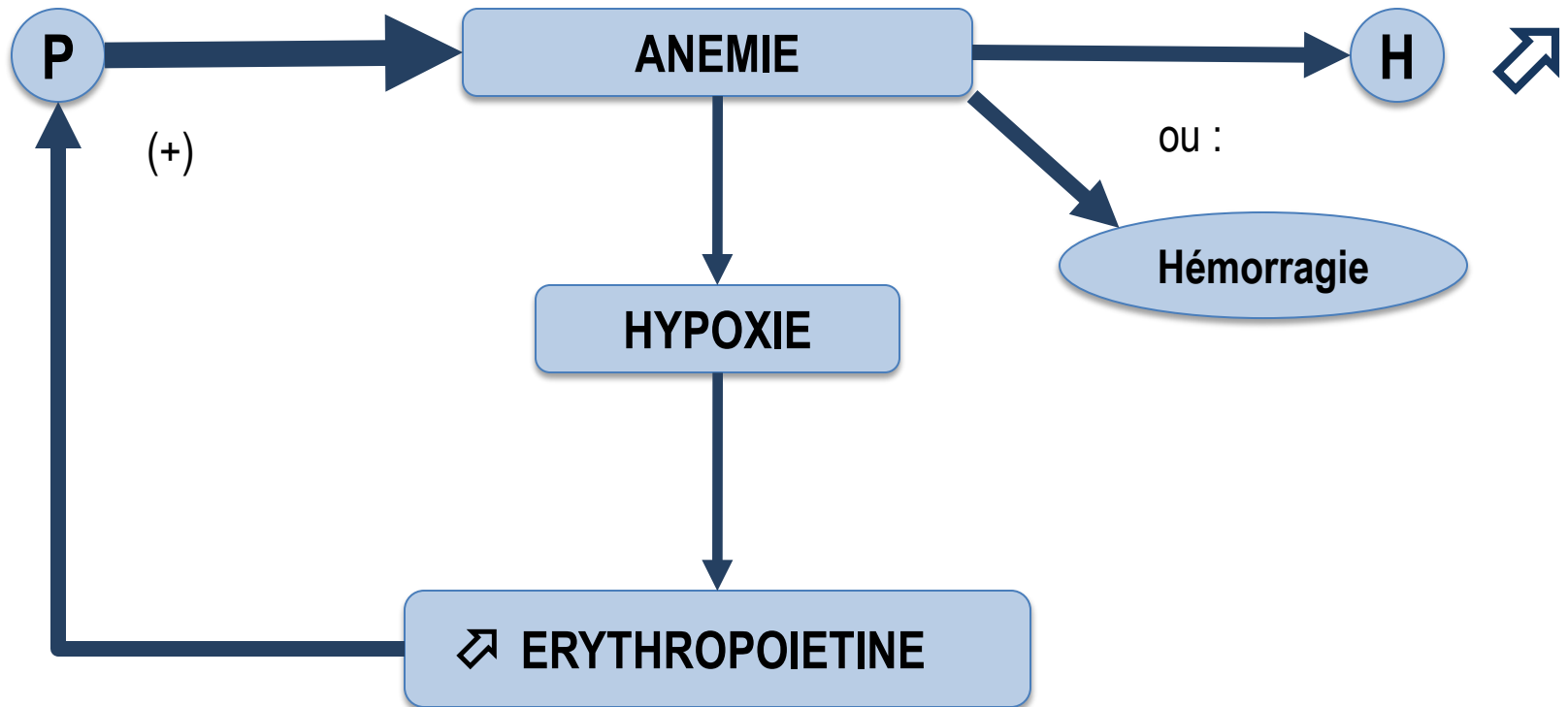
² Par cytométrie de flux

³ Immature Reticulocyte Fraction. Une augmentation de cette fraction peut précéder celle des réticulocytes et être ainsi un signe précoce de reprise ou de stimulation de l'érythropoïèse
Par ex. : a) après greffe de moelle; b) évaluation de l'efficacité de l'administration d'érythropoïétine

MECANISMES DES ANEMIES



MECANISMES DES ANEMIES (2)

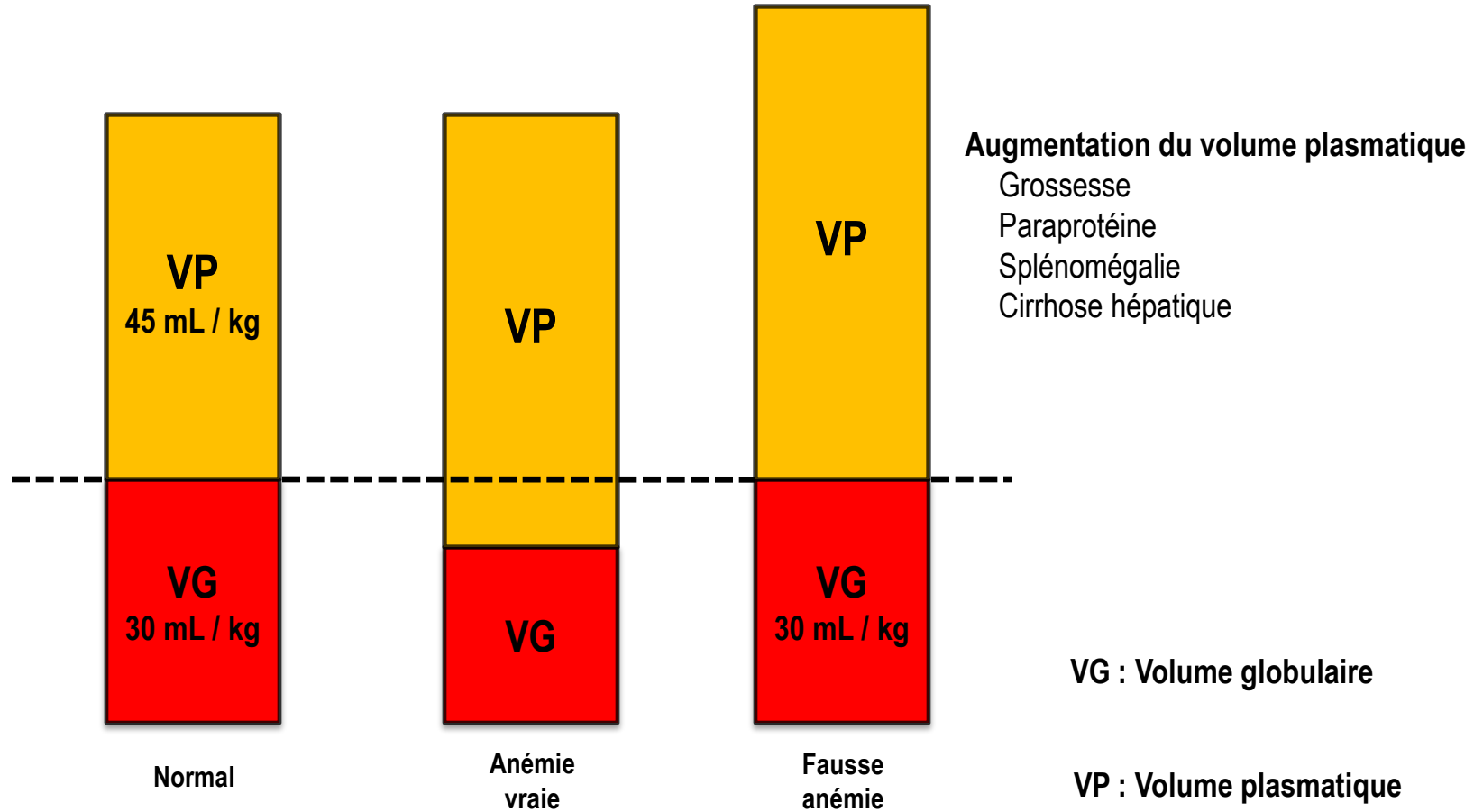


P PRODUCTION

H SENESCENCE DES ERYTHROCYTES
HEMOLYSE

MECANISMES DES ANEMIES (3)

VOLUMES GLOBULAIRE, PLASMATIQUE ET SANGUIN



ANEMIES

CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

ANEMIE HYPOREGENERATIVE

(Réticulocytes < 120 G / L / IPR < 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 sidérolastique, thalassémie*)

MACROCYTAIRE NORMOCHROME

- 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

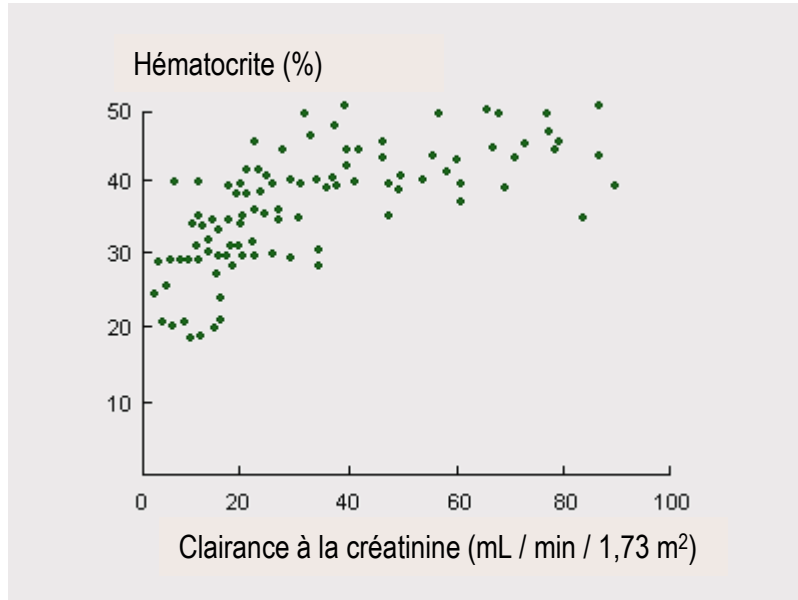
INFILTRATION MEDULLAIRE (*Leucémie aiguë, néoplasie lymphoïde, cancer métastatique*)

FIBROSE MEDULLAIRE

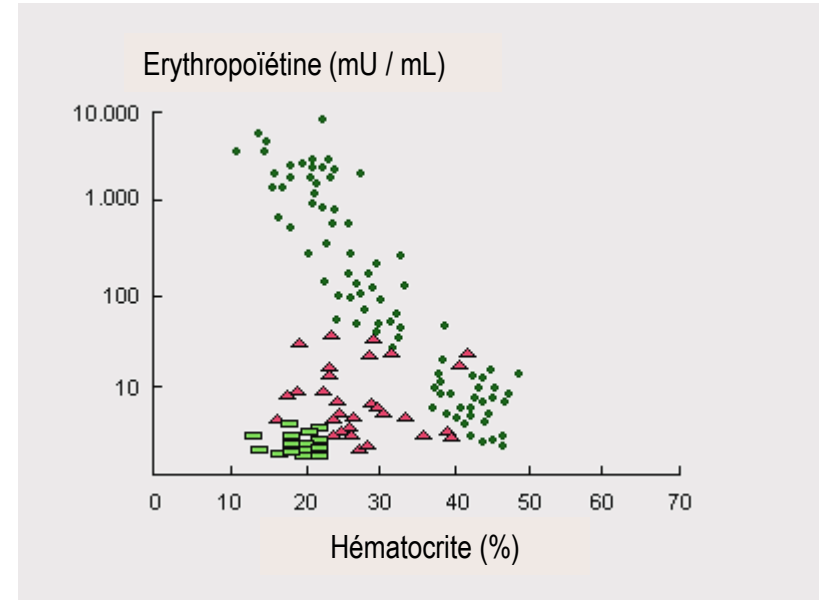
HEMOPHAGOCYTOSE

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*)

CONNECTIVITE

PARVOVIRUS B19

GROSSESSE

MEDICAMENTS :

Antiépileptiques

Azathioprine

Chloramphénicol

Sulfamidés

Isoniazide

Procaïnamide

APLASIE MEDULLAIRE

ETIOLOGIE

APLASIE MEDULLAIRE HEREDITAIRE

ANEMIE DE FANCONI
DYSKERATOSE CONGENITALE

APLASIE MEDULLAIRE ACQUISE

IDIOPATHIQUE (> 2/3 des cas)

SECONDAIRE

Radiations ionisantes

Toxiques non médicamenteux (*benzène...*)

Médicaments

Aplasia médullaire obligatoire (*cytotoxicité directe*)

Médicaments cytotoxiques (*agents alkylants*)

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

Chloramphénicol

Phénylbutazone et dérivés

Sels d'or

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

Affection immune (*thymome*)

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (*PNH*)

Syndrome myélodysplasique hypoplasique

Grossesse

ANEMIE APLASTIQUE DUE AU CHLORAMPHENICOL

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

ANEMIE APLASTIQUE (AA)

GENERALITES

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

CARACTERISTIQUES

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

CLASSIFICATION

AA MODEREE	AA SEVERE (SAA)	AA TRES SEVERE (VSAA)
Cellularité médullaire < 30% de la norme ☒ d'au moins 2 / 3 lignées < normes (<i>sang</i>) NAN 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)

PRONOSTIC

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

Dépend de la sévérité de la maladie

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

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

Aucun âge limite pour le traitement immunosuppresseur

ANEMIE APLASTIQUE (2)

TRAITEMENT

TRAITEMENT

Elimination des agents pathogènes potentiels

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

Traitement immunosuppresseur

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

En investigation : analogues de la thrombopoïétine

Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HST)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 : Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine \pm corticoïdes \pm G-CSF	HST¹ si donneur HLA compatible dans la fratrie Sinon, immunosuppression : Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine \pm corticoïdes \pm G-CSF 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 : Globuline anti-lymphocytaire + Cyclosporine \pm corticoïdes \pm G-CSF Eventuellement HST¹ d'un donneur non apparenté HLA compatible	Immunosuppression : Globuline anti-lymphocytaire ³ + Cyclosporine \pm corticoïdes \pm G-CSF

¹ HST : Hématopoïetic Stem cell Transplantation

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

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

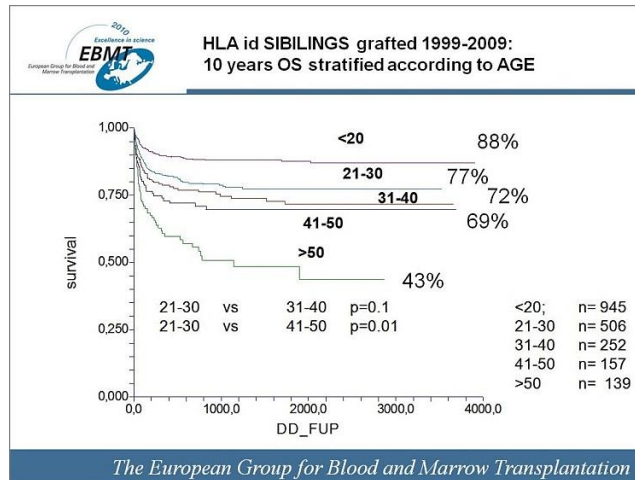
³ Toxicité non négligeable chez les patients très âgés pour lesquels l'immunosuppression devrait se limiter à l'association Cyclosporine, corticoïdes et G-CSF

ANEMIE APLASTIQUE (3)

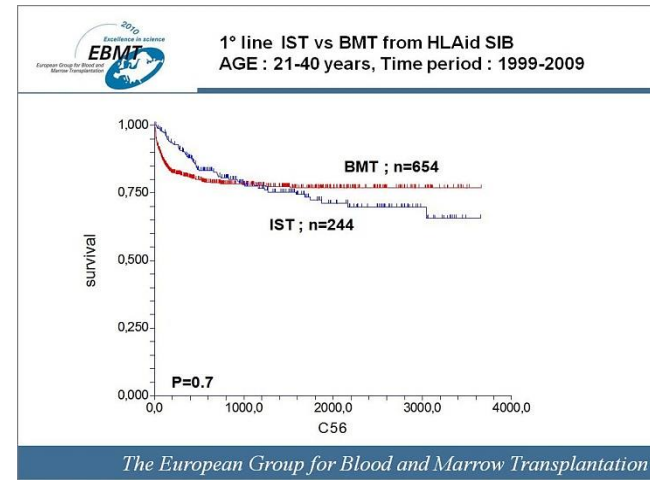
TRAITEMENT (2)

GREFFE DE MOELLE OSSEUSE VS IMMUNOSUPPRESSION

1

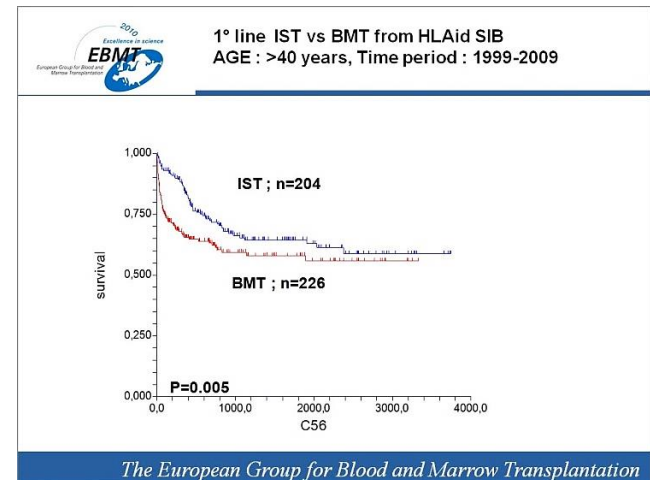


2



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

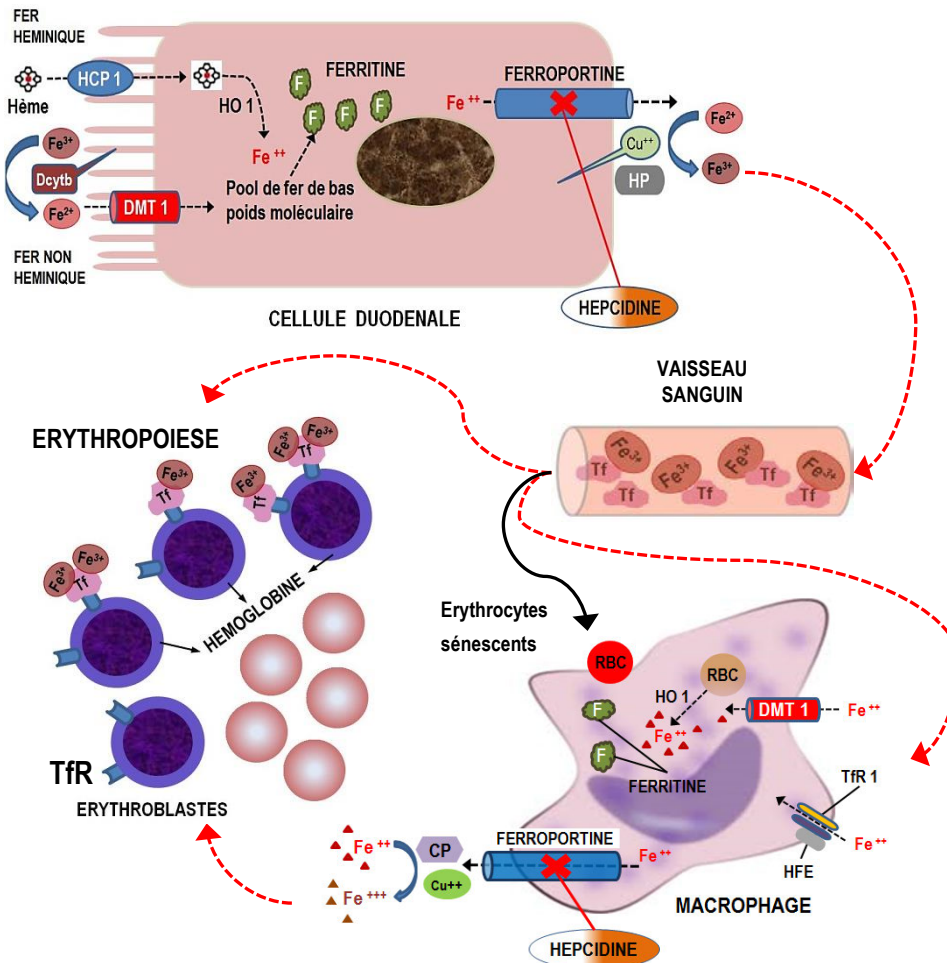
HEMOGLOBINOPATHIE

β -Thalassémie
 α -Thalassémie
Hémoglobines E, C

ANEMIE SIDEROBLASTIQUE

Héréditaire
Acquis : Primaire
 Secondaire
 Plomb
 Médicaments
 Alcool

METABOLISME DU FER



ABSORPTION DU FER :

Fer héminique :

1. Cellule duodénale :

Probablement par voie de **HCP 1¹** → Dégradation de l'hème par l'**Hème Oxygénase 1 (HO 1⁶)** → récupération du **Fe²⁺** → Pool de **Fe²⁺** → Liaison à la **Ferritine** (peut fixer 4'000 atomes **Fe²⁺**)

2. Macrophage :

Phagocytose érythrocytes sènescents → dégradation de l'hème par l'**Hème Oxygénase 1 (HO 1⁶)** → **Fe²⁺** → pool de **Fe²⁺** → **Ferritine** → **Hémosidérine**

Fer élémentaire (cellule duodénale / macrophage) :

Réduction du **Fe³⁺** en **Fe²⁺** par **Dcytb²** → Absorption par **DMT 1³**

CIRCULATION DU FER :

Fe²⁺ quitte la cellule duodénale / macrophage par la voie de la **Ferroportine**, régulée par l'**Hépcidine** (cf. ci-dessous) → **Fe²⁺** oxydé en **Fe³⁺** par l'**Héphaestine (Hp⁵)** en présence de **Cu²⁺** (cellule duodénale) ou par la **Céruloplasmine (CP⁷)** en présence de **Cu²⁺** (macrophage) → Liaison **Fe³⁺** à la **Transferrine (Tf)** (protéine de transport bivalente) → transfert vers cellules **Fe**-dépendantes par récepteur spécifique (**TfR⁴**) (p.ex. : érythroblastes médullaires / synthèse de l'hème)

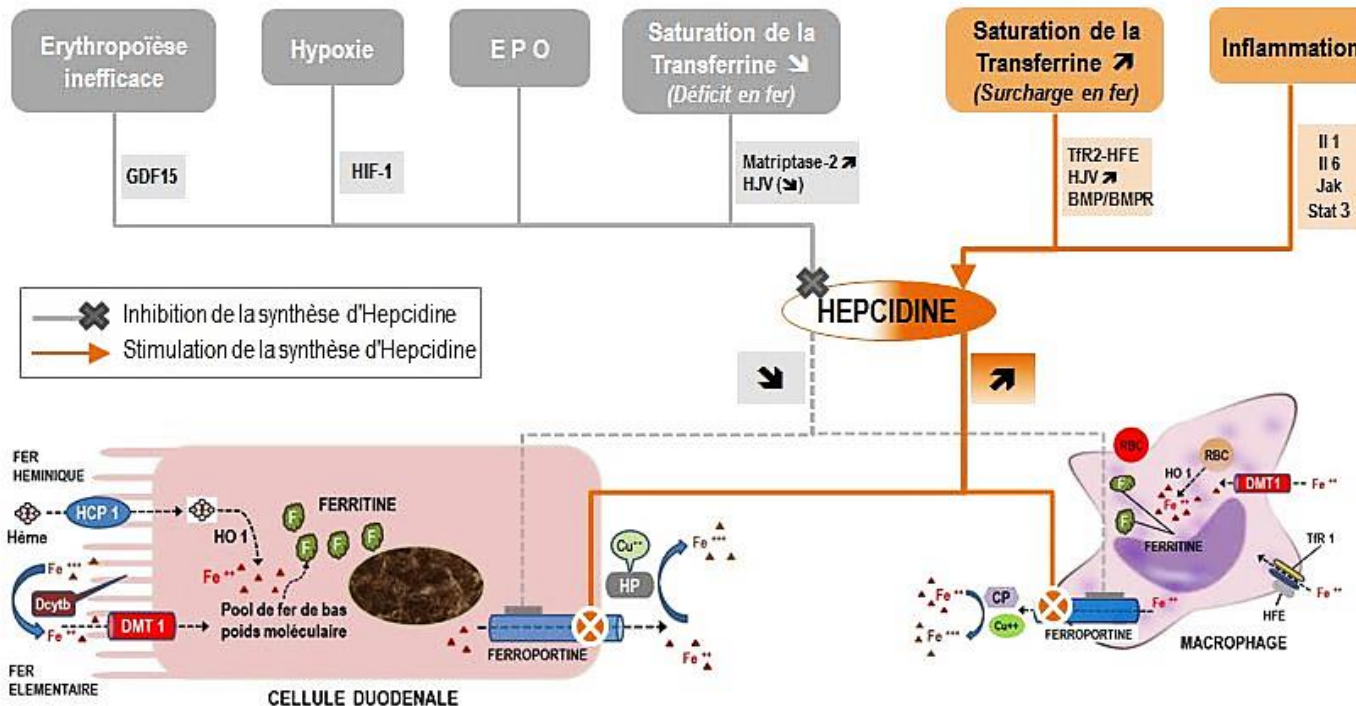
↘ **Hépcidine** : ↓ **Ferroportine** (internalisation) → ↓ transfert du **Fe²⁺** qui reste dans la cellule → **carence fonctionnelle** → une surcharge en **Fe** des macrophages (p.ex. : **anémie inflammatoire**)

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

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

METABOLISME DU FER

REGULATION PAR L'HEPCIDINE

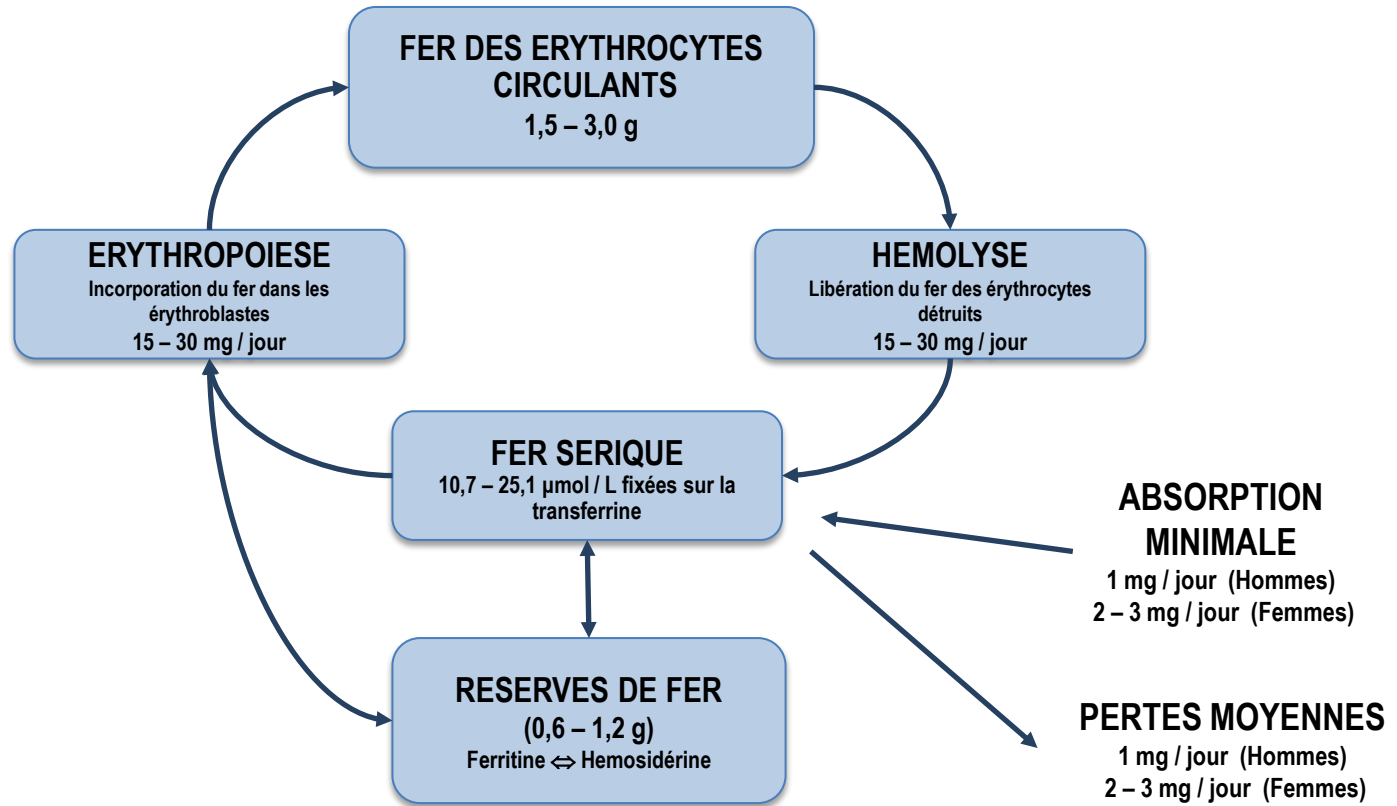


L'**Hepcidine** contrôle le fonctionnement de la **ferroportine** et règle ainsi la résorption et la distribution du fer. Les mécanismes en **gris** ont pour conséquence une diminution de l'**Hepcidine** se traduisant par un transit du fer normal ou augmenté. En **orange**, les causes de stimulation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

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

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

CYCLE DU FER



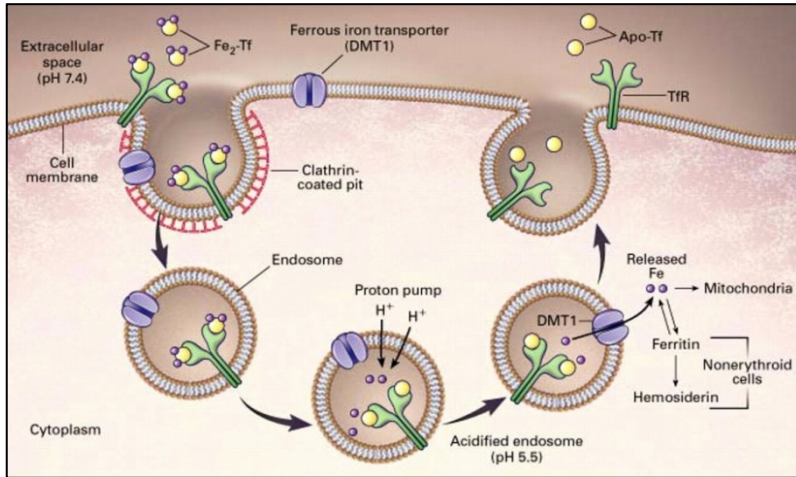
Intervalles de référence¹ :

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	
CST	0,20 – 0,40 (H ²)	0,15 – 0,35 (F ³)
Ferritine sérique	6 mois – 2 ans	15 – 120 µg / L
	H : > 2 ans	30 – 300 µg / L
	F : 2 – 50 ans	10 – 160 µg / L
	F : > 50 ans	30 – 300 µg / L

Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) :

Fer (µmol / L) / 2 x Transferrine (µmol / L)

CYCLE DE LA TRANSFERRINE



TfR : Récepteur de la transferrine. Fixe 2 molécules de transferrine bivalente
DMT 1 : Divalent Metal Transporter 1. Transporteur du fer non 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) : Iron Responsive Element(s) (motifs ARNm)

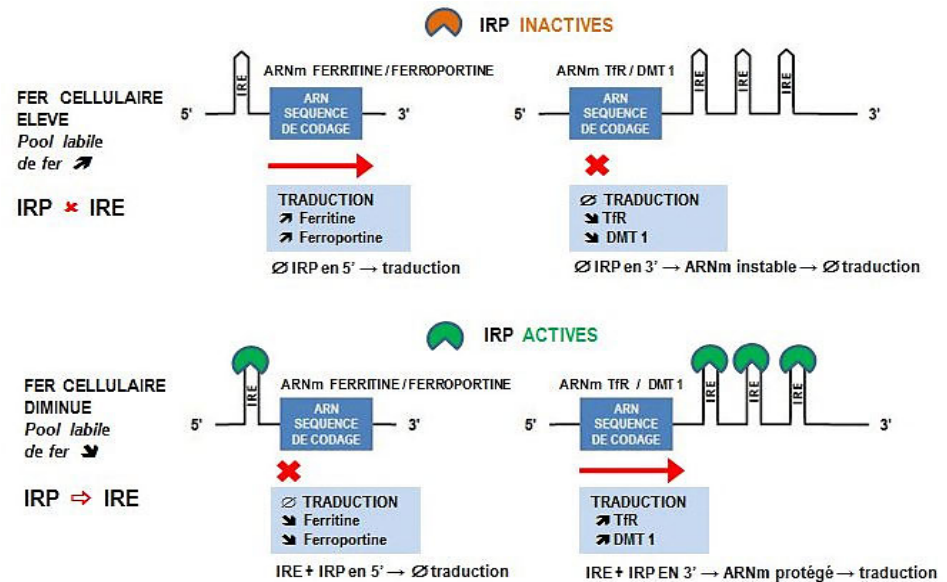
Les interactions entre IRE(s) et IRP permettent la régulation de la synthèse de la ferritine, de la ferroportine, du DMT 1 et des récepteurs de la transferrine (TfR) en fonction de la charge en fer du pool labile intracellulaire

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

1. \varnothing ARNm de la ferritine, de la ferroportine → \varnothing synthèse → \varnothing capacité de stockage du fer
2. \varnothing ARNm du TfR et de DMT1 → \varnothing synthèse → \varnothing absorption et transport du fer

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

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



ANEMIE PAR CARENCE EN FER

PERTES PHYSIOLOGIQUES DE FER

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

FEMME : 1 mg / jour : pertes basales

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

BIODISPONIBILITE DU FER

ABSORPTION :

Fer héminique 25-30%

Fer non héminique 1-7%

↗ Ascorbates, citrates, tartrates, lactates

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

STADES DE DEVELOPPEMENT D'UNE CARENCE EN FER

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

ANEMIE MICROCYTAIRE HYPOCHROME FER SERIQUE / TRANSFERRINE / FERRITINE

	FER SERIQUE	TRANSFERRINE	FERRITINE
CARENCE EN FER	↘	↗	↘
ANEMIE INFLAMMATOIRE	↘	↘	↗
TROUBLE DE L'UTILISATION DU FER	↗	no / ↘	↗

Récepteurs solubles de la transferrine :

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

Protoporphyrine zinc érythrocytaire (peu spécifique) :

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

Sidéroblastes en couronne :

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

ETIOLOGIE D'UNE CARENCE EN FER

Perte sanguine chronique
Augmentation des besoins
Malabsorption
Apport alimentaire insuffisant

CAUSES DE PERTE CHRONIQUE DE FER

Ménométrorragies, hématuries, rectorragies, mélénas, parasites (*ankylostome duodéal*), hématuries
Hémolyses intravasculaires (*Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne*)
Dons de sang fréquents, phlébotomies, saignements provoqués (*Syndrome de Lasthénie de Ferjol*)

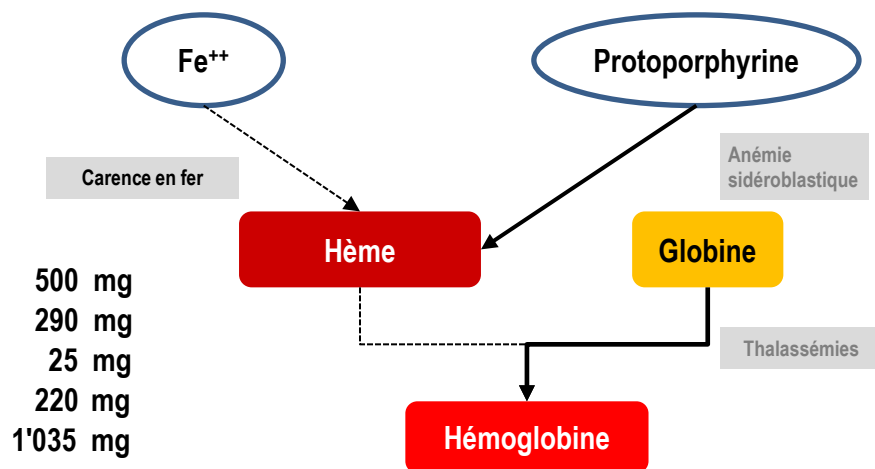
Les hémorragies chroniques (anémies microcytaires hypochromes) doivent être impérativement distinguées des hémorragies aiguës (anémies normocytaires normochromes régénératives). Se souvenir que 1 L de sang = 500 mg de fer

AUGMENTATION DES BESOINS

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

BESOIN EN FER ET GROSSESSE

Augmentation du volume globulaire maternel
Besoins foetaux
Placenta
Pertes basales (*0,8 mg / jour pendant 9 mois*)
TOTAL :



DEFICIT FONCTIONNEL EN FER

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

TRAITEMENT DE L'ANEMIE FERRIPRIVE

TRAITEMENT CAUSAL

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

Par voie orale :

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

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

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

La patiente reçoit 100 mg / jour de Fe^{++} 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

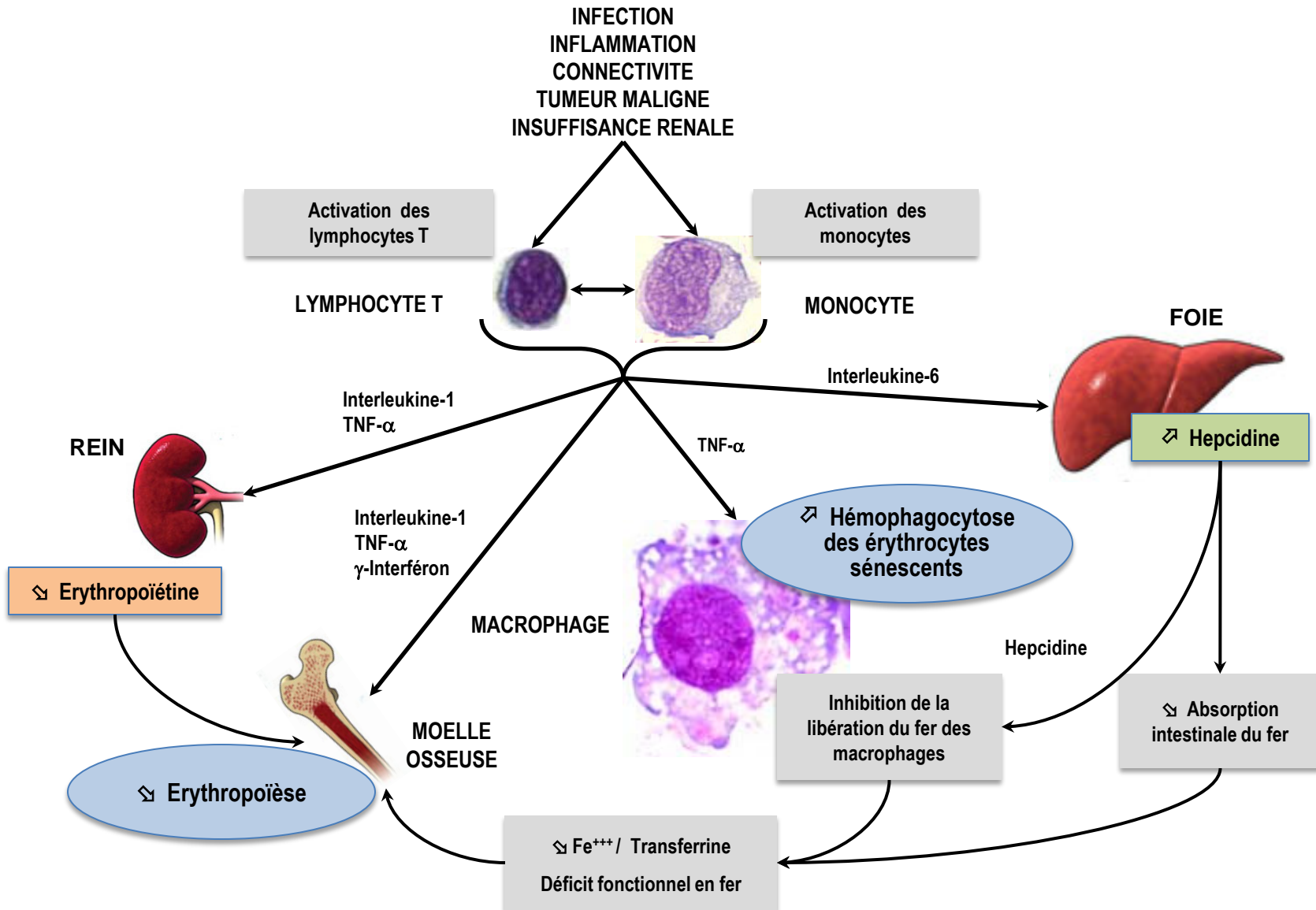
Par voie parentérale : 1-3 perfusion(s) de 500 mg (15 mg / kg) de carboxymaltose ferrique
év. oxyde de Fe^{+++} saccharose : 100-200 mg IV 1-3 x / semaine

Indications : Déficit fonctionnel en fer (contenu en Hb des réticulocytes (CHR^1) : < 28 pg ; pourcentage d'érythrocytes hypochromes (HYPO^1) : $> 5\%$
Syndrome de malabsorption
Intolérance digestive majeure du fer par voie orale
Absence d'observance du patient
Hémorragie chronique importante et permanente
Rares mutations des gènes du DMT 1 (végétariens²) ou de la Matriptase-2 : IRIDA (v. p. 28)

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

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

ANEMIE INFLAMMATOIRE



ANEMIE PAR DEFAUT D'UTILISATION DU FER

ANEMIE SIDEROBLASTIQUE

PHYSIOPATHOLOGIE

Anomalie de synthèse du noyau porphyrrique
Présence de sidéroblastes en couronne (*moelle osseuse*)
Rôle de la vitamine B₆ (*Pyridoxine*)

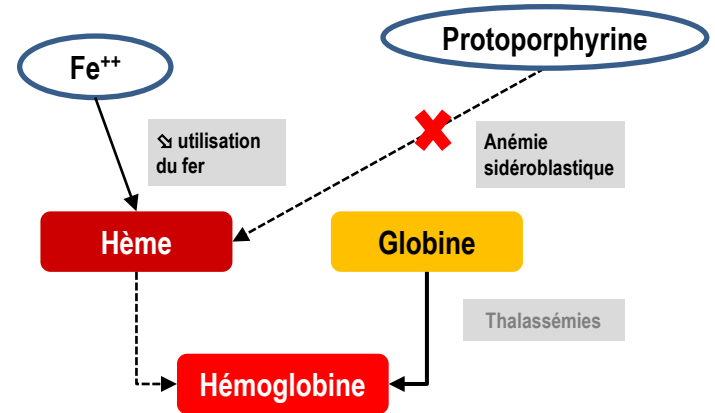
CLASSIFICATION

Forme acquise

Primaire

Secondaire : Plomb (*saturnisme*), Isoniazide
Chloramphénicol, Pyrazinamide, Alcool

Forme héréditaire : *Liée au sexe, Autosomale, Mitochondriale*



SYNDROMES THALASSEMIQUES (v. p. 75-78)

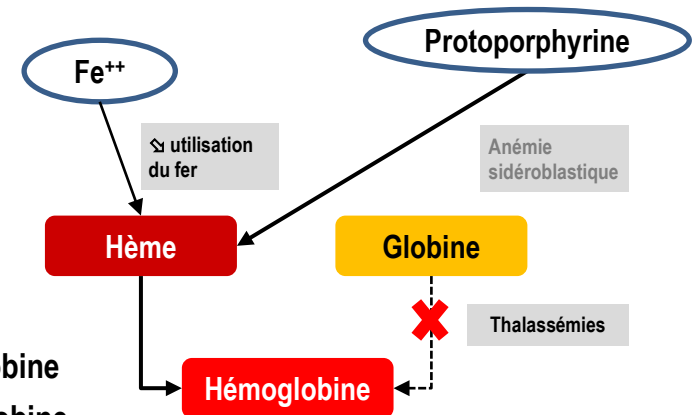
Défaut de synthèse de chaînes de la globine

Importante hétérogénéité moléculaire

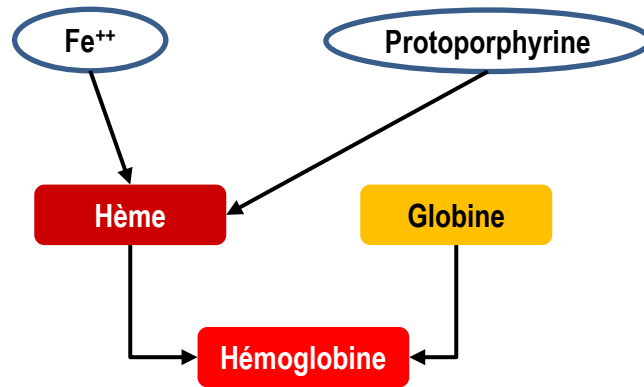
(altérations du DNA, par ex. délétions plus ou moins importantes, mutations ponctuelles)

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

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



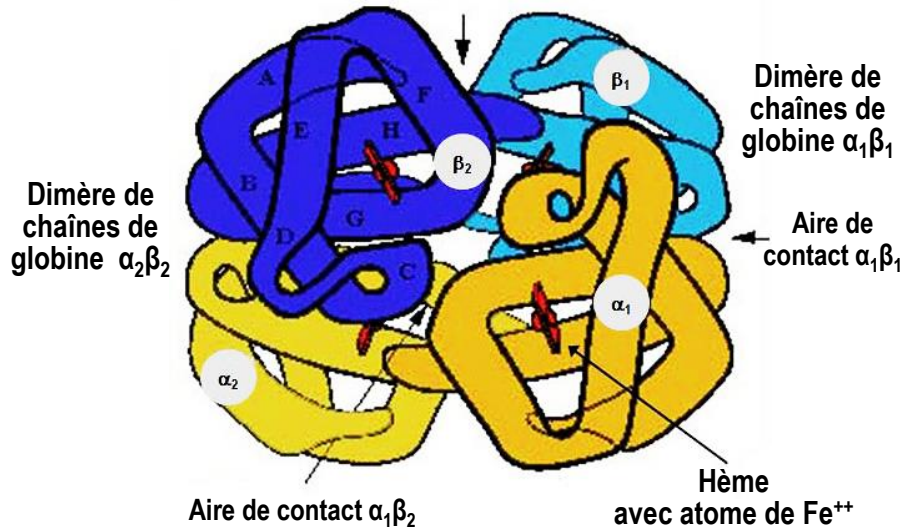
STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE / INTERACTION O₂ ET 2,3-DPG



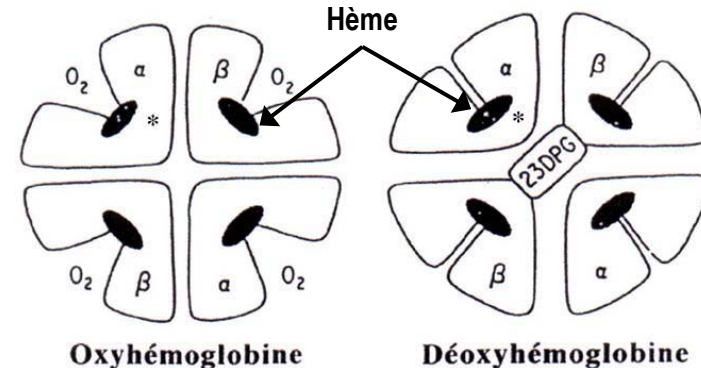
L'hémoglobine est constituée d'un assemblage de 4 chaînes de globine et de 4 groupes hème contenant un atome de Fe²⁺ chacun, permettant de fixer O₂ en milieu riche (capillaires alvéolaires pulmonaires) et de le libérer dans les tissus avec l'intervention du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) qui diminue l'affinité de l'hémoglobine pour O₂

Tétramère de l'hémoglobine

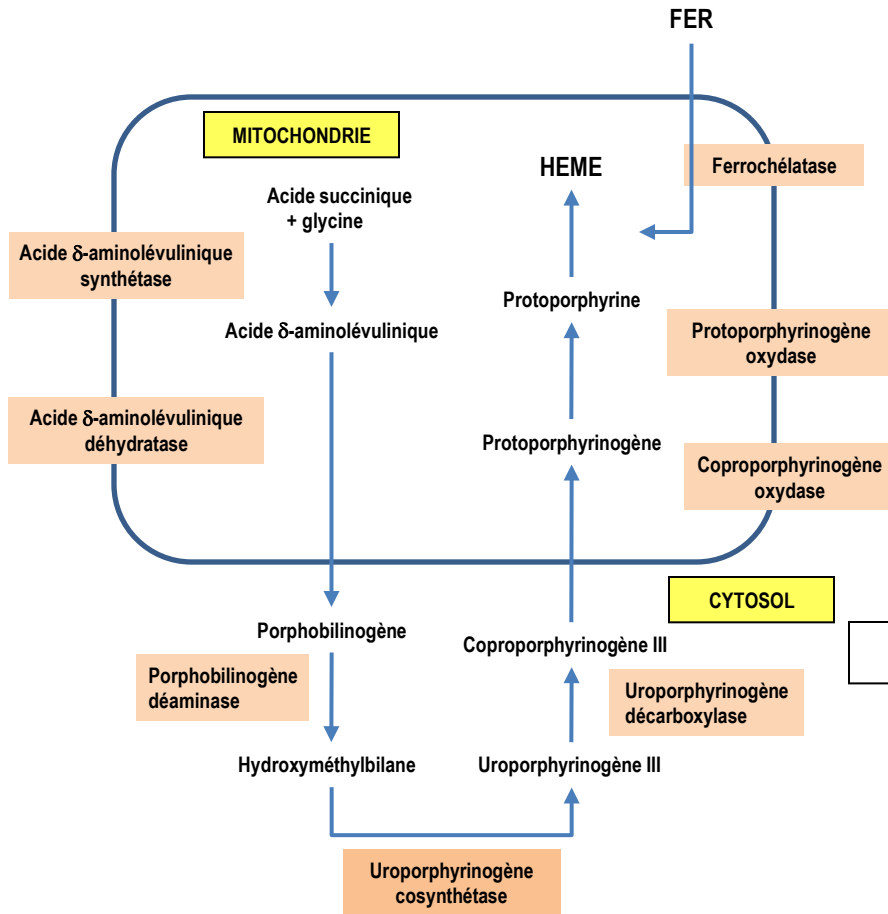
Cavité centrale : site de fixation du 2,3-DPG



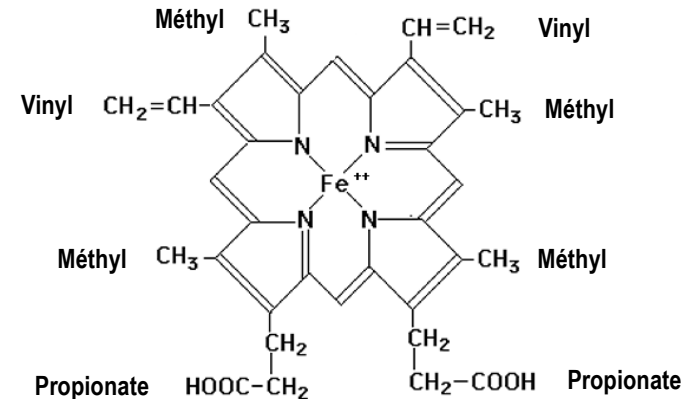
Compétition entre l'oxygène et le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG)



SYNTHÈSE DE L'HEME



Noyau porphyrinique + Fer



La molécule d'hème

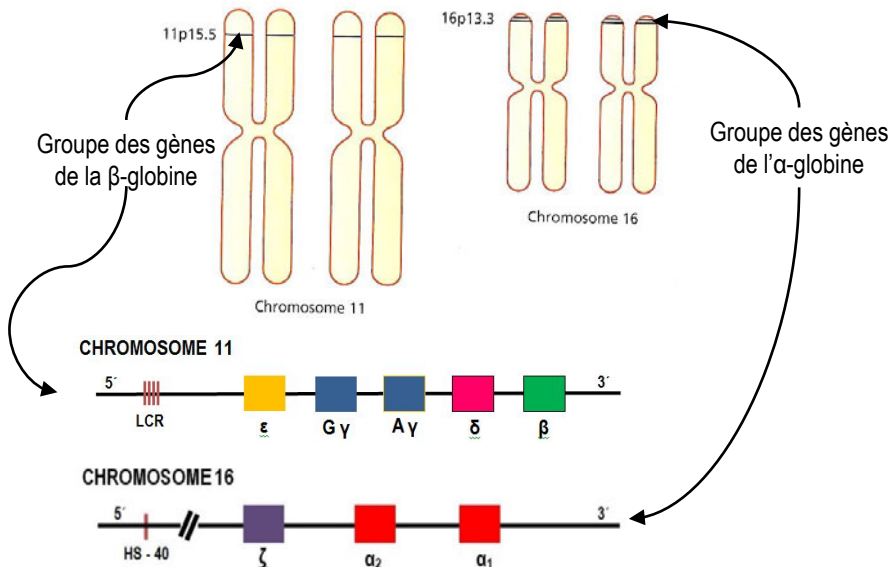
LES PORPHYRIES HEPATIQUE (H) ET ERYTHROPOIETIQUE (E)

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

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

SYNTHESE DE LA GLOBINE

GENES CODANT POUR LES DIVERSES CHAINES DE GLOBINE

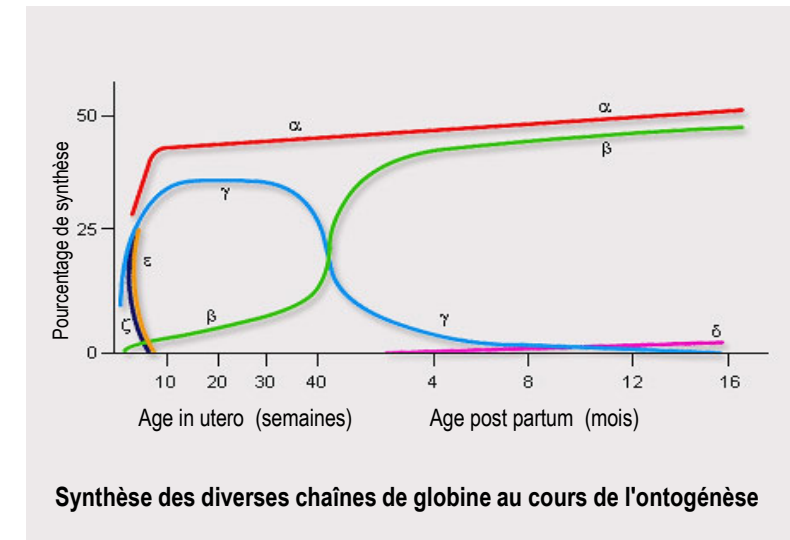


Les gènes codant pour les différentes chaînes de globine sont groupés sur les chromosomes 11 et 16

Sur le chromosome 11 : les gènes des chaînes de globine β , δ et γ des hémoglobines adultes. Les 2 gènes γ codent pour des chaînes qui ne diffèrent que par 1 acide aminé, sans conséquence fonctionnelle

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

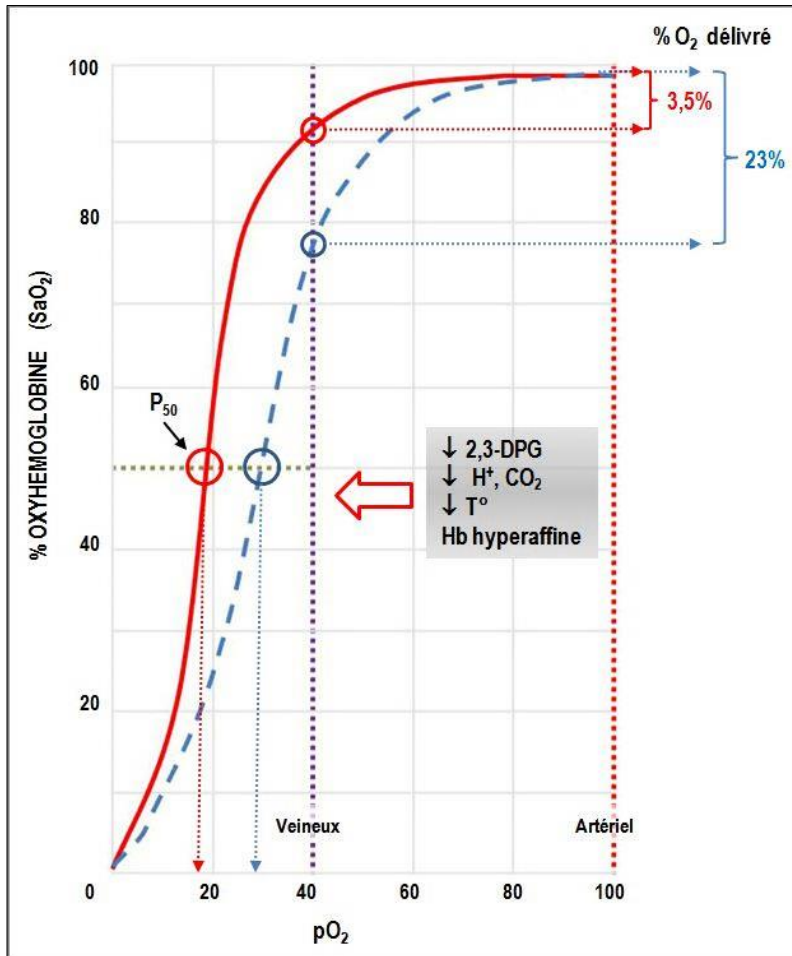
	STRUCTURE DE LA GLOBINE	HEMOGLOBINE
Hémoglobines embryonnaires	$\zeta_2 \epsilon_2$	Gower 1
	$\zeta_2 \gamma_2$	Portland
	$\alpha_2 \epsilon_2$	Gower 2
Hémoglobines de l'adulte	$\alpha_2 \beta_2$	A ₁ (96 – 98%)
	$\alpha_2 \delta_2$	A ₂ (1,5 – 3,0%)
	$\alpha_2 \gamma_2$	F (< 1%)



Synthèse des diverses chaînes de globine au cours de l'ontogénèse

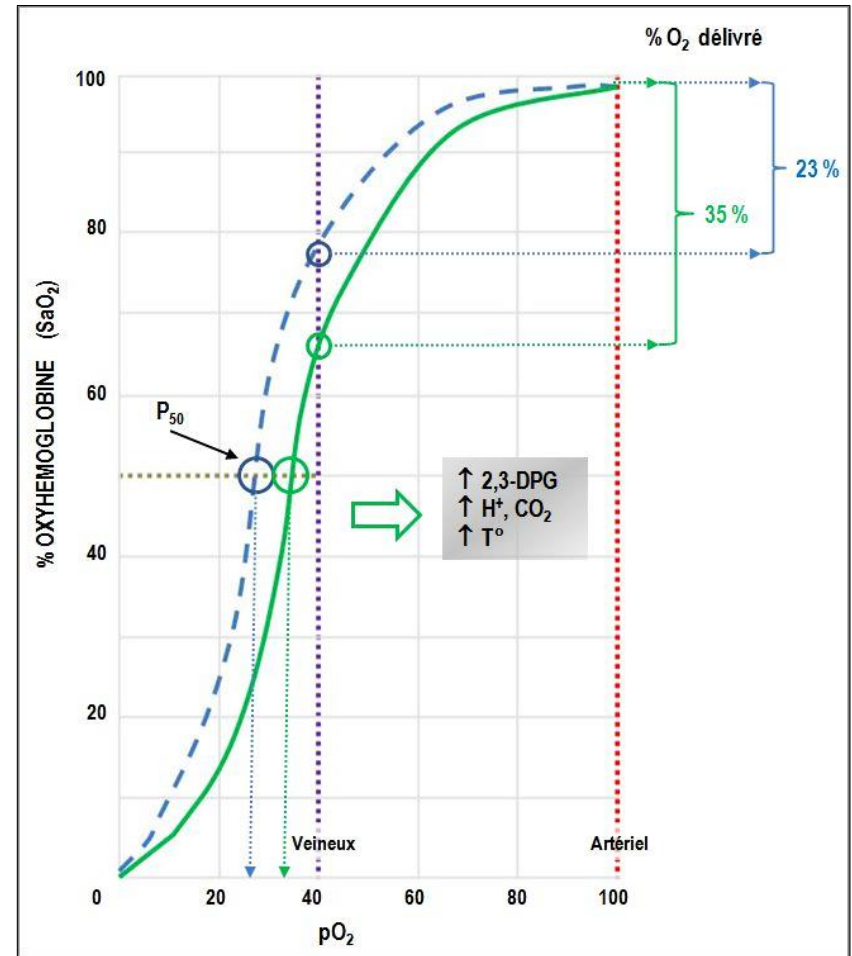
D'après : Wajcman H., Lantz B., Girot R. : les maladies du globule rouge 1992; Médecine-Sciences Flammarion : p. 12.

AFFINITE DE L'HEMOGLOBINE POUR L'OXYGENE



Déviaton à gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine par \searrow 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

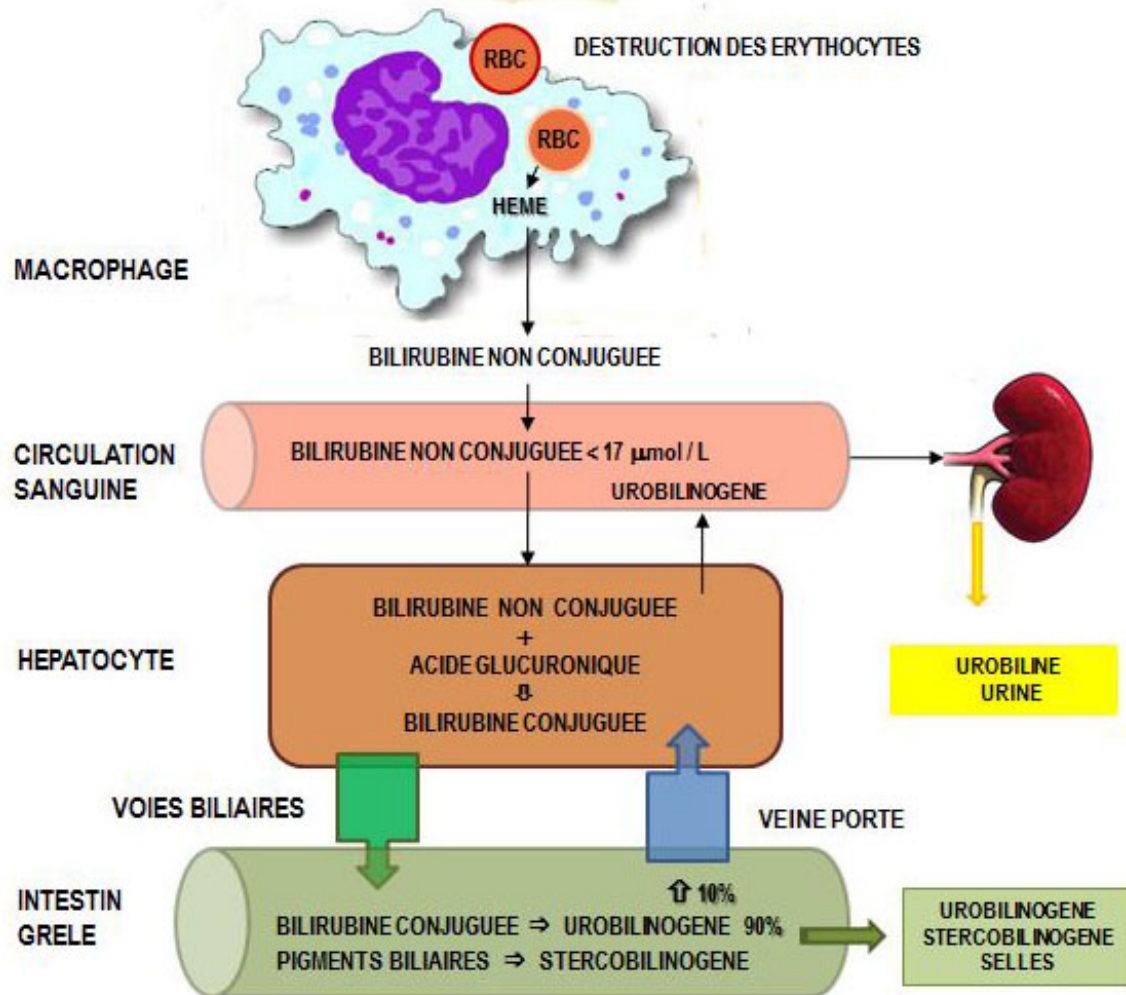


Déviaton à droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine par \nearrow du 2,3-DPG : \searrow de l'affinité de l'hémoglobine pour O_2

Sur ce schéma, gain de 12% d'apport d' O_2 aux tissus

Courbe normale : - - - -

DEGRADATION DE L'HEMOGLOBINE



ANEMIE MACROCYTAIRE NORMOCHROME HYPOREGENERATIVE

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

CLASSIFICATION

ANEMIE MACROCYTAIRE MEGALOBLASTIQUE

Carence en vitamine B₁₂

Carence en folates

Médicaments cytotoxiques

6-mercaptopurine

5-fluorouracyle

Cytarabine

Hydroxyurée

Méthotrexate

Zidovudine (AZT)

ANEMIE MACROCYTAIRE NON MEGALOBLASTIQUE

Alcoolisme

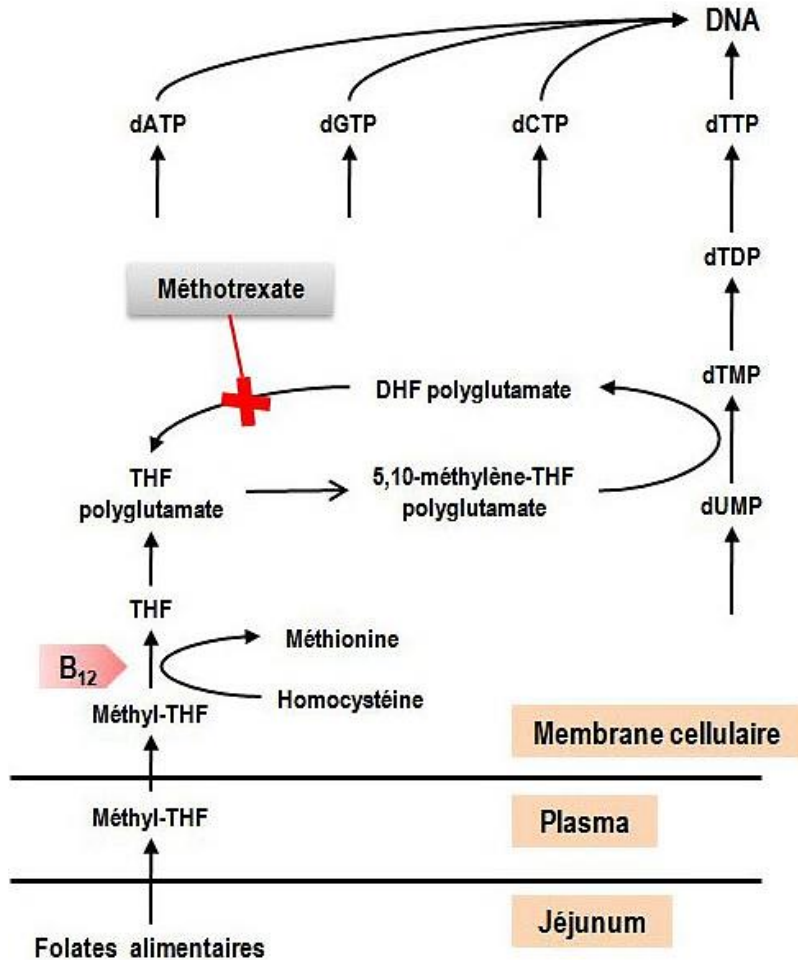
Hépatopathie

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

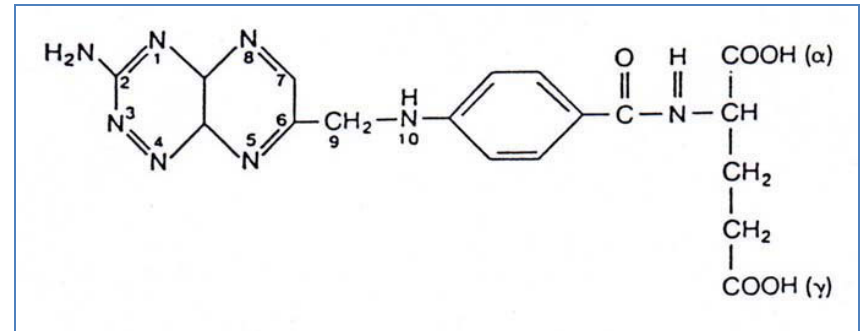
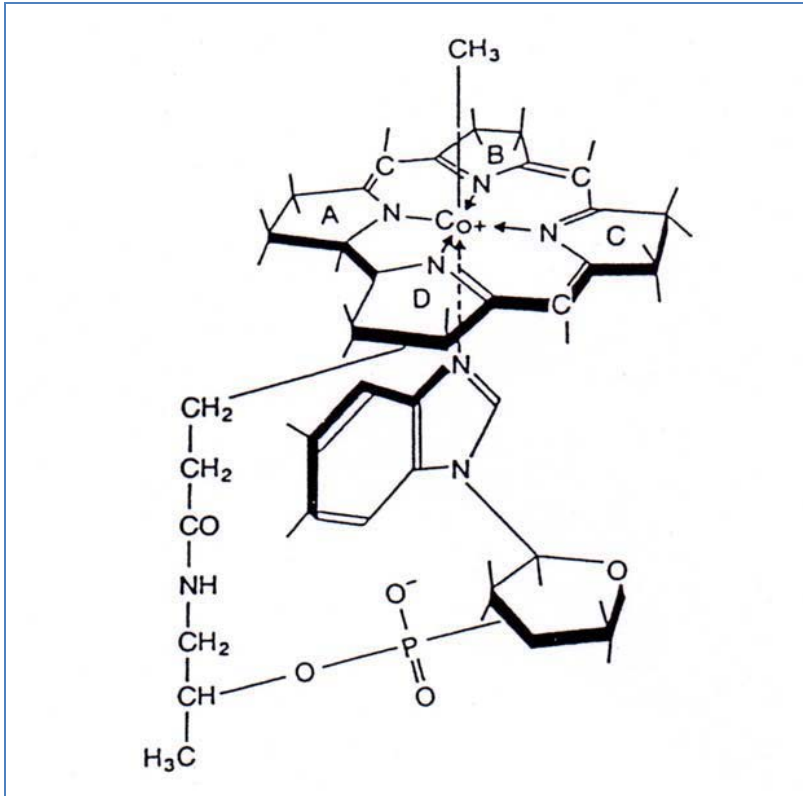
Autre fonction de la vitamine B₁₂



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

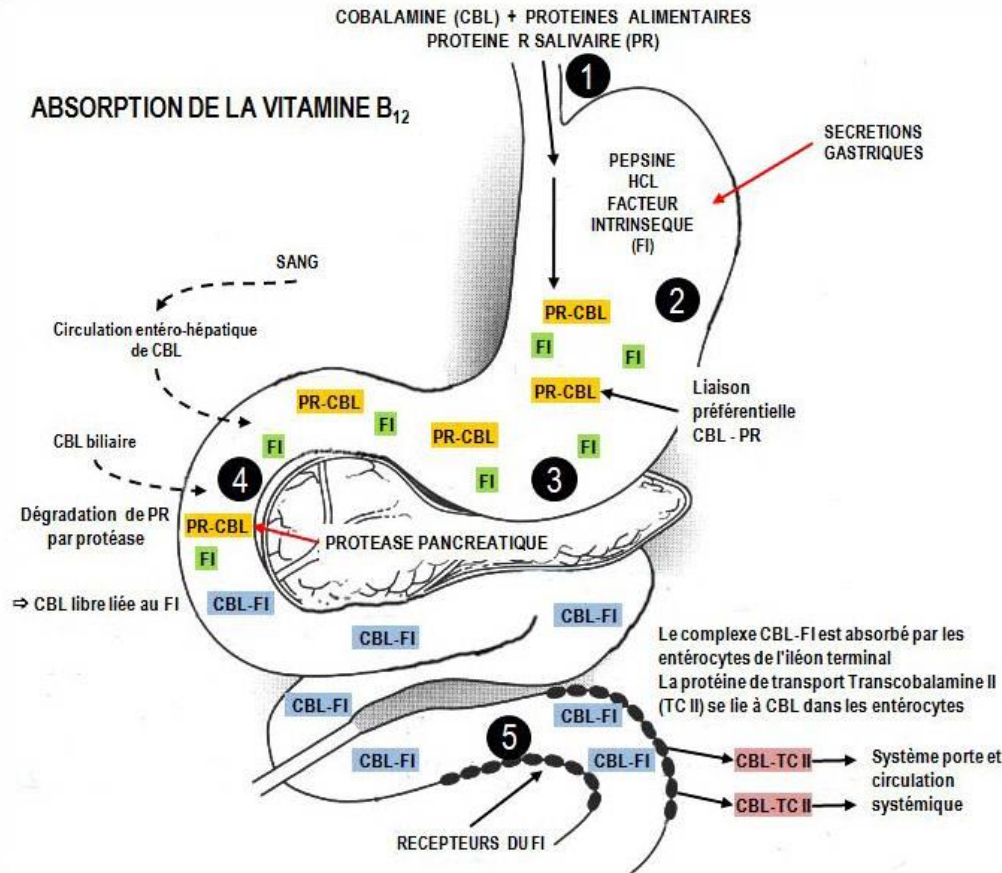
VITAMINE B₁₂ ET FOLATES

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	7,0 – 45,1 nmol / L ¹

¹ LCC-CHUV, 2014

ABSORPTION DE LA VITAMINE B₁₂

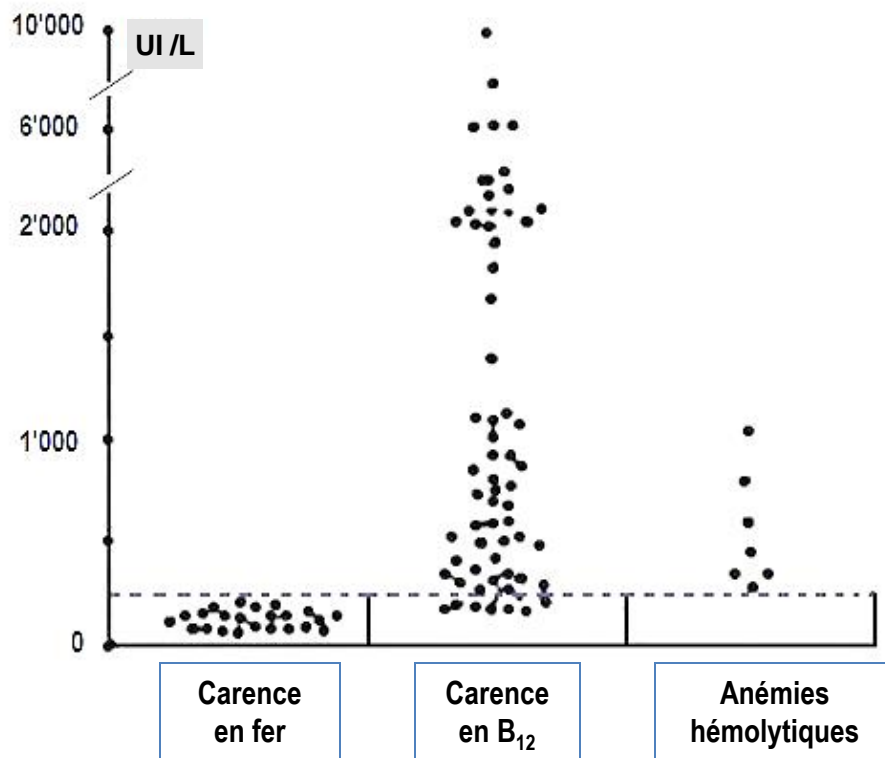


MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE CARENCE EN VITAMINE B₁₂ (COBALAMINE)

- 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
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
hémolytiques**

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

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

ANEMIE MACROCYTAIRE MEGALOBLASTIQUE PAR ANOMALIE DE SYNTHÈSE DE L'ADN

Ralentissement de la maturation nucléaire

Concentration optimale en hémoglobine atteinte avant les 4 mitoses normales

Diminution du nombre des mitoses

Augmentation de la taille des cellules

Moelle osseuse : mégalo blasts

Sang périphérique : mégalo cytes ("macroovalocytes")

Hémolyse médullaire et périphérique

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

TEST DE SCHILLING

Saturation des transcobalamines par injection IM de 1 mg de vitamine B₁₂

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

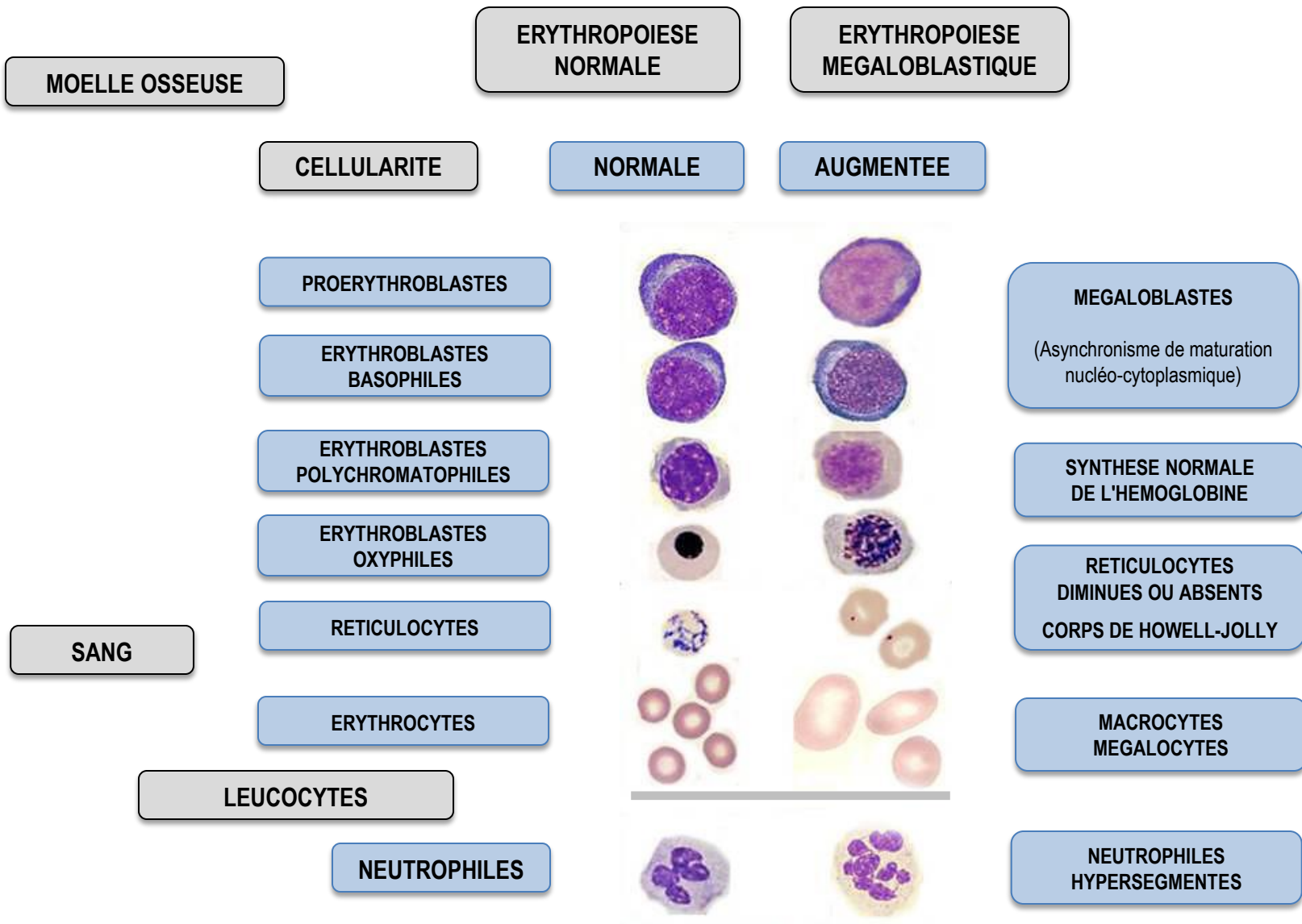
Récolte des urines pendant 48 heures et mesure de la radioactivité éliminée

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. Ce test est actuellement abandonné, la vitamine B₁₂ radiomarquée n'étant commercialement plus disponible. Nous l'avons cependant maintenu uniquement dans un but didactique

ERYTHROPOIESE NORMALE OU MEGALOBLASTIQUE



CAUSES D'UNE CARENCE EN VITAMINE B₁₂

MALABSORPTION

D'origine gastrique :

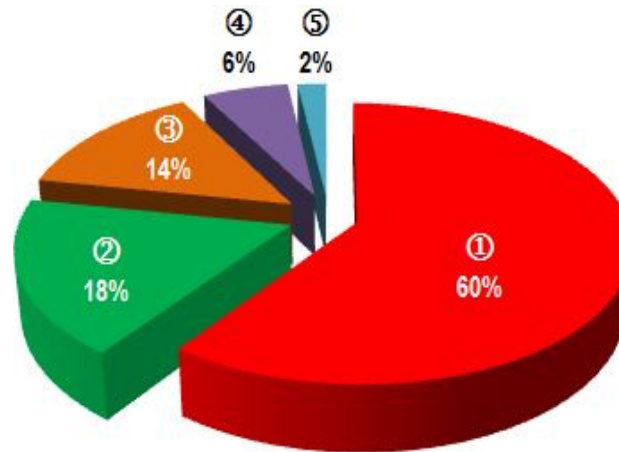
Achlorhydrie
Anémie pernicieuse (Biermer)
Gastrectomie partielle ou totale
Défaut congénital en facteur intrinsèque

D'origine intestinale :

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

CARENCE ALIMENTAIRE

Distribution des causes de carences en vitamine B₁₂ chez l'adulte



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

D'après: Andrès E. et coll. : *Hématologie* 2007; 13 : 186-192.

ANEMIE PERNICIEUSE (BIERMER)

PHYSIOPATHOLOGIE

Gastrite atrophique d'origine immune avec manque de facteur intrinsèque

HEMATOLOGIE

Anémie macrocytaire mégaloblastique
Neutropénie avec neutrophiles hypersegmentés
Thrombopénie

CLINIQUE

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

Sclérose combinée de la moelle épinière

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

→ *Défaut de synthèse de la méthionine ?*

Symptômes psychiatriques *(irritabilité, dépression)*

Hyperpigmentation mélanique de la peau *(rare !)*

Stérilité, asthénospermie

ANEMIE PERNICIEUSE (2)

LABORATOIRE

CHIMIE CLINIQUE

- ↗ Acide méthylmalonique plasmatique (normalement < 0,28 $\mu\text{mol} / \text{L}^1$)
- ↗ Homocystéine plasmatique (IR : 5 – 15 $\mu\text{mol} / \text{L}^1$)
- ↘ Holotranscobalamine : 10-30 % de la vit. B₁₂ biologiquement actifs (plus spécifique d'une carence que la B₁₂ totale, dont 70-90 % sont inactifs par liaison aux haptocorrines)

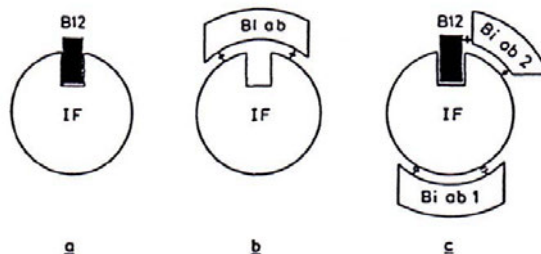
TEST DE SCHILLING

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%)

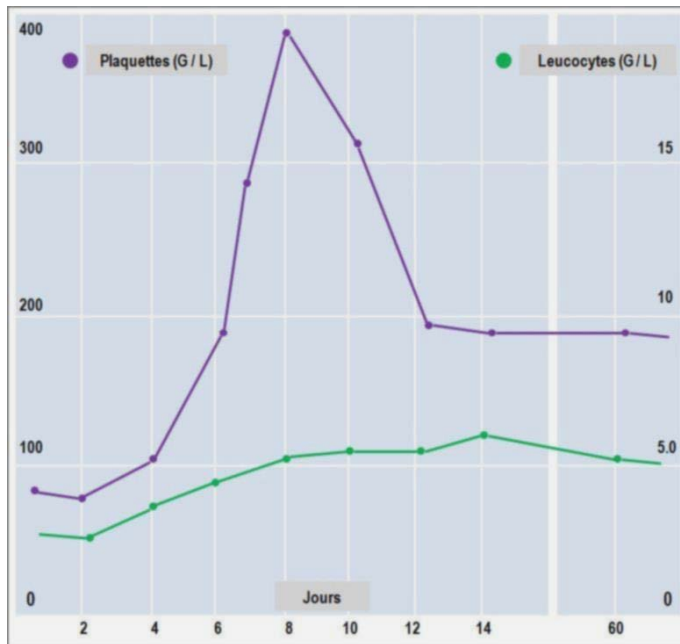
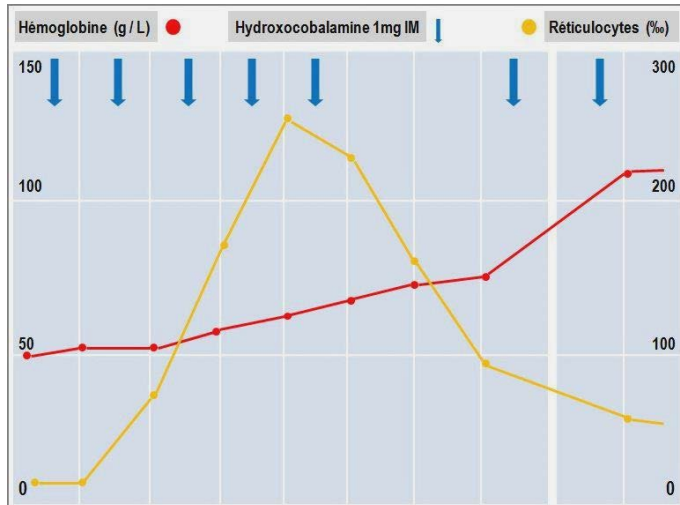


Représentation schématique du facteur intrinsèque (IF), de la vitamine B₁₂ et de l'anticorps dirigé contre le facteur intrinsèque :

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

ANEMIE PERNICIEUSE (3)

REPONSE A LA SUBSTITUTION D'HYDROXOCOBALAMINE



Après administration d'Hydroxocobalamin par voie systémique :

- La moelle osseuse redevient normoblastique après environ 48 heures. Persistance pendant 12 jours (parfois plus) de métamyélocytes géants

En raison du temps de maturation variable des lignées hématopoïétiques :

- 6^e - 10^e jour, augmentation des réticulocytes ("pic réticulocytaire"), normalisation des numérations plaquettaire et leucocytaire si abaissées au préalable
- Normalisation des valeurs de l'hémoglobine à partir du 2^e mois seulement

D'après Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E. : Essential Haematology, 5th edition 2006; Blackwell Publishing : p. 55.

CAUSES D'UNE CARENCE EN FOLATES

CARENCE ALIMENTAIRE

MALABSORPTION

Entéropathie au gluten

Résection étendue du jéjunum

Maladie de Crohn

AUGMENTATION DES BESOINS

Physiologique : *Grossesse*
Lactation
Prématurité
Croissance

Pathologique : *Anémie hémolytique*
Cancer, néoplasie myéloïde ou lymphoïde
Processus inflammatoire

MEDICAMENTS

Antiépileptiques (par ex. : Diphénylhydantoïne)

Barbituriques

Salazopyrine

ETHYLISME

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

1. RETICULOCYTES

Anémie régénérative ?

2. DOSAGES DES FOLATES ET DE LA VITAMINE 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



1 L de sang = 500 mg de fer

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

Traitement :

- Phase 1 : **Concentrés érythrocytaires et plasma**
- Phase 2 : **Concentrés érythrocytaires**

ANEMIE HEMOLYTIQUE

GENERALITES

ANAMNESE

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

CLINIQUE

Ictère
Splénomégalie

HEMOGRAMME

Anémie normocytaire normochrome

Cas particuliers :

Absence d'anémie si l'hémolyse est compensée

Anémie microcytaire : thalassémies, hémoglobinopathies E, C; 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

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

HEMOLYSE EXTRAVASCULAIRE

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

HEMOLYSE INTRAVASCULAIRE

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

HEMOLYSE PAR ANOMALIE CORPUSCULAIRE

Héréditaire (sauf PNH¹)
Homozygote ou hétérozygote

¹PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
(Hémoglobinurie paroxystique nocturne)

HEMOLYSE PAR ANOMALIE EXTRACORPUSCULAIRE

Acquise

ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR ANOMALIE CORPUSCULAIRE

ENZYMOPATHIE

ANOMALIE DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE

ANOMALIE DE L'HEMOGLOBINE

Diminution ou absence de synthèse de chaînes de la globine

THALASSEMIES (*v. p. 75-78*)

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

DREPANOCYTOSE

HEMOGLOBINES E, C

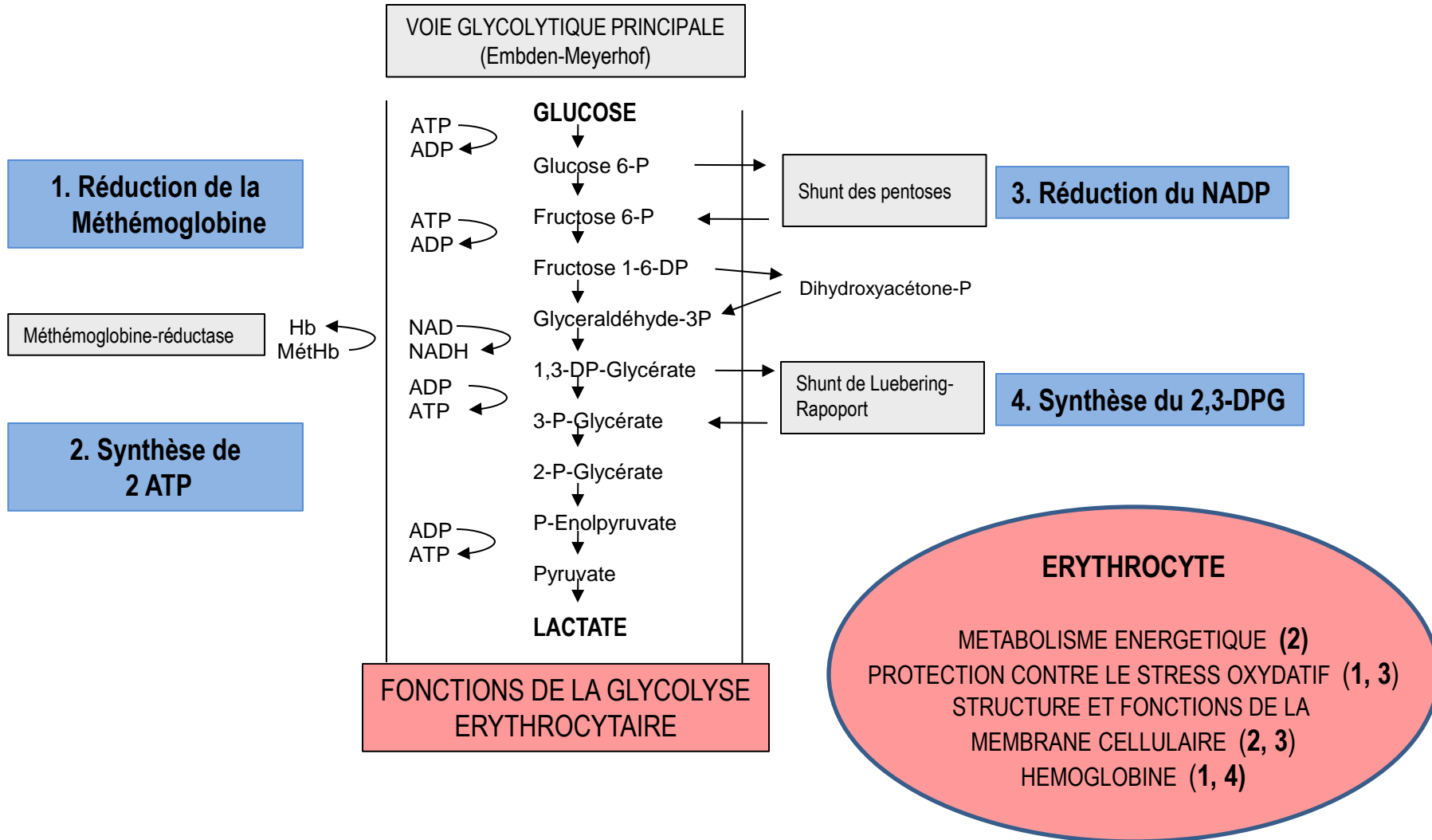
HEMOGLOBINES INSTABLES

HEMOGLOBINES M¹

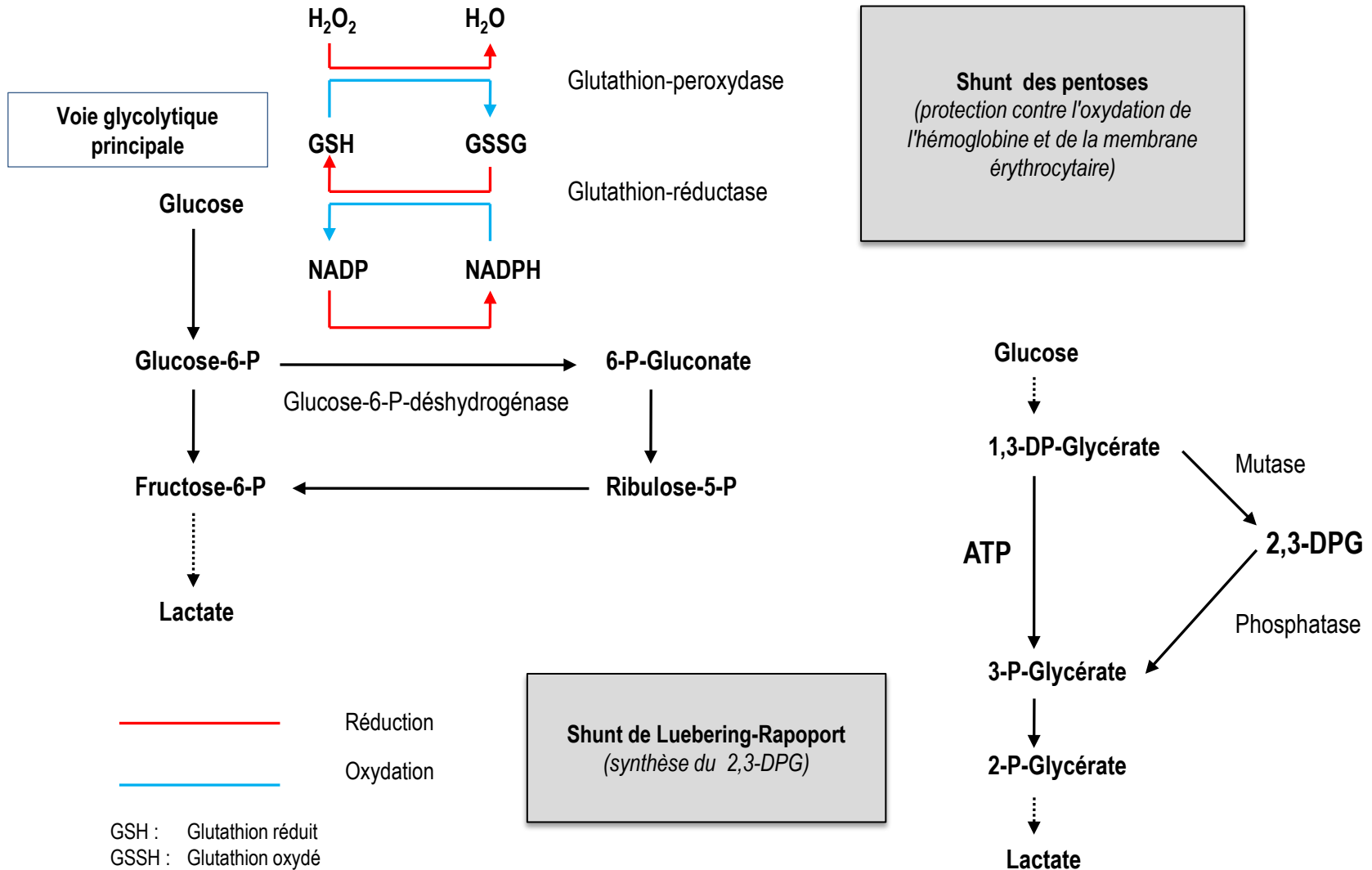
HEMOGLOBINES AVEC AFFINITE AUGMENTEE OU DIMINUEE POUR L'HEMOGLOBINE

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

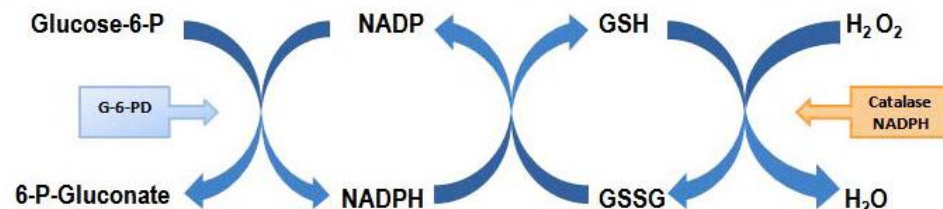
Variantes	Position du résidu				
	68	126	188	227	323
B (+)	Valine	Asparagine	Sérine	Arginine	Leucine
A (+)		Acide aspartique			
A (-)	Méthionine				
A (-)				Leucine	
A (-)					Proline
Méditerranéenne			Phénylalanine		

B (+) : forme physiologique, prépondérante

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

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

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



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

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

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

Déficit récessif lié au chromosome X

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

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

Principales substances susceptibles de déclencher une crise hémolytique lors de déficit en glucose-6-phosphate 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

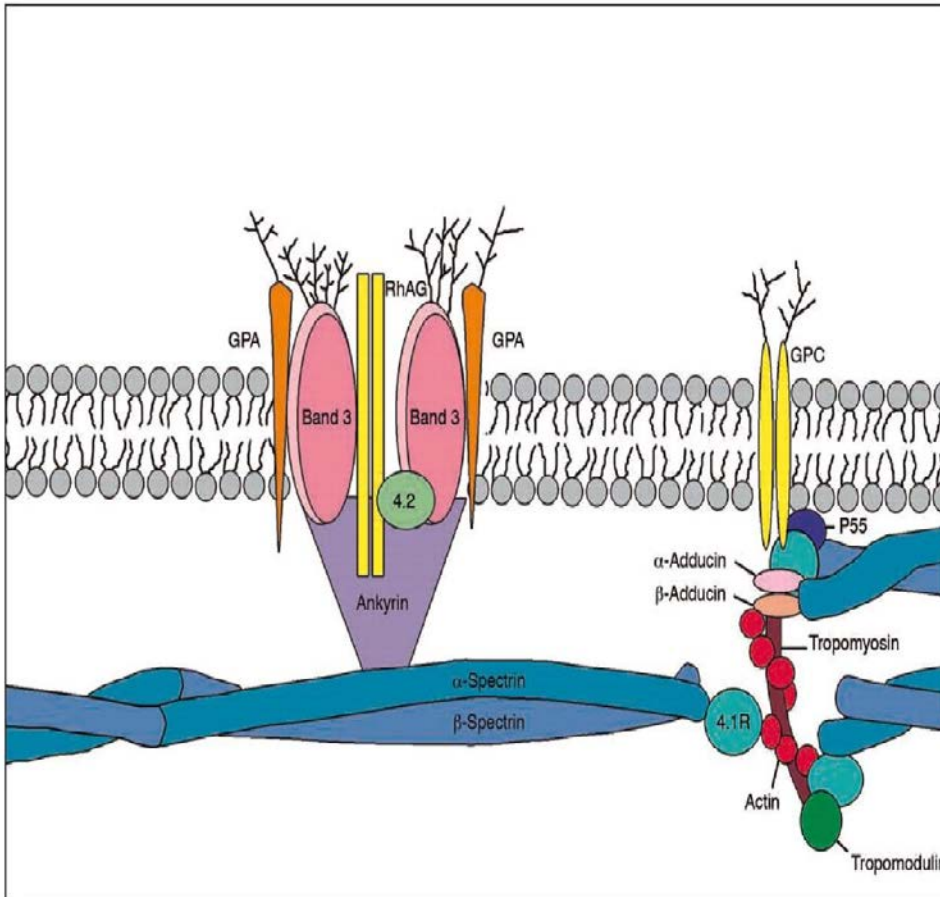
ALIMENTS

Fèves

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

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

STRUCTURE DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE



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

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

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

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

GPA : Glycophorine A
RhAG : Antigène Rhésus

ANOMALIE DE LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE

SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE

AUTOSOMIQUE DOMINANTE (*voir pages suivantes*)

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

AUTOSOMIQUE DOMINANTE AVEC ACANTHOCYTOSE

ELLIPTOCYTOSE HEREDITAIRE

Anomalies de la spectrine, de la protéine 4.1

STOMATOCYTOSE HEREDITAIRE

ABETALIPOPROTEINEMIE AVEC 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)

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 poïkilocytose
Résistance osmotique	normale	normale / ☹	☹☹	☹☹	☹☹
Autohémolyse	lég. ☹	☹☹	☹☹	☹☹	☹☹☹
Splénectomie (<i>indication</i>)	–	–	– / +	+	+

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

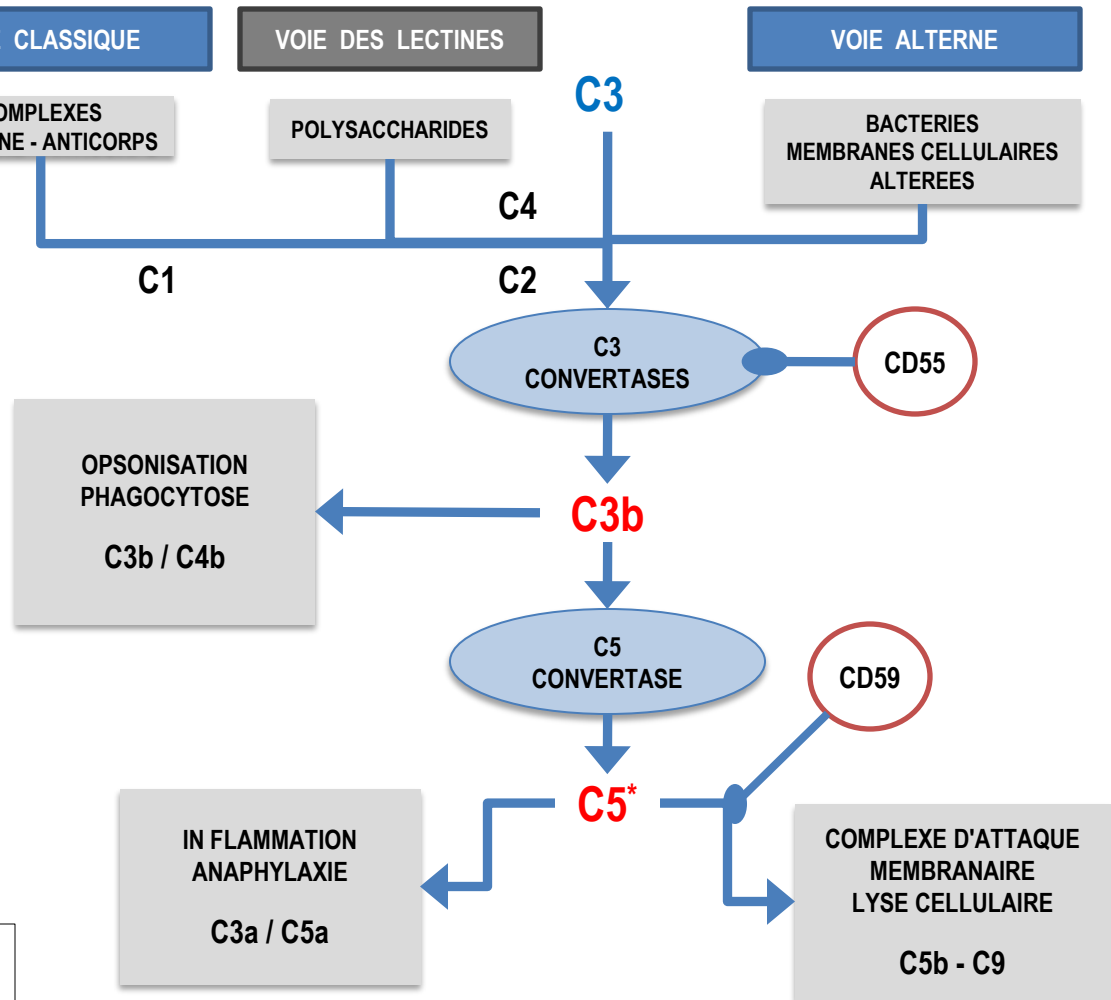
Relations avec l'*anémie aplastique*

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 et CD66b sur les *neutrophiles* : marqueurs ancrés aux membranes cellulaires par le biais des Glycosyl-Phosphatidylinositols (GPI-linked)

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

Test de Ham-Dacie (*test à l'acide*)¹

Test au sucre¹

TRAITEMENT

Transfusions

Eculizumab (*anticorps monoclonal anti-C5*)

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

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

¹ Tests obsolètes; avantageusement remplacés par l'immunophénotypisation

ANOMALIES GENETIQUES DE L'HEMOGLOBINE - HEMOGLOBINOPATHIES

CLASSIFICATION

Anomalies structurelles des chaînes de la globine

Hémoglobine S (*Drépanocytose*)
Hémoglobine C

Syndromes thalassémiques

Diminution de la synthèse de chaînes normales de la globine

α -Thalassémie
 β -Thalassémie
 $\delta\beta$ -Thalassémie

Variantes d'hémoglobines thalassémiques

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

Anomalies combinées

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

ANOMALIES GENETIQUES DE L'HEMOGLOBINE - HEMOGLOBINOPATHIES (2)

SYNDROMES THALASSEMIQUES : v. p. suivantes

α -thalassémie
 β -thalassémie
 $\delta\beta$ -thalassémie
 Persistance héréditaire Hb F

Anémie microcytaire d'importance variable

HEMOGLOBINE S (DREPANOCYTOSE) : (v. p. 79-80)

HEMOGLOBINE E

$\beta 26 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$
 Sud-Est Asiatique

Anémie microcytaire avec cellules cibles

HEMOGLOBINE C

$\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$

Anémie microcytaire avec cellules cibles

HEMOGLOBINES INSTABLES

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

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

HEMOGLOBINES M

Cyanose par méthémoglobinémie

HEMOGLOBINES AVEC AFFINITE AUGMENTEE OU DIMINUEE POUR L'OXYGENE

ANOMALIE	REPARTITION GEOGRAPHIQUE	NOMBRE PORTEURS (10 ⁶)
Hémoglobine S (Drépanocytose)	Afrique, Afro-américains Inde, Pakistan, Méditerranée	50 10
Hémoglobine C	Afrique Ouest	8 -10
Hémoglobine E	Asie Sud-Ouest	30-50
α / β - thalassémies	Asie Europe Autres zones	90 5 3

SYNDROMES THALASSEMIQUES GENERALITES

PHYSIOPATHOLOGIE

DEFAUT DE SYNTHESE DE LA GLOBINE

Importante hétérogénéité moléculaire

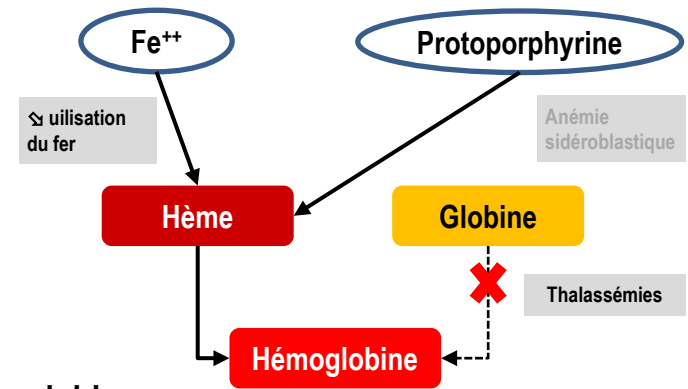
(Altérations du DNA, par ex. délétions plus ou moins importantes ou mutations ponctuelles)

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

$\delta\beta$ -thalassémie : \sphericalangle chaînes β et δ avec \sphericalangle Hb A₁ et A₂, \nearrow Hb F

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



HEMOLYSE CENTRALE (MOELLE OSSEUSE) ET PERIPHERIQUE

PAR INSTABILITE DES TETRAMERES

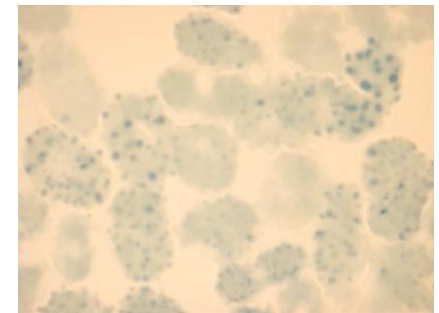
α_4 pour la β -Thalassémie

β_4 pour l' α -Thalassémie (Hémoglobine H)

α-THALASSEMIE

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

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



Corps d'inclusions
(Hémoglobine H : β₄)

DIAGNOSTIC

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

Electrophorèse de l'Hb sur un hémolysat frais² à pH alcalin ou neutre. Focalisation isoélectrique (Hb H)

HPLC (Chromatographie liquide à haute performance)

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

¹ ASCT : greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

² L'hémoglobine H est instable

β-THALASSEMIE

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

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

β : gène normal
β⁰ : mutation **sans** production résiduelle de chaînes β
β⁺ : mutation **avec** production résiduelle de chaînes β

¹ En fonction de la quantité résiduelle de chaînes β

² Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

DIAGNOSTIC

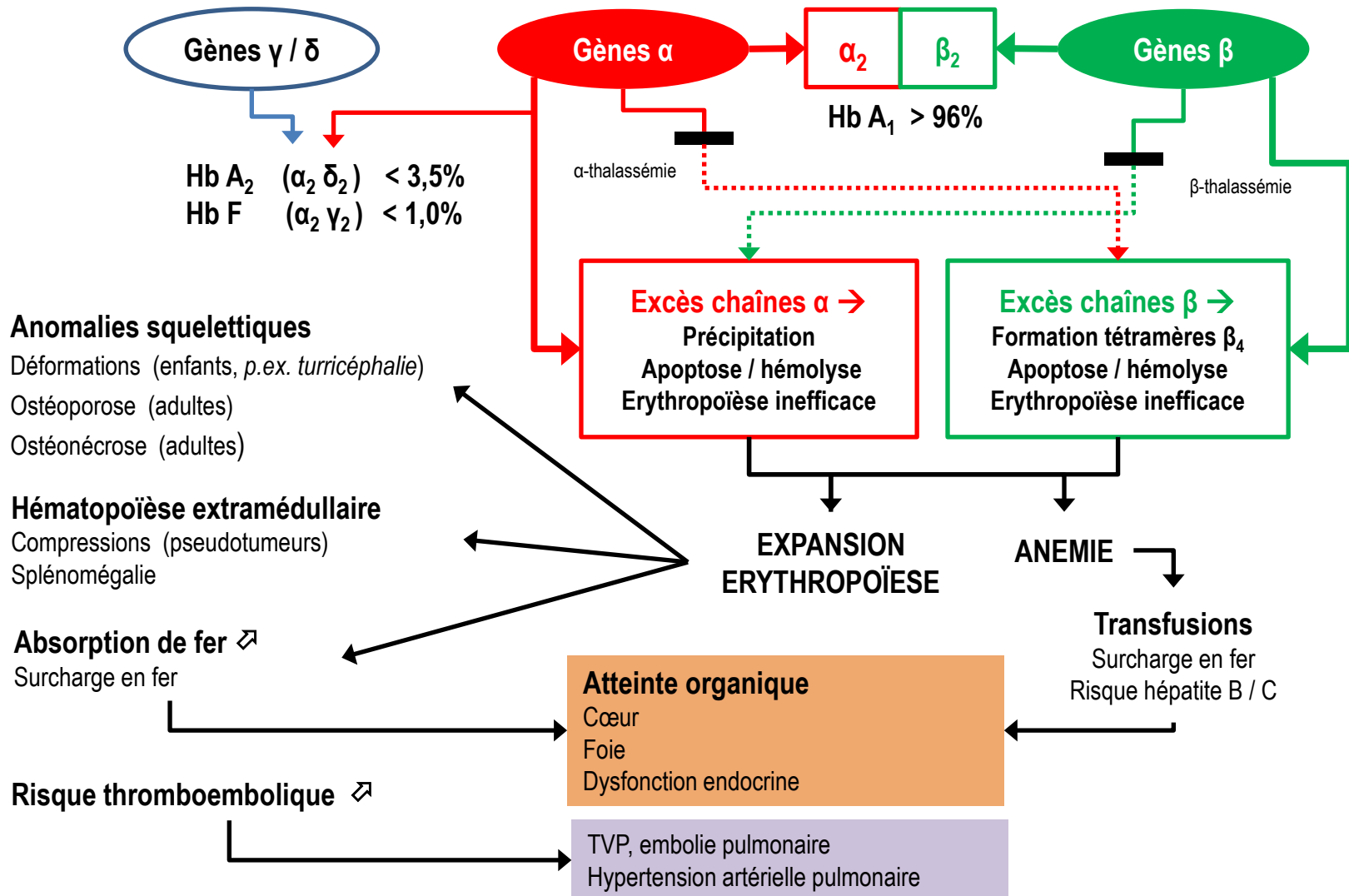
Electrophorèse de l'Hb, Focalisation isoélectrique, HPLC (Chromatographie liquide à haute performance)



L'augmentation de l'Hb A₂ lors de thalassémie mineure peut être indétectable si carence en fer associée qui réduit sa synthèse

CONSEQUENCES CLINIQUES DES THALASSEMIES

THALASSEMIE MAJEURE / INTERMEDIAIRE



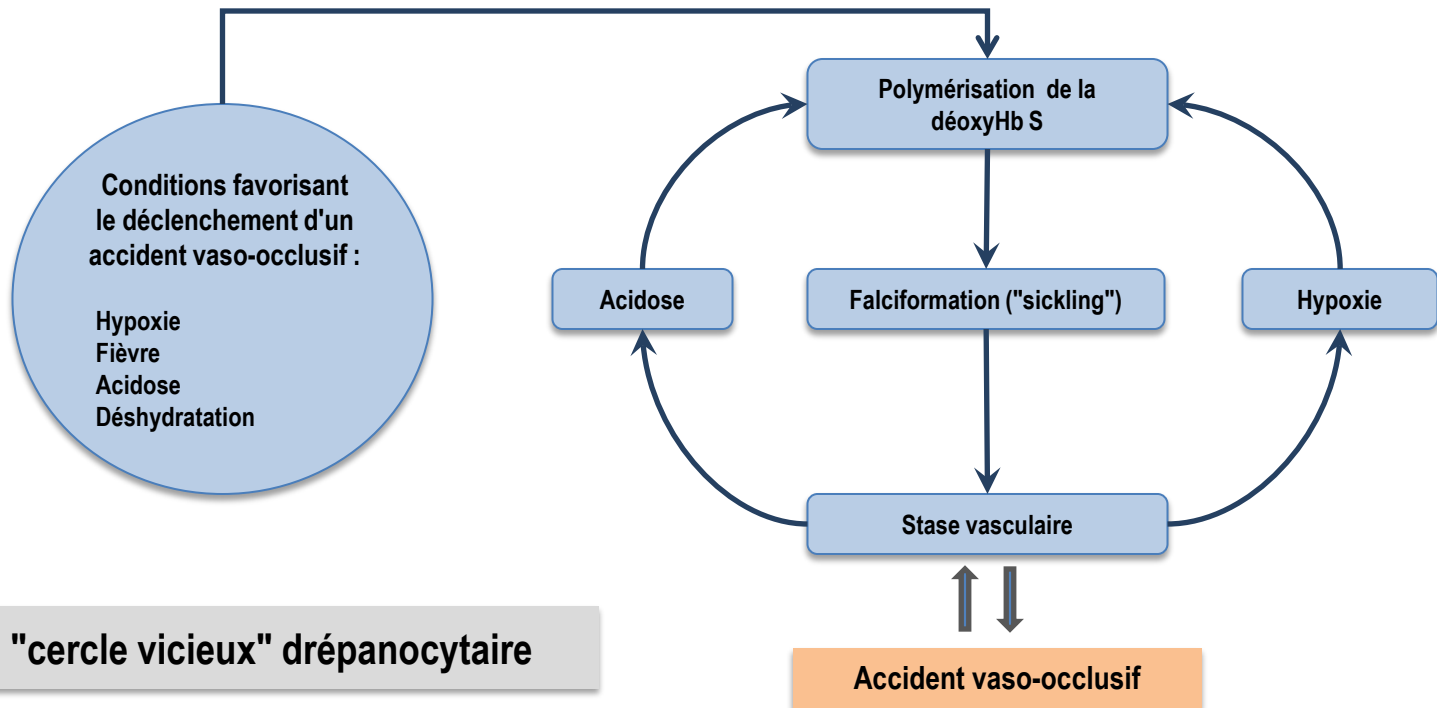
ANOMALIES STRUCTURELLES DE L'HEMOGLOBINE

DREPANOCYTOSE

Transmission autosomique récessive

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

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



Le "*cercle vicieux*" drépanocytaire

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

DREPANOCYTOSE (2)

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

CLINIQUE

VARIETE HETEROZYGOTE (A - S)

Environ 30% d'hémoglobine S

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

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

Protection vis-à-vis de la malaria

VARIETE HOMOZYGOTE (S - S)

Signes cliniques dès l'âge de 6 mois : Hb F → Hb S (80%), Absence HbA₁

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*)

ANOMALIES GENETIQUES COMBINEES DE L'HEMOGLOBINE

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

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

Double hétérozygotie pour α - et β -thalassémie, etc.

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

QUELQUES EXEMPLES :

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

ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR ANOMALIE EXTRACORPUSCULAIRE

IMMUNE

AUTOIMMUNE (AHAI)

Autoanticorps chauds : IgG, IgA ± C3, C3 seul

AHAI idiopathiques (20%)

AHAI secondaires (80%)

Néoplasie lymphoïde (50%)

Maladie infectieuse (30%)

Lupus érythémateux, autre connectivite (15%)

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

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

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

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

ALLOIMMUNE

Accident transfusionnel (*incompatibilité ABO et Rhésus*)

Anémie hémolytique néonatale

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.
DIVERS	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

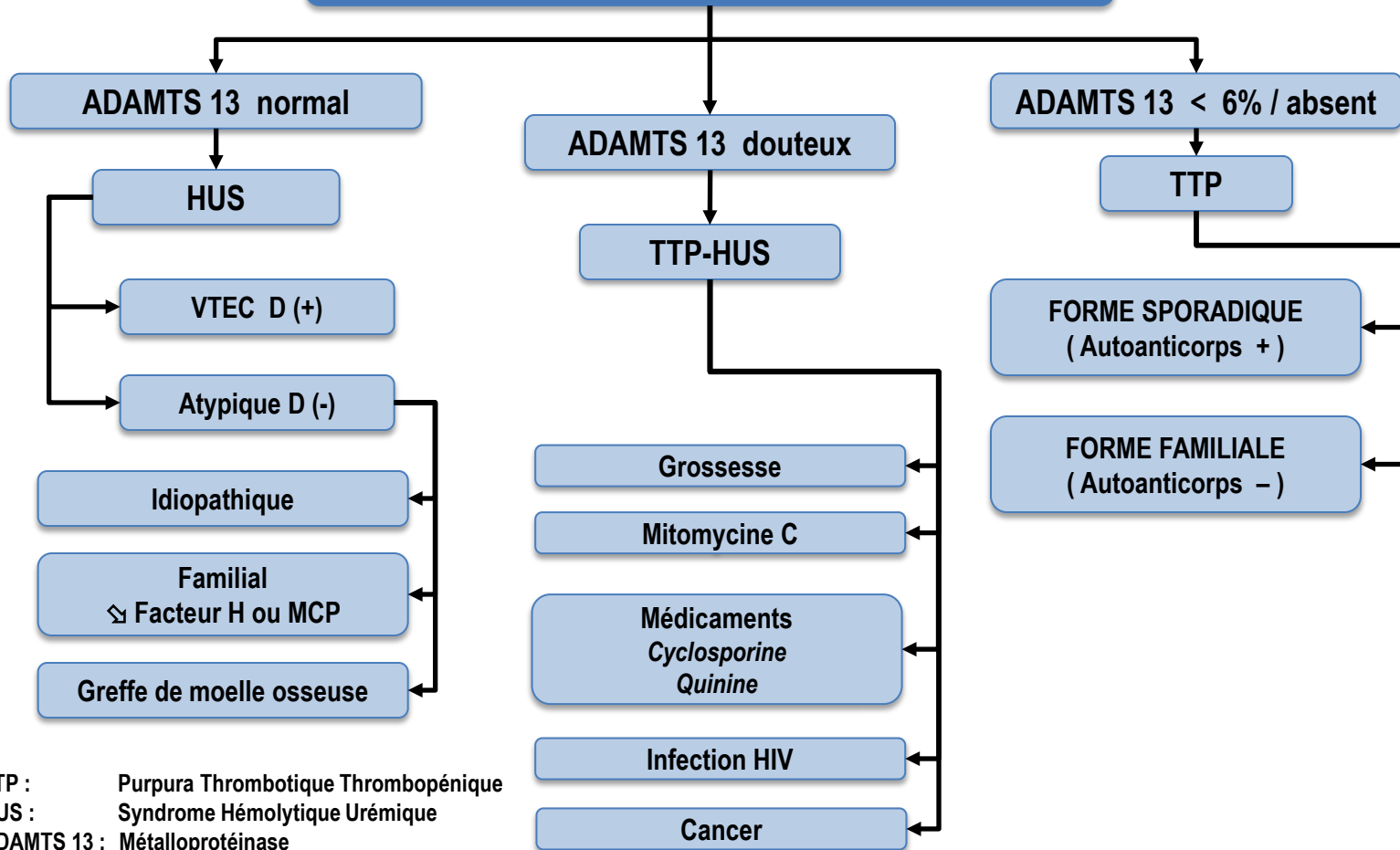
ORIGINE TRAUMATIQUE (*hémoglobinurie de marche*)

¹ TTP : Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

² HUS : Hemolytic Uremic Syndrome

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

MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

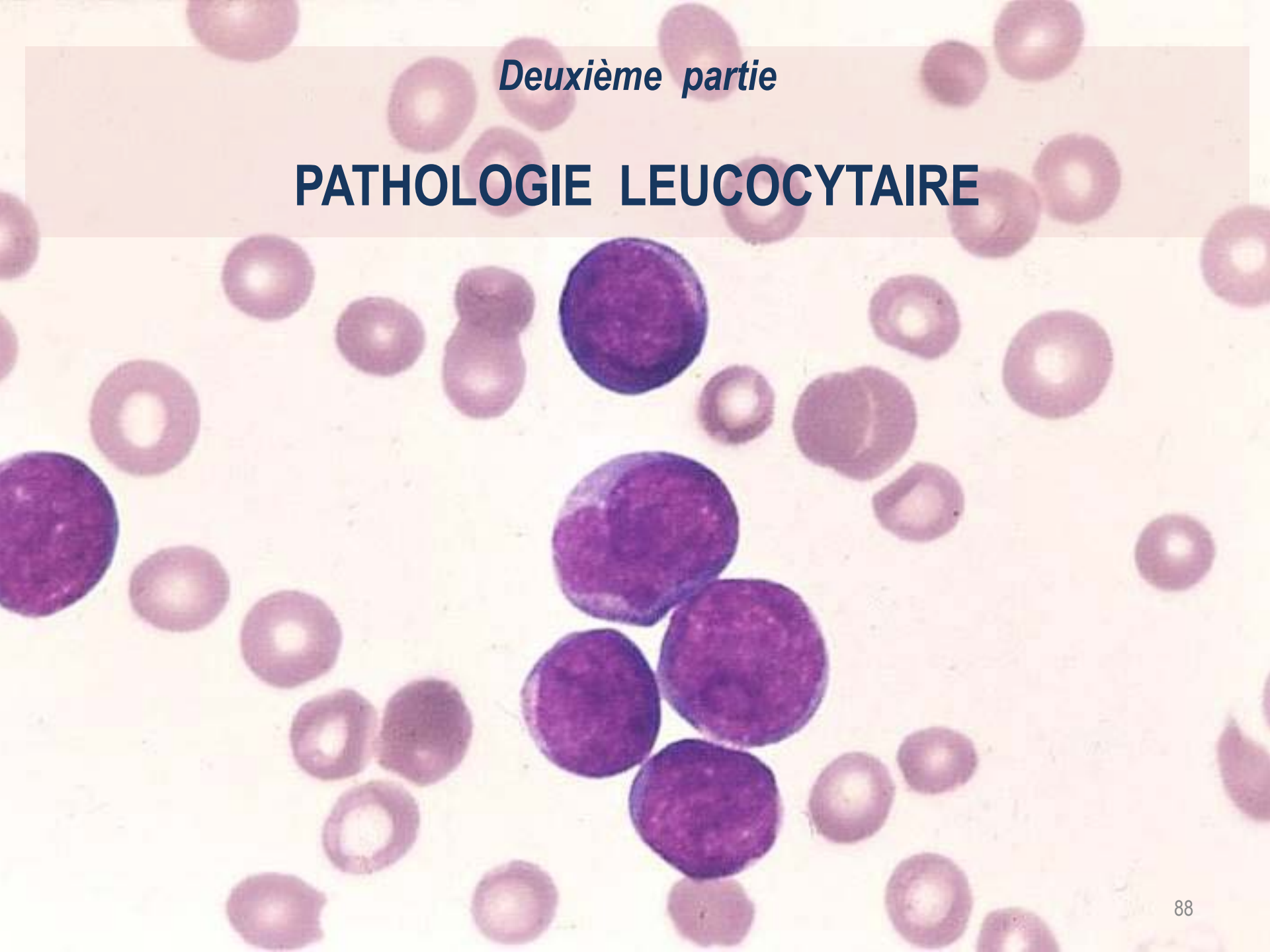


TTP : Purpura Thrombotique Thrombopénique
 HUS : Syndrome Hémolytique Urémique
 ADAMTS 13 : Métalloprotéinase
 VTEC : Verotoxin-E. Coli (0157 : H7)
 D : Diarrhées
 H : Facteur du complément
 MCP : Membrane Cofactor Protein

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

Deuxième partie

PATHOLOGIE LEUCOCYTAIRE



REPARTITION LEUCOCYTAIRE

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

LCH-CHUV, 2014

Déviation à gauche :

Neutrophiles non segmentés (NNS)

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

> 25% si leucocytes ≤ 4,0 G / L



Bien différencier les valeurs relatives des valeurs absolues :

ex. : leucémie lymphoïde chronique

Leucocytes : 100 G / L

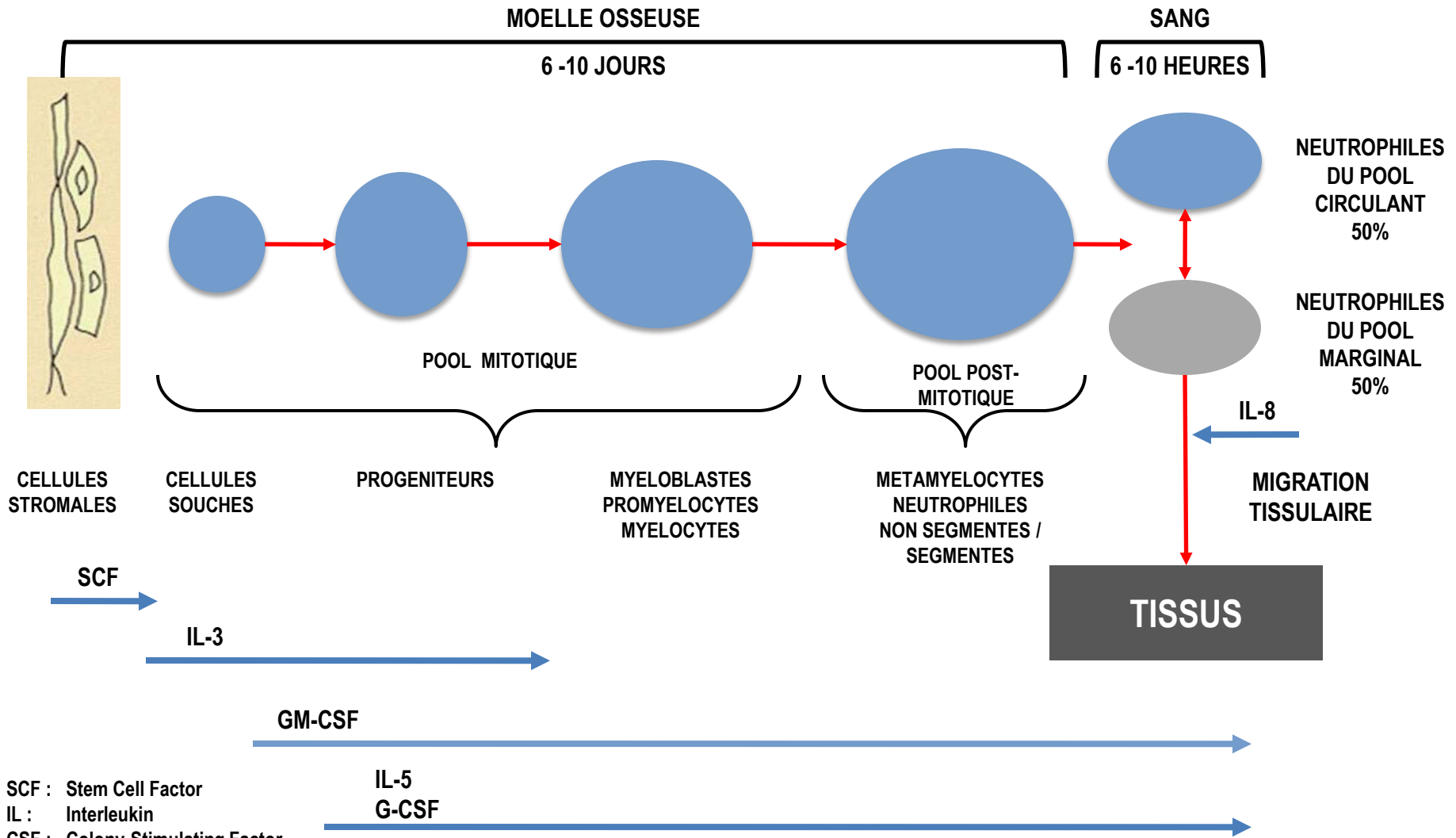
Neutrophiles : 2%

Lymphocytes : 98%

→ **Neutropénie relative mais pas absolue**

→ **Lymphocytose relative et absolue**

CINETIQUE DE LA GRANULOPOIEESE



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*)

Syndrome myéloprolifératif

SIGNES TOXIQUES DES NEUTROPHILES

Leucocytose (*leucocytes* > 10 G / L)

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

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

Granulations grossières, voire toxiques

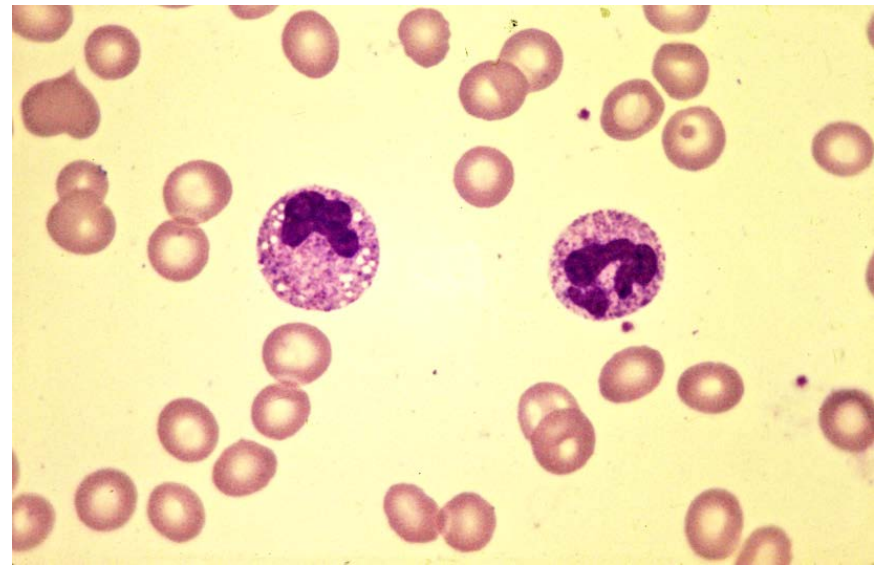
Plages basophiles (*corps de Döhle*)

Vacuoles intracytoplasmiques

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

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

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



MYELEMIE / ERYTHROBLASTOMYELEMIE

DEFINITION

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

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

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 (T-LGL)

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

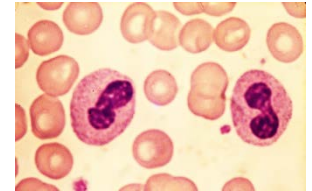
Médicaments : **Miansérine** (*antidépresseur*), **sulfasalazine**, **phénylbutazone** (*anti-inflammatoires*), **co-trimoxazole** (*anti-infectieux*), **métamizole** (*analgésique*), **carbamazépine** (*antiépileptique*), **carbimazol** (*antithyroïdien*)

¹ Pathogénie immune possible

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES HEREDITAIRES DES NEUTROPHILES

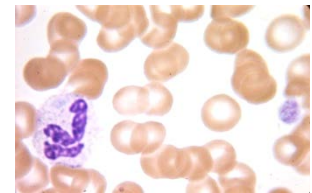
ANOMALIE DE PELGER-HUET

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



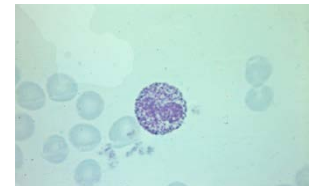
ANOMALIE DE MAY-HEGGLIN

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



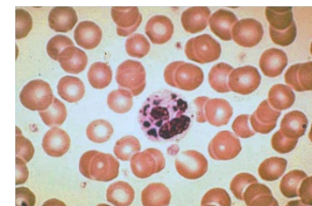
ANOMALIE D'ALDER-REILLY

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...*)

Connectivite (*périartérite noueuse*)

Cancer

Insuffisance surrénalienne

Syndrome hyperéosinophile

Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes

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

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

Leucémie éosinophile chronique, 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)

Syndrome myéloprolifératif

Allergie

Hypothyroïdie

MASTOCYTOSE (v. p. 134)

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 (HCL : Hairy Cell Leukemia)

LYMPHOCYTES / ORGANES LYMPHOIDES

ORGANES LYMPHOIDES

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

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

Secondaires : *Ganglions lymphatiques*

(B et T) *Rate*

Muqueuses digestives

Muqueuses respiratoires

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

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

LYMPHOCYTES B

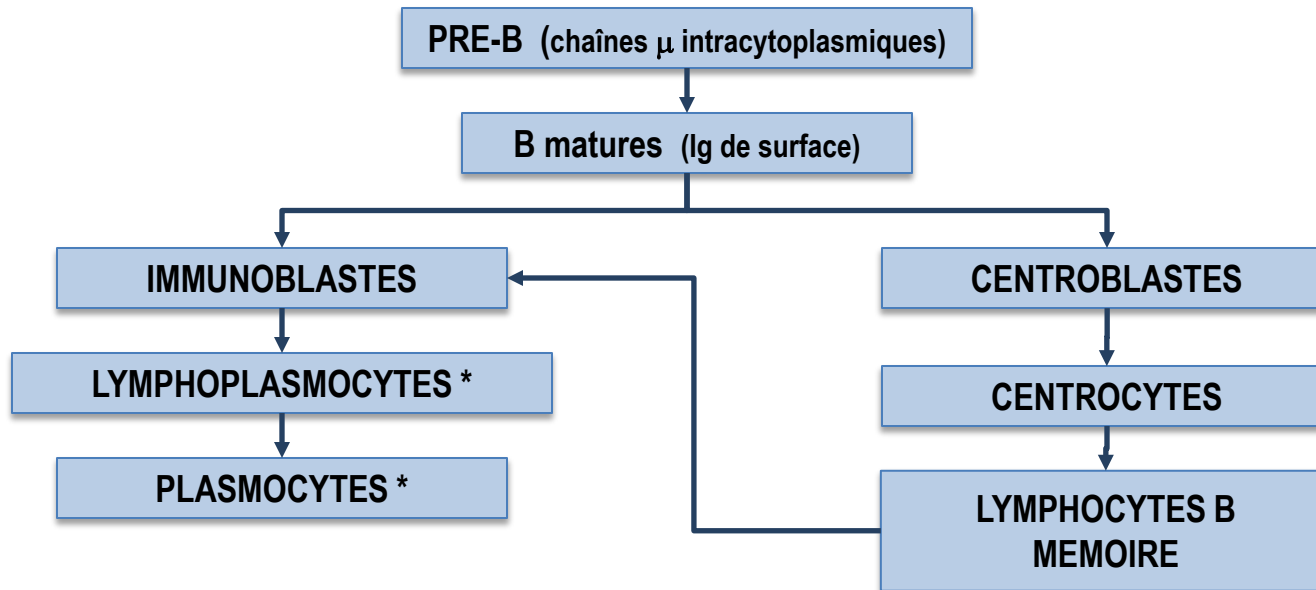
MOELLE OSSEUSE

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

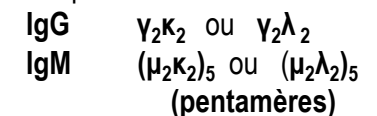


***Sécrétion d'immunoglobulines (Ig) plasmatiques**

	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 :

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

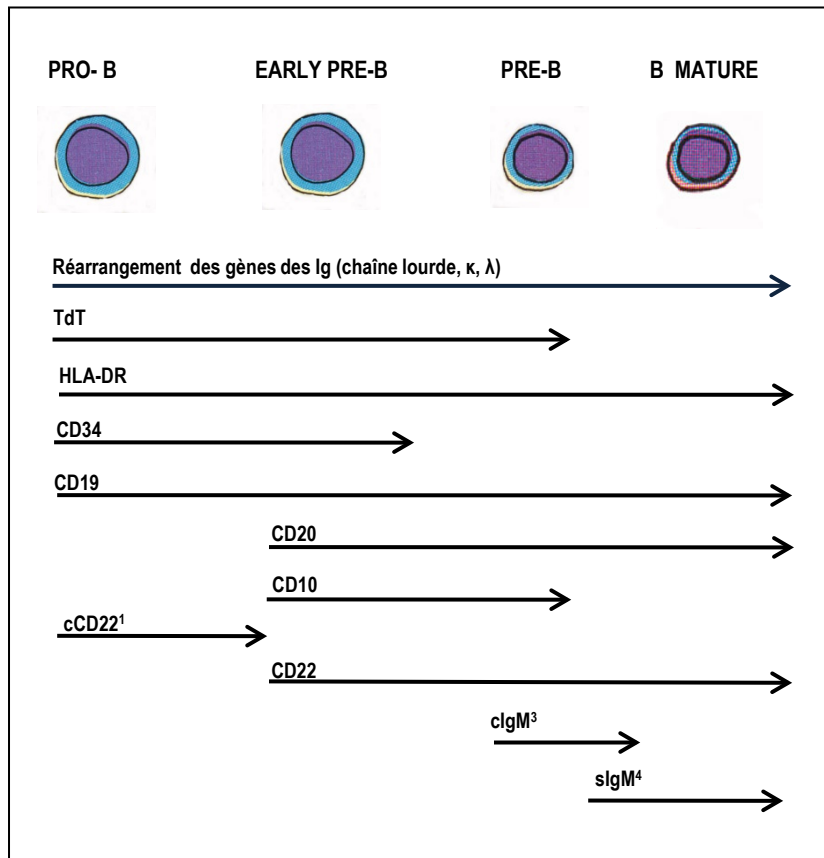
Sélection négative¹ : élimination des thymocytes ayant une affinité pour les molécules des classes I et II du système HLA au contact d'antigènes du "soi" (*délétion clonale*)

MIGRATION DANS LE SANG ET LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

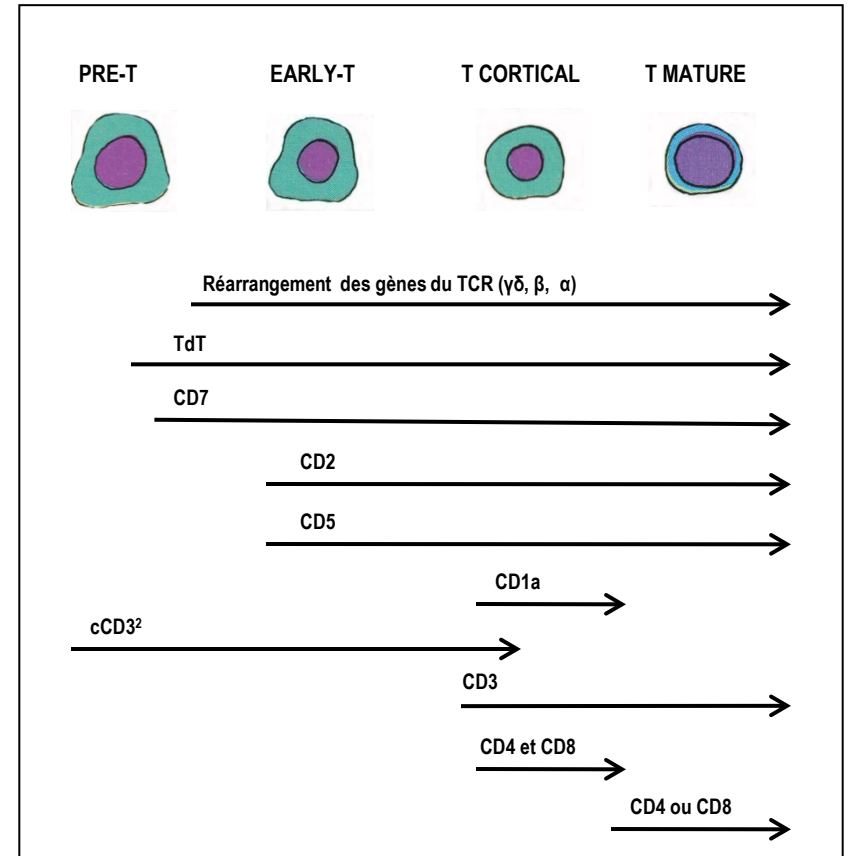
¹ Au cours des sélections positive et négative, environ 90% des lymphocytes T (thymocytes) sont éliminés par apoptose (mort cellulaire)

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

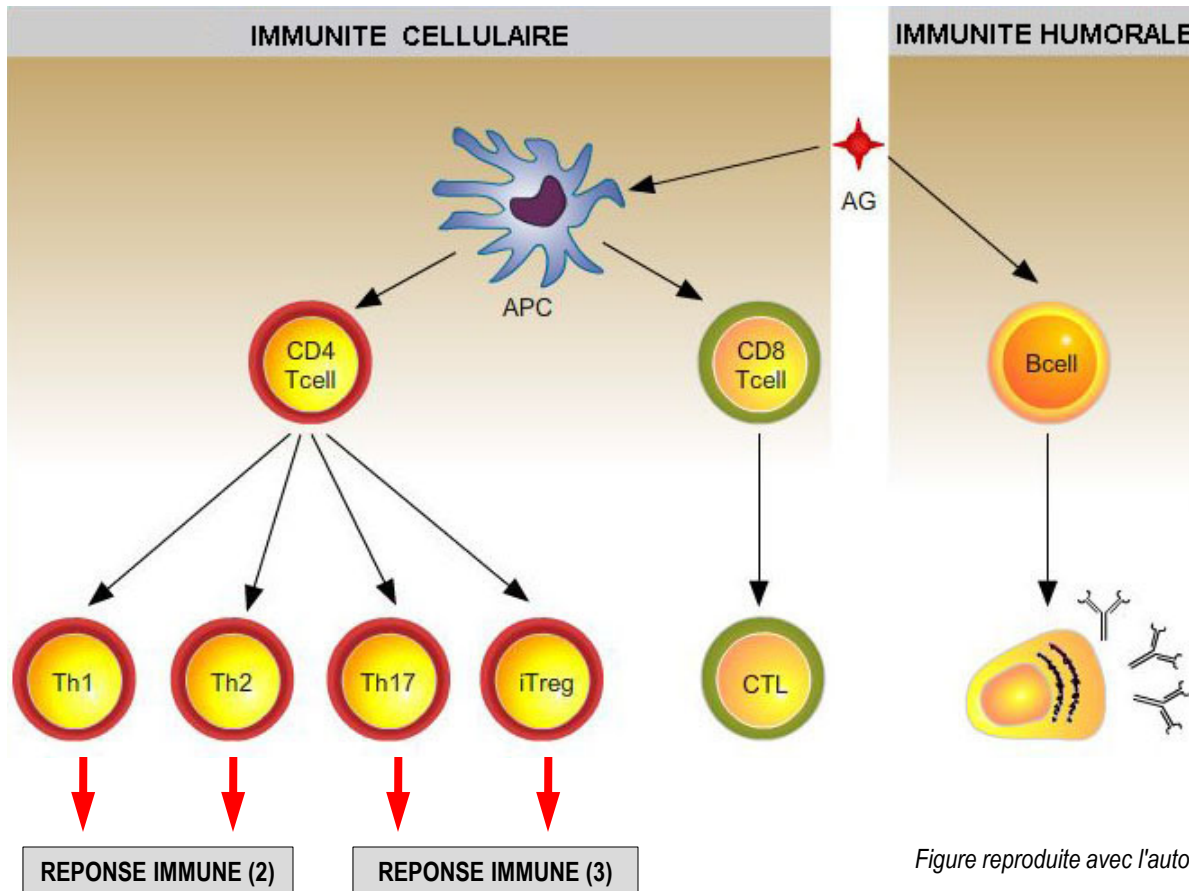
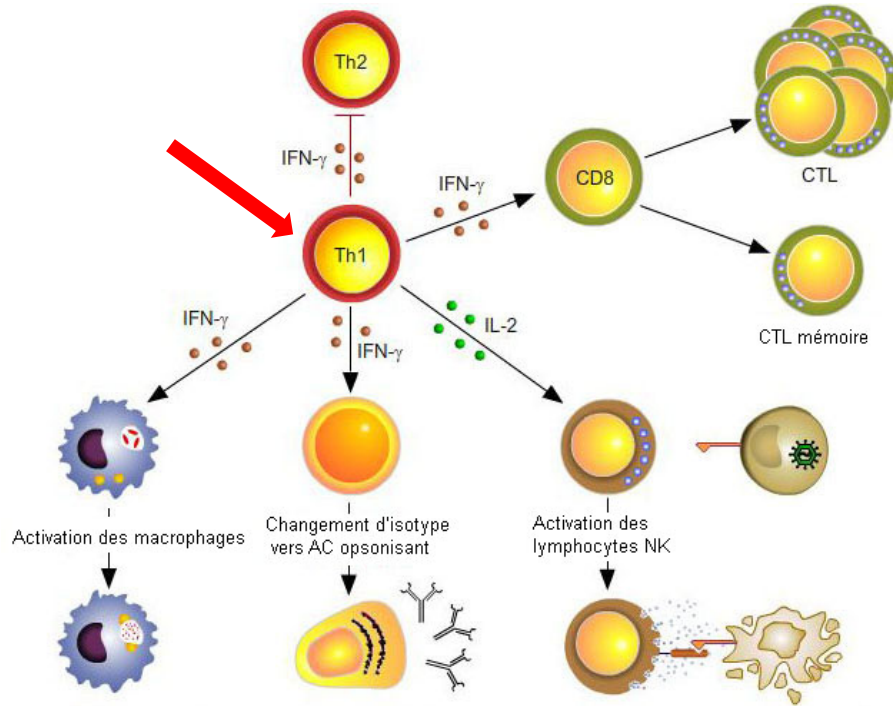


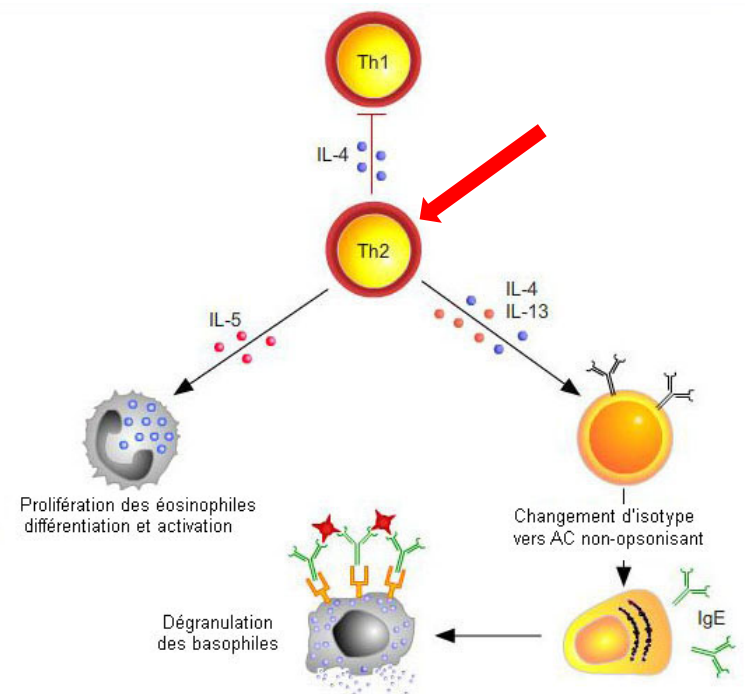
Figure reproduite avec l'autorisation de HSeT

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)



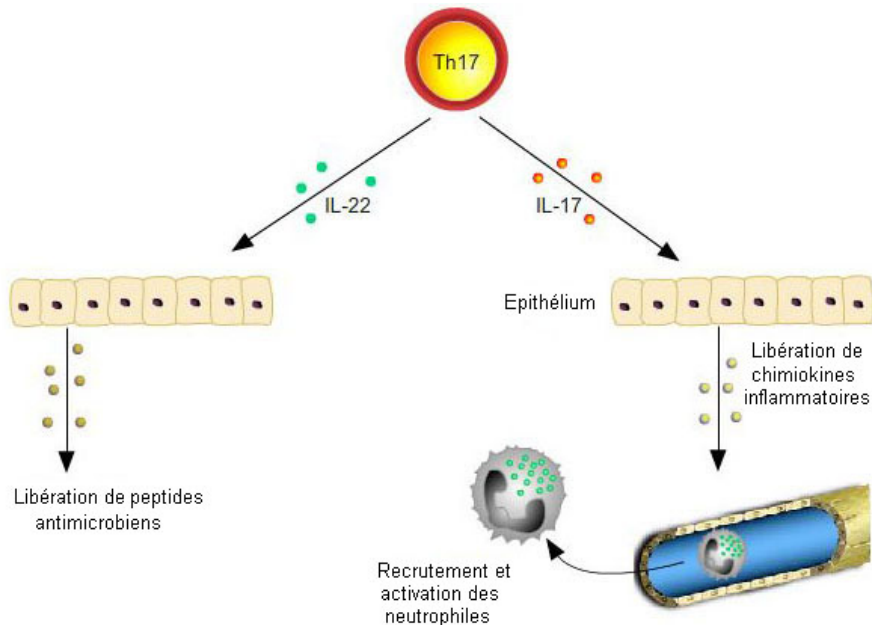
Les cellules **Th1** sont nécessaires à la défense contre les pathogènes intracellulaires. Ils produisent de l'Interféron- γ (**IFN- γ**) et de l'Interleukine 2 (**IL-2**). IFN- γ active l'action microbicide des macrophages, stimule les cellules B à produire des anticorps intervenant dans l'opsonisation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



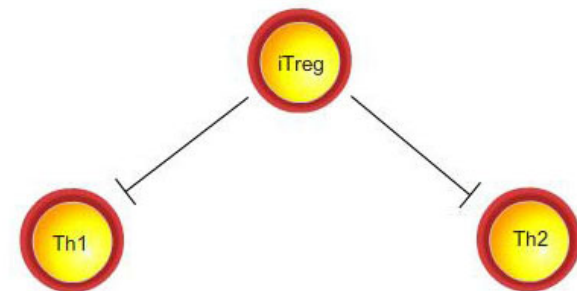
Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

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)



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

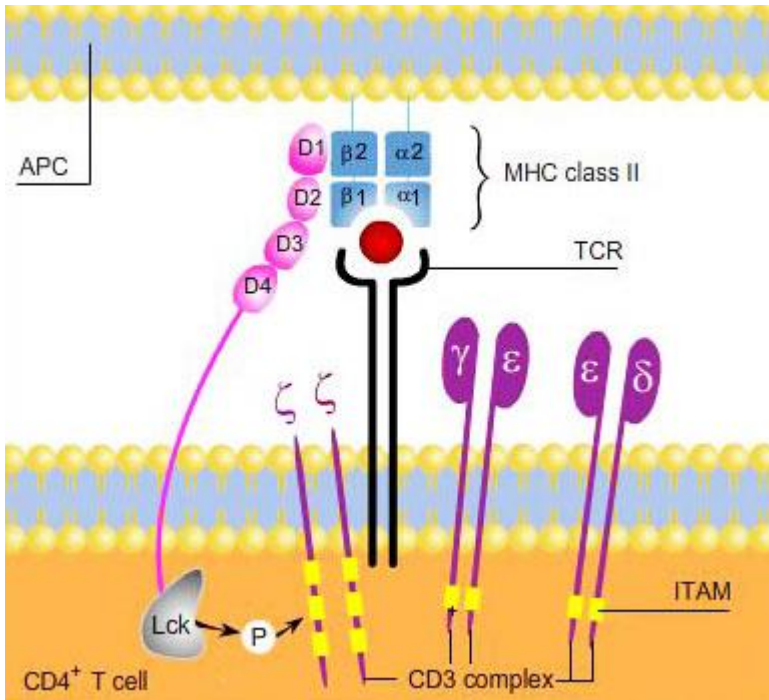


Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

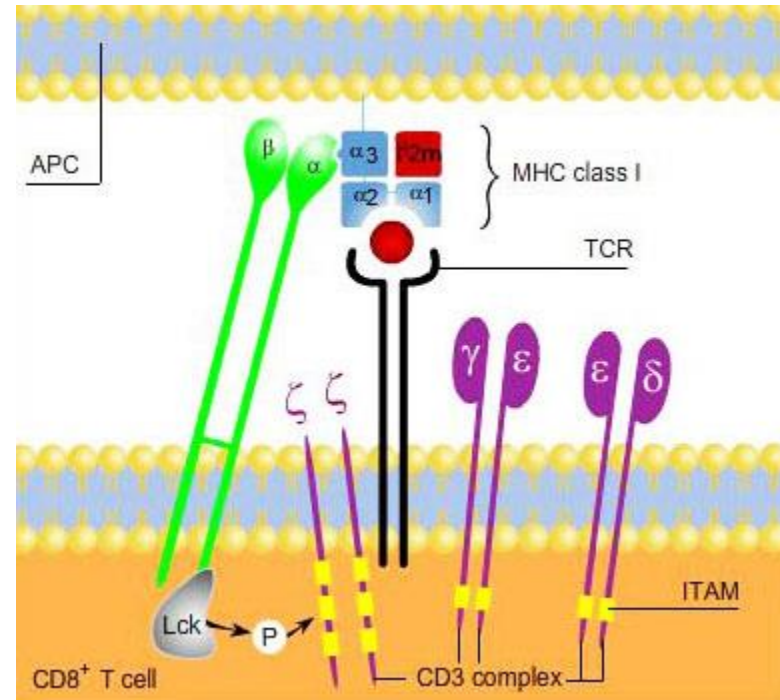
Les cellules T régulatrices induites (**iTreg**) jouent un rôle dans la suppression de la réponse immune des cellules Th1 et Th2. Une activité similaire sur les Th17 n'est pas établie de façon certaine

LYMPHOCYTES / REPOSE IMMUNE (4)

LES CO-RECEPTEURS CD4 ET CD8 DES LYMPHOCYTES T



Le co-récepteur CD4 est un monomère qui agit par l'intermédiaire de ses 2 domaines Ig (D1 et D2) avec le domaine $\beta 2$ 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 $\alpha 3$ du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe I

APC : Antigen Presenting Cell

Figures reproduites avec l'autorisation de HSeT

LYMPHOCYTOSE / LYMPHOPENIE

LYMPHOCYTOSE

RELATIVE : > 40%

ABSOLUE : > 4,0 G / L

REACTIONNELLE

Infection : **virale**

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

Thyréotoxicose

Hyposplénisme

MALIGNE

Néoplasie lymphoïde

LYMPHOPENIE ABSOLUE < 1,5 G / L

ACQUISE

HIV, lymphome de Hodgkin, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes

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

CONGENITALE

SCID (*Severe Combined Immune Deficiency*)

IDIOPATHIQUE

PLASMOCYTOSE / SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

PLASMOCYTOSE

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 (v. p. 117-159)

NEOPLASIES LYMPHOIDES (v. p. 160-202)

NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B

NEOPLASIES LYMPHOIDES A PARTIR DE PRECURSEURS DES CELLULES B

Leucémie / lymphome lymphoblastique à cellules B

NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire chronique

Leucémie prolymphocytaire B

Lymphome splénique B de la zone marginale

Leucémie à tricholeucocytes (Hairy cell leukemia)

Lymphomes / leucémies spléniques B, non classables

Lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules

Variante de la leucémie à tricholeucocytes

Lymphome lymphoplasmocytaire

Macroglobulinémie de Waldenström

Maladies des chaînes lourdes

Néoplasies plasmocytaires

Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale (MALT :

Mucosa- Associated Lymphoid Tissues)

Lymphome nodal de la zone marginale

Lymphome folliculaire

Lymphome cutané primaire des centres folliculaires

Lymphome du manteau

Lymphome diffus à grandes cellules B (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 associé à une entéropathie

Lymphome T hépatosplénique

Lymphome T sous-cutané "panniculitis-like"

Mycosis fungoides

Syndrome de Sézary

Maladies lymphoprolifératives cutanées primaires T CD30 +

Lymphome cutané primaire T gamma-delta

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

Lymphome T angio-immunoblastique

Lymphome T anaplasique à grandes cellules (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 (v. p. 199 - 202)

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

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS (SMP) / NEOPLASIES MYELOPROLIFERATIVES

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

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD)

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIFS (SMD / SMP)

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

LEUCEMIES AIGUES D'ORIGINE INCERTAINE

PROLIFERATION ET DIFFERENCIATION DES CELLULES SOUCHES LORS DE NEOPLASIES MYELOIDES

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

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS (SMP)¹

CARACTERES GENERAUX

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

CLASSIFICATION OMS 2008

Polycythemia Vera (*Maladie de Vaquez*)
Leucémie myéloïde chronique *BCR-ABL 1* +
Thrombocytémie essentielle
Myélofibrose primaire
Leucémie chronique à neutrophiles
Leucémie chronique à éosinophiles, NOS²
Mastocytoses (*v. p. 134*)
Syndrome myéloprolifératif, non classable

¹ Néoplasies myéloprolifératives selon classification OMS 2008

² 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>JAK2</i> V617F 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 *JAK2* V617F exon 14 : 95-97%

³ *JAK2* exon 12 : environ 3%

Tefferi A. : *Clinical manifestations and diagnosis of polycythemia vera*; January 2014, UpToDate.

POLYCYTHEMIA VERA (2)

COMPLICATIONS

Thromboemboliques

Hémorragiques

Evolution en myélofibrose (*phase post-polycythémique*), env. 10% (*v. p. 129*)

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

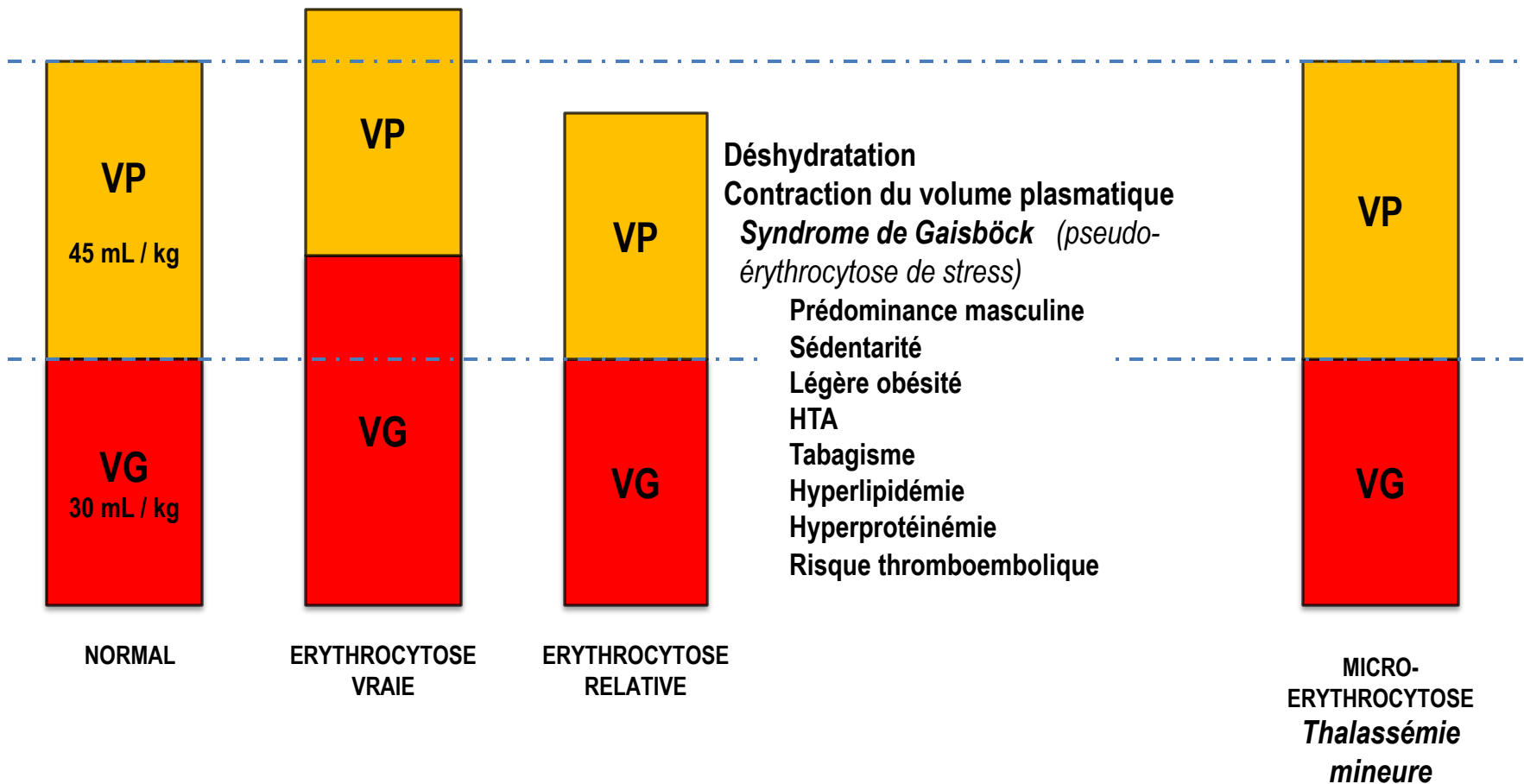
Hydroxyurée, α -Interféron, α -Interféron pégylé, Pipobroman

Aspirine

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

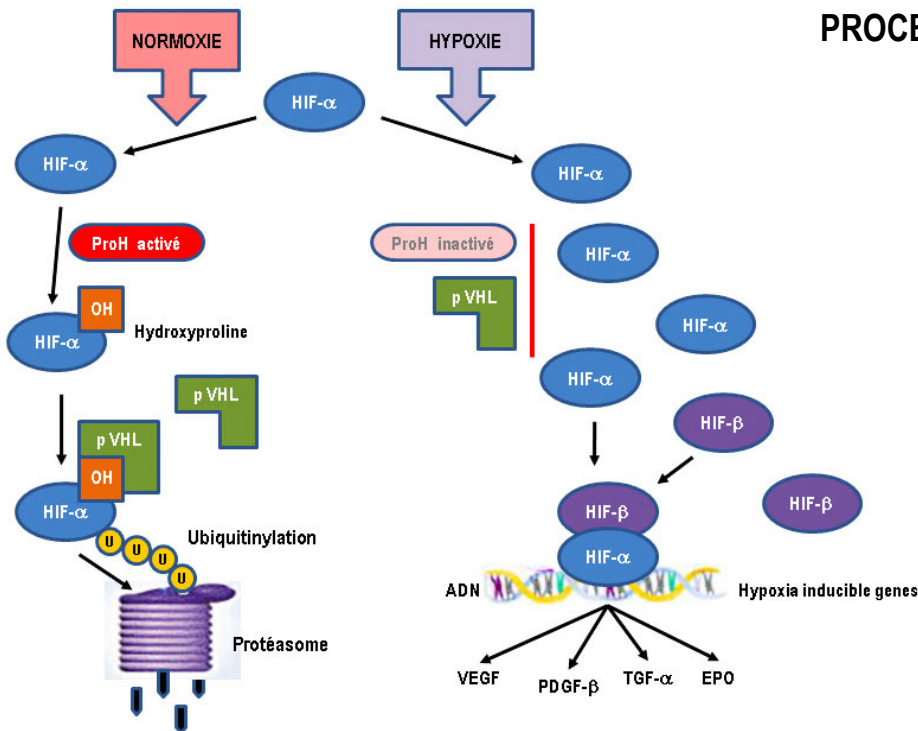
³²P : traitement obsolète, éventuellement limité aux patients avec une espérance de vie > 10 ans et une mauvaise observance thérapeutique (*augmentation du risque de transformation leucémique !*)

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



DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE ERYTHROCYTOSE VRAIE

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



PROCESSUS DE DETECTION DE L'OXYGENATION TISSULAIRE

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

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

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

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

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE ERYTHROCYTOSE VRAIE (2)

ERYTHROCYTOSE PRIMAIRE

CONGENITALE

Mutation du récepteur de l'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

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

Fréquente augmentation des plaquettes

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

SCORES PRONOSTIQUES

L'efficacité des inhibiteurs de la TK et leur place de choix dans le traitement initial rend les scores pronostiques de Sokal¹ (1984) et d'Hasford¹ (1998), validés dans le contexte de la chimiothérapie, peu utiles. Le score EUTOS² pourrait être pronostique de la rémission cytogénétique complète. Son intérêt doit encore être confirmé, en particulier pour les inhibiteurs de tyrosine-kinase de seconde génération

¹ Voir : www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score

² Voir : www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score

CYTOGENETIQUE

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

BIOLOGIE MOLECULAIRE

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

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

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (2)

EVOLUTION EN 3 PHASES

CHRONIQUE	4-5 ans
ACCELERATION¹	< 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)	

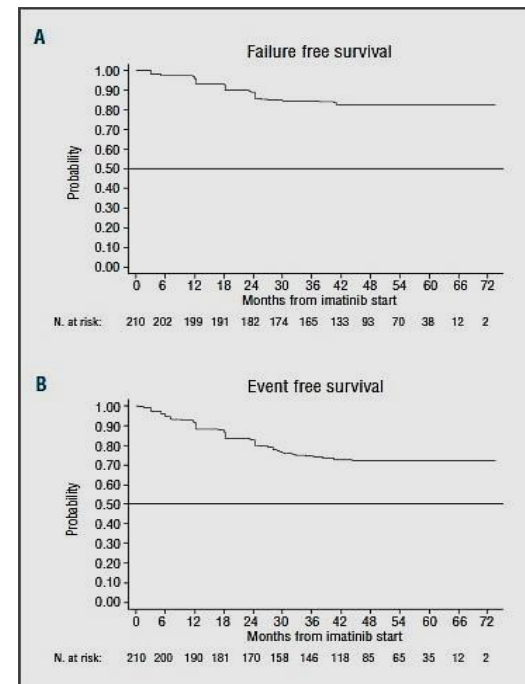
TRANSFORMATION

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 (3)

TRAITEMENT

Inhibiteurs de la tyrosine-kinase (ITK) : 1^{ère} génération (*Imatinib*) ou 2^{ème} génération (*Dasatinib*, *Nilotinib*, *Bosutinib*, *Ponatinib*)

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

Possible résistance aux inhibiteurs lors de certaines mutations

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

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

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

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

Hydroxyurée (HU)

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

Homoharringtonine (*Omacetaxine / Synribo*®)

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

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

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

Tableau d'après : NCCN Guidelines Version 3.2014.

¹ Problème de toxicité importante
Enregistrement pour la mutation T315I

ATTITUDE EN FONCTION DE L'AGE

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

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

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

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

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

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (TE)

SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

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

CRITERES DIAGNOSTIQUES

1	Numération plaquettaire ≥ 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 leucémie myéloïde chronique ⁴ , syndrome myélodysplasique ⁵ ou autre néoplasie myéloïde
4	Mutation JAK2 V617F ⁶ présente ou autre marqueur de clonalité ⁷ En absence de marqueur de clonalité, exclusion d'une thrombocytose secondaire ⁸

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 Environ 60% des cas
- ⁷ MPL W515L, W515K : 5%, CALR (mutations du gène de la calréticuline en absence de JAK2 ou de MPL) : 20%, autres : 15%
- ⁸ Exclusion d'une thrombocytose secondaire (v. p. 130)
(La présence d'une thrombocytose secondaire n'exclut pas le diagnostic de thrombocytémie essentielle si les 3 premiers critères sont réunis)

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (2)

EVOLUTION POSSIBLE

Polycythemia Vera

Myélofibrose (v. p. 129)

Leucémie aiguë (3-10%)

TRAITEMENT

Aspirine (*antiagrégation plaquettaire*)

Hydroxyurée

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

α -Interféron, α -Interféron pégylé

Pipobroman

MEDIANE DE SURVIE

En fonction des facteurs de risque¹

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

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

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

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

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (3)

Critères diagnostiques en faveur d'une évolution en myélofibrose (MF) post-PV (*Polycythemia Vera*) et post-TE (*Thrombocytémie Essentielle*)

CRITERES REQUIS	1	Diagnostic préalable d'une PV ou d'une TE selon les critères de l'OMS (2008)
	2	Fibrose médullaire de degré 2-3 (<i>selon une échelle de 0-3</i>), v. p. 132
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 (<i>distance à partir du gril costal gauche</i>) par rapport à la situation initiale ou splénomégalie nouvellement décelable
	4	MF post-TE : augmentation des LDH
	5	Mise en évidence de > 1 des 3 symptômes généraux : perte de poids > 10% en 6 mois, sudations nocturnes, fièvre inexplicquée (> 37,5°C)

Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. :
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 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

Syndrome myéloprolifératif (*v. p. 118-134*)

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

Syndrome myélodysplasique (*v. p. 136-145*)

Syndrome 5q-

THROMBOCYTOSE SECONDAIRE

Carence en fer

Splénectomie, asplénie¹

Acte chirurgical

Infection, inflammation

Connectivite

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 (MP)

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>JAK2</i> V617F (~ 50%) ou d'un autre marqueur clonal ⁵ ou : En absence de marqueur de clonalité, exclusion d'une fibrose de la moelle osseuse ou d'altérations secondaires à une infection, une connectivite ou un autre processus inflammatoire chronique, à une leucémie à tricholeucocytes ou autre néoplasie lymphoïde, à un cancer métastatique ou encore à une myélopathie ⁶ (chronique) toxique
CRITERES MINEURS	1	Erythroblastomyélémie
	2	Augmentation des LDH sériques
	3	Anémie ⁷
	4	Splénomégalie ⁷

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 *MPL* : 10%, *CALR* : 30% (en absence de *JAK2* ou de *MPL*), autres : 10%

⁶ 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

⁷ De degré variable : "borderline" ou marqué

DIAGNOSTIC : LES 3 CRITERES MAJEURS + 2 MINEURS

MYELOFIBROSE PRIMAIRE (2)

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

SCORE SEMIQUANTITATIF DE LA MYELOFIBROSE (MF)

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

Facteurs :

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

SCORE IPSS (International Prognostic Scoring System)¹

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

COMPLICATIONS

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

TRAITEMENT

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

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

LEUCEMIE CHRONIQUE A NEUTROPHILES

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'un autre syndrome myéloprolifératif, d'un syndrome myélodysplasique ou d'un syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif. 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'un autre syndrome myéloprolifératif ou d'un syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif
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 cytogénétique clonale ou moléculaire, ou blastes $> 2\%$ dans le SP ou $> 5\%$ dans la moelle osseuse

Si ces critères ne sont pas réunis, le diagnostic d'éosinophilie réactionnelle, d'hyperéosinophilie idiopathique ou de syndrome hyperéosinophile (SHE) peut être évoqué (v. p. 98)

¹NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

MASTOCYTOSES

CLASSIFICATION

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

MASTOCYTOSE SYSTEMIQUE

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

Organes cibles :
Moelle osseuse
Ganglions lymphatiques
Rate, foie
Cœur

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

Symptômes :
Flush cutané, prurit
Douleurs abdominales
Bronchospasme

Biochimie : ↗ de la tryptase sérique

Immunophénotype : CD9, CD33, CD45, CD68, CD117, CD2 ou CD2/CD25

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

Evolution :
Formes indolentes
Formes agressives

D'emblée
Mastocytose associée à une hémopathie myéloïde ou lymphoïde
Leucémie à mastocytes

Traitement : Antihistaminiques, α -Interféron, inhibiteurs de tyrosine-kinase, anti-leucotriènes

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

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

NEOPLASIES MYELOIDES ET LYMPHOIDES AVEC REARRANGEMENT DE *PDGFRA*

1 Syndrome myéloprolifératif 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) syndrome myéloprolifératif 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

NEOPLASIES MYELOIDES AVEC REARRANGEMENT DE *PDGFRB*

1 Syndrome myéloprolifératif avec fréquemment une nette éosinophilie, parfois neutrophilie ou monocytose

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

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

NEOPLASIES MYELOIDES ET LYMPHOIDES AVEC ANOMALIES DE *FGFR1*

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

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

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD)

CARACTERES GENERAUX

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

Myélodysplasie (*dysmyélopoïèse*) :

Prolifération ++

Maturation + / -

Apoptose ++

1-3 cytopénie(s) en périphérie

Classification OMS tenant compte de :

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

La blastose périphérique et médullaire : < 20%

La présence ou non de bâtonnets d'Auer

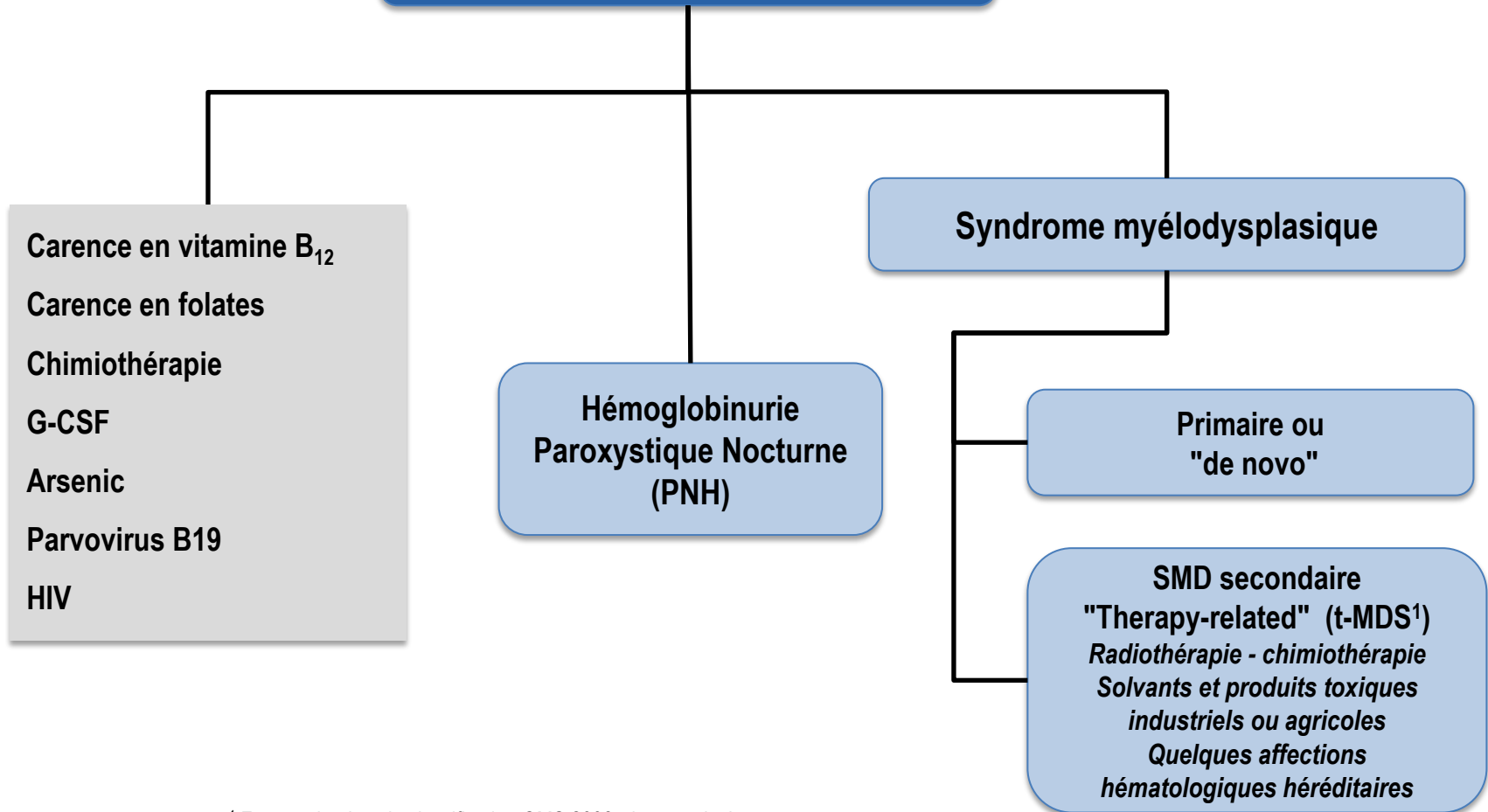
La présence ou non de sidéroblastes en couronne : < 15% ou ≥ 15% (moelle osseuse)

La monocytose périphérique : < 1,0 G / L

Transformation possible en leucémie aiguë

MYELOYDYSPLASIE

MYELOYDYSPLASIE



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 (<i>fréquente</i>)</p> <p>Anisocytose</p> <p>Poïkilocytose</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>Éléments de petite, plus rarement de grande taille</p> <p>Pseudo-Pelger</p> <p>Hypersegmentation occasionnelle</p> <p>Hypo- ou agranularité</p> <p>Pseudo Chediak-Higashi (<i>granules</i>)</p> <p>Bâtonnets d'Auer</p>	
Dysmégacaryopoïèse (plaquettes)	<p>Plaquettes géantes, souvent hypo- ou agranulaires</p>	<p>Micromégacaryocytes</p> <p>Diminution ou augmentation de l'endomitose</p>

¹ Coloration à l'acide periodique 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 MYELODYSPLASIQUES

SCORES PRONOSTIQUES

Les scores pronostiques permettent d'évaluer le risque d'évolution leucémique des SMD primaires

1. IPSS original (International Prognostic Scoring System)

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

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

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

2. 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 d'au moins une transfusion d'érythrocytes toutes les 8 semaines sur une période de 4 mois

3. WPSS-R² : anémie au lieu de besoin transfusionnel (Hb < 90 g / L (hommes), < 80 g / L (femmes))

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

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

SCORE IPSS REVISE 2012 (IPSS - R)

1 IMPACT PRONOSTIQUE DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES

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

2 CALCUL DU SCORE

Addition des points correspondant aux valeurs des variables pronostiques

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

3 RISQUE PRONOSTIQUE

en fonction du score calculé

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

Un calculateur de l'IPSS-R est disponible sur le site web de la MDS Foundation :

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

4 IMPACT PRONOSTIQUE DU SCORE IPSS-R

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

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES DEFAVORABLES

Age > 60 ans	Augmentation de la β_2 -microglobuline sérique
Etat clinique, présence de comorbidités	Mutations des gènes : <i>ASXL1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>EZH2</i> , <i>ETV6</i> , <i>TP53</i> ¹
Leucocytes > 20 G / L	↗ du taux de TNF- α
Lymphocytes < 1,2 G / L	Dépendance transfusionnelle
Anémie sévère	Présence d'une fibrose médullaire
Thrombopénie réfractaire	Taux abaissé de cellules endothéliales circulantes
Pourcentage élevé de précurseurs médullaires exprimant CD34	expression de <i>WT1</i> (gène de la tumeur de Wilms)
MCV < 100 fL	Présence d'ALIP (<i>Abnormal Localization of Immature Precursors</i>) en histologie médullaire

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

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-R²

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

WPSS

Score 0 8,5 ans
Score 1,0 6,0 ans
Score 2,0 3,5 ans
Score 3,0-4,0 1,7 ans
Score 5,0-6,0 0,1 ans

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

TRAITEMENT DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Support transfusionnel (*érythrocytes, plaquettes*)

Chélateurs du fer par voie parentérale ou orale

Antibiotiques

Erythropoïétine + G-CSF, IL11 (↗ *plaquettes*¹)

CHIMIOThERAPIE

Antimétabolites : Azacitidine, Décitabine, Cytarabine, Clofarabine

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

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

GREFFE ALLOGENIQUE DE CELLULES SOUCHES OU DE MOELLE OSSEUSE

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

En investigation :

Inhibiteurs de TNF- α (Etanercept)

Trioxyde d'arsenic

Inhibiteurs de l'histone déacétylase (acide valproïque)

inhibiteurs de la farnésyl transférase

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

SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIFS¹

CLASSIFICATION

LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE ATYPIQUE *BCR-ABL1* NEG.

LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE JUVENILE

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

NEOPLASIES MYELOYDYSPLASIQUES / MYELOPROLIFERATIVES, NON CLASSABLES

LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE

CRITERES DIAGNOSTIQUES

1. Monocytose périphérique persistante > 1,0 G / L
2. Absence de chromosome Philadelphie (Ph) ou de gène de fusion *BCR-ABL1*
3. Absence de réarrangement de *PDGFRA*, *PDGFRB* (doit être exclu en présence d'une éosinophilie)
4. < 20% de myéloblastes + monoblastes + promonocytes dans le sang périphérique et dans la moelle
5. Signes de dysplasie d'une ou plusieurs lignées myéloïdes
Si dysplasie minime ou absente : 1 + 2 + 3 avec :
Présence d'une anomalie cytogénétique ou :
Monocytose persistante (> 3 mois) et exclusion de toute autre cause de monocytose (v. p. 101)

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

¹ Néoplasies myéloydysplasiques / myéloprolifératives selon classification OMS 2008

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM)

EPIDEMIOLOGIE

RADIATIONS IONISANTES

AGENTS ALKYLANTS

BENZENE ET DERIVES

SYNDROME MYELOPROLIFERATIF (SMP)

SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE (SMD)

SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE / MYELOPROLIFERATIF (SMD / SMP)

TRISOMIE 21

DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

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

HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (PNH)

PRESENTATION CLINIQUE DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

SIGNES D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE

Anémie	→	fatigue, dyspnée
Neutropénie	→	infections
Thrombopénie	→	hémorragies

SIGNES TUMORAUX PAR INFILTRATION BLASTIQUE

Souvent absents
Atteinte gingivale¹
Atteinte cutanée¹
Atteinte neuroméningée¹
Adénopathies, splénomégalie

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE (CIVD)

Surtout lors de leucémie aiguë promyélocytaire

LEUCOSTASE

Leucémie aiguë hyperleucocytaire, principalement à composante monocytaire

AUTRES ATTEINTES

Tubulopathie au lysozyme¹
Néphropathie urique
Troubles électrolytiques ($\nearrow K^+$, $\nearrow Ca^{++}$)

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

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

MOELLE OSSEUSE ET SANG PERIPHERIQUE

MOELLE OSSEUSE

≥ 20 % BLASTES

SANG PERIPHERIQUE

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

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

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

CLASSIFICATION OMS 2008

CRITERES

CYTOLOGIE - CYTOCHIMIE - IMMUNOPHENOTYPISATION - CYTOGENETIQUE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

CLASSIFICATION

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES (LAM) AVEC ANOMALIES GENETIQUES RECURRENTES (OMS 2008)

Cytogénétique	Réarrangement	Caractéristiques
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	LAM avec généralement maturation de la lignée granuleuse
inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)	<i>CBFB-MYH11</i>	LAM myélomonocytaire avec éosinophiles anormaux dans la moelle osseuse
t(15;17)(q24;q21)	<i>PML-RARA</i>	LAM promyélocytaire et variante microgranulaire
t(9;11)(p22;q23)	<i>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- MECOM</i>	LAM avec souvent plaquettes en nombre normal ou ↗ dans le sang périphérique; ↗ de mégacaryocytes atypiques dans la moelle osseuse; dysplasie multilignée
t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15-MKL1</i>	LAM avec présentation dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse identique à la LAM mégacaryoblastique, NOS ¹ (v. p. 153)

Entités provisoires : LAM avec mutations de NPM1 ou de CEBPA (v. p. 154)

¹ NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

CLASSIFICATION OMS 2008 (2)

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES AVEC SIGNES DE DYSPLASIE

LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique ou myélodysplasique / myéloprolifératif

LAM avec anomalie cytogénétique caractéristique d'un syndrome myélodysplasique

LAM avec dysplasie multilignée

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

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

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

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES, NOS

(v. p. 152-153)

Leucémie aiguë à basophiles

Panmyélose aiguë avec myélofibrose

SARCOME MYELOIDE

PROLIFERATIONS MYELOIDES EN RELATION AVEC LE SYNDROME DE DOWN

NEOPLASIE BLASTIQUE PLASMACYTOIDE A CELLULES DENDRITIQUES

LEUCEMIES AIGUES D'ORIGINE INCERTAINE

Leucémie aiguë indifférenciée

Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL 1* : B (ou T) et lignée myéloïde

Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t(v;11q23); réarrangement de *MLL*

Leucémie aiguë de phénotype mixte B / myéloïde, NOS

Leucémie aiguë de phénotype mixte T / myéloïde, NOS (*Not Otherwise Specified*)

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

CLASSIFICATION OMS 2008 (3)

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES, NOS

Avec différenciation minimale :

Blastes $\geq 20\%$ des CNM¹, P² et NS³ + < 3%, présence de marqueurs myéloïdes : CD34 +, CD13 + et / ou CD117 +, CD33 + (60%); marqueur T : CD7 + (40%)

Sans maturation :

Blastes $\geq 90\%$ des CNNE⁴, P + et NS + $\geq 3\%$, promyélocytes \rightarrow neutrophiles $\leq 10\%$ des CNNE, CD34 +, CD13 +, CD33 +, CD117 +, généralement CD15 -, CD65 -

Avec maturation :

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

Avec différenciation myélomonocytaire :

Blastes 20-79% des CNNE. Monoblastes \rightarrow monocytes $\geq 20\%$ des CNNE et / ou monocytose périphérique ≥ 5 G / L, P +, ANBE⁵ +, DE⁶ +, CD34 +, 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

CLASSIFICATION OMS 2008 (4)

LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES, NOS (2)

Avec différenciation monoblastique ou monocyttaire :

Monoblastique : Monoblastes $\geq 80\%$ des CNNE¹

Monocytaire : Monoblastes $< 80\%$ des CNNE, présence de promonocytes et de monocytes, P² \pm , ANBE³ +, CD34 +, CD13 +, CD33 +, CD15 +, CD65 +, CD14 +, CD4 +, CD11b +, CD11c +, CD64 +, CD68 +, CD36 +, lysozyme +

Avec différenciation érythroblastique :

Erythroleucémie (érythroïde / myéloïde) : $\geq 50\%$ de précurseurs érythroïdes (avec signes de dysplasie, 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 : CD34 +, CD41 + (glycoprotéine IIb/IIIa) et I 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-butyrate estérase; ⁴ PAS : acide periodique de Schiff

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

FACTEURS PRONOSTIQUES DES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

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

¹ Index de Karnofsky : indice de performance du patient, v. page suivante; ² MDR : Multidrug Resistance; ³ Monosomie = une seule copie d'un chromosome; "Caryotype monosomique " : 1-2 monosomies + autre(s) anomalie(s) caryotypique(s); ⁴ *NPM1* : Nucleophosmine, member 1; ⁵ *CEBPA* : CCAAT / Enhancer Binding Protein α ; ⁶ *FLT3*-ITD : Fms-Like Tyrosine Kinase 3-Internal Tandem Duplication (Récepteur de tyrosine-kinase); ⁷ *MLL*-PTD : Myeloid / Lymphoid or Mixed Lineage Leukemia-Partial Tandem Duplication; ⁸ *IDH* : Isocitrate dehydrogenase; ⁹ *BAALC* : Brain and Acute Leukemia, Cytoplasmic

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)

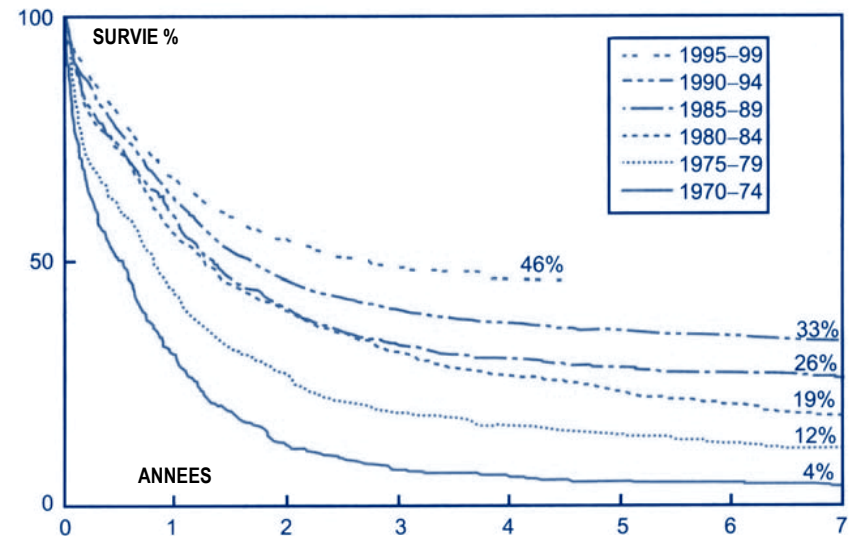
MINI-ALLOGREFFE

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 MYELOIDES¹

CHIMIOThERAPIE

Age : < 60 ans

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

Age : > 60 ans

Cytarabine + Anthracycline (Daunorubicine, Mitoxantrone ou Idarubicine)

Taux de rémissions complètes (après premier ou deuxième cycle d'induction), taux de survie après consolidation et intensification : extrême variabilité en fonction de la présence ou non des principaux facteurs de risques défavorables :
(v. p. 154)

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

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

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

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

TRAITEMENT DES FORMES REFRACTAIRES ET DES RECHUTES²

Azacitidine, Decitabine, Clofarabine, inhibiteurs de la farnésyl transférase (Tipifarnib), de MDR1³, de BCL2⁴, de FLT3⁵, de tyrosine kinase, drogues antiangiogéniques (anti-VEGF : Bevacizumab), anti-CD33 (Gemtuzumab, Lintuzumab)

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

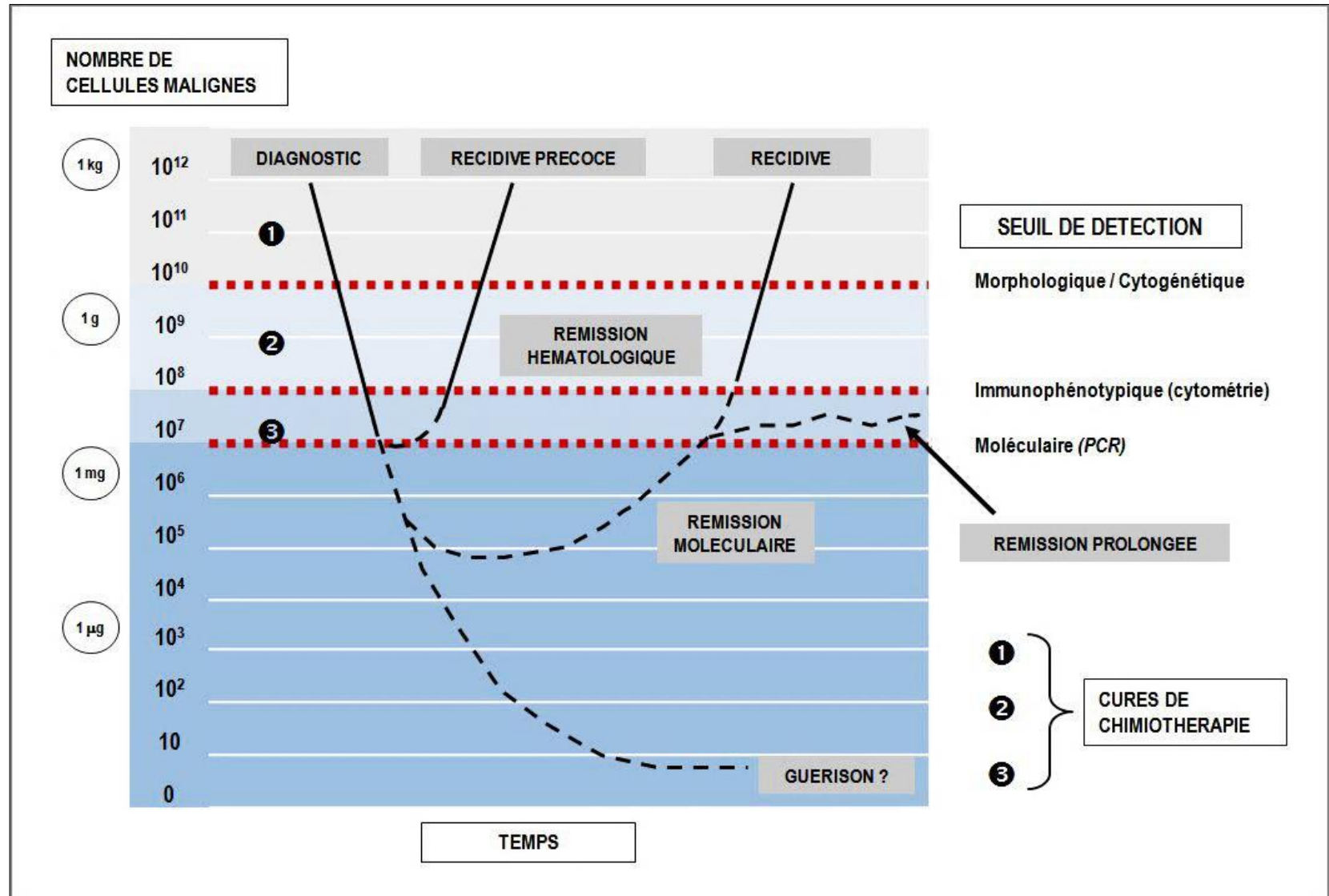
² A relever que la plupart des drogues citées sont encore au stade des essais cliniques

³ MDR : Multidrug Resistance

⁴ BCL2 : B-Cell Leukemia / Lymphoma 2 (protooncogène, inhibiteur de l'apoptose)

⁵ FLT3 : Fms-Like Tyrosine Kinase 3 (récepteur de tyrosine-kinase)

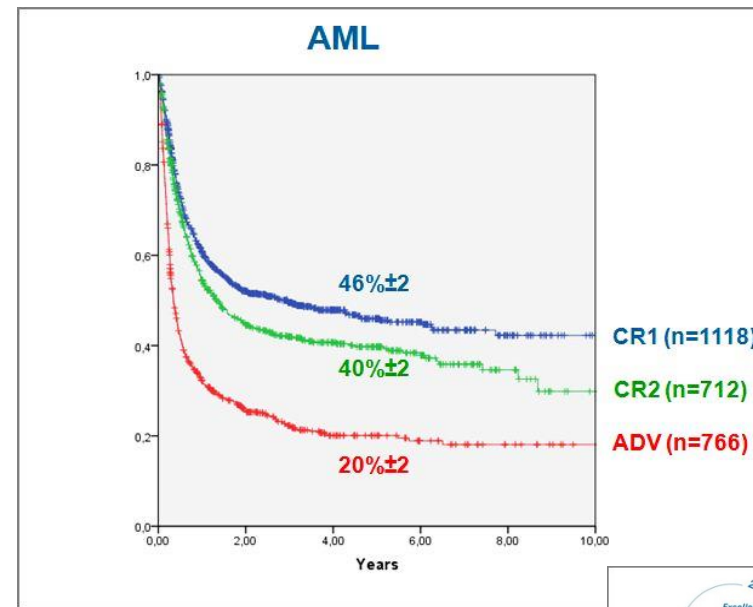
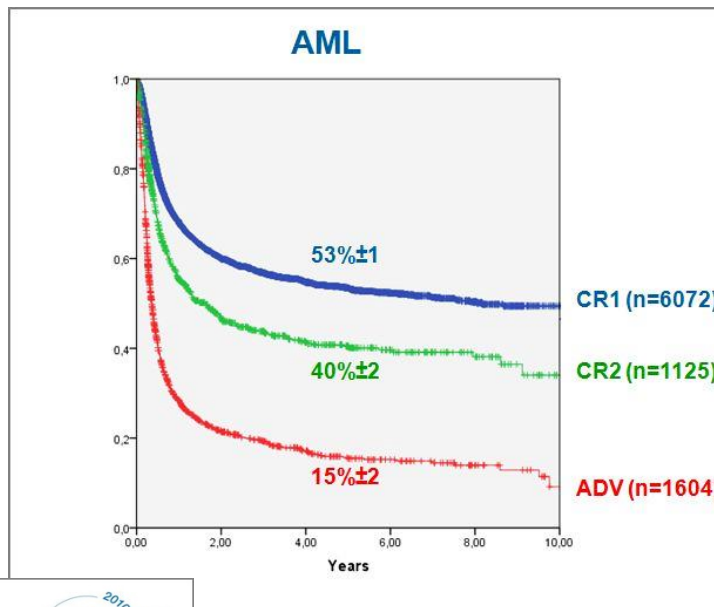
CINETIQUE DES CELLULES LEUCEMIQUES SOUS L'EFFET DES TRAITEMENTS



LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES : GREFFE DE MOELLE ALLOGENIQUE

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

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



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



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

NEOPLASIES 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. 172-193)*

NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES T ET NK MATURES *(v. p. 194-198)*

LYMPHOME DE HODGKIN *(v. p. 199-202)*

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 disease"*)

Etat clinique (*échelle de l'ECOG*)

Taux des LDH

Présence ou non d'un syndrome inflammatoire

EVOLUTION CLINIQUE (*survie sans traitement*)

Indolente

années

Agressive

mois

Hautement agressive

semaines

¹ TCR : T-Cell Receptor

NEOPLASIES LYMPHOIDES (3)

BILAN D'EXTENSION (CLASSIFICATION D'ANN ARBOR)

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

NEOPLASIES LYMPHOIDES (4)

BILAN INITIAL

Biopsie ganglionnaire ou tissulaire

Histologie, immunophénotypisation, biologie moléculaire, cytogénétique

Bilan d'extension :

Examen clinique

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

Tomographie computerisée (éventuellement PET-SCAN)

Cytologie et histologie médullaires

(Ponction lombaire : LCR)

Evaluation du pronostic :

Type histologique (indolent vs. hautement agressif)

Score IPI¹ (néoplasies lymphoïdes agressives) : (1 pt. / critère) ou aaIPI²

Age ≤ 60 ans vs. > 60 ans

Etat clinique (ECOG³) 0-1 vs. ≥ 2

Ann Arbor I-II vs. III-IV

Localisations extraganglionnaires 0-1 vs. > 1

LDH ≤ Intervalles de référence vs. > intervalles de référence

Recherche de facteurs de prédisposition :

Antécédents d'immunosuppression (EBV)

Antécédents de chimiothérapie et / ou de radiothérapie

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

Examens complémentaires :

Recherche d'une paraprotéine, β_2 -microglobuline, sérologies hépatites B et C et ECG (*avant chimiothérapie*)

¹IPI : International Prognostic Index

²aaIPI : 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]

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

D'après Freedman A.S. & Friedberg J.V. : Initial evaluation and staging of non-Hodgkin lymphoma; January 2014, UpToDate.

NEOPLASIES LYMPHOIDES (5)

TRAITEMENT

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

Traitement de type LLA : Prednisone - Vincristine - Anthracycline - Asparaginase - Methotrexate - Cytarabine ± Imatinib (*LLA Ph +*) en différentes combinaisons
(v. p. 171)

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)

CHOP¹, CHOP + Rituximab (anticorps anti-CD20)

Eventuellement intensification avec ACVBP², DA-EPOCH³, CHOEP⁴

Environ 30-40% de survie à 5 ans (le pourcentage dépend du score IPI (v. p. 163))

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

Rituximab (Mabthera[®]) seul ou en association, Cyclophosphamide, Bendamustine, Fludarabine, CVP⁵, CHOP¹, FCR⁶, radiothérapie

Environ 50-70% de survie à 5 ans

¹ CHOP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Prednisone

² ACVBP : Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vindésine + Bléomycine + Prednisone

³ DA-EPOCH : Dose adjusted EPOCH : Etoposide + Prednisone + Vincristine + Cyclophosphamide + Doxorubicine

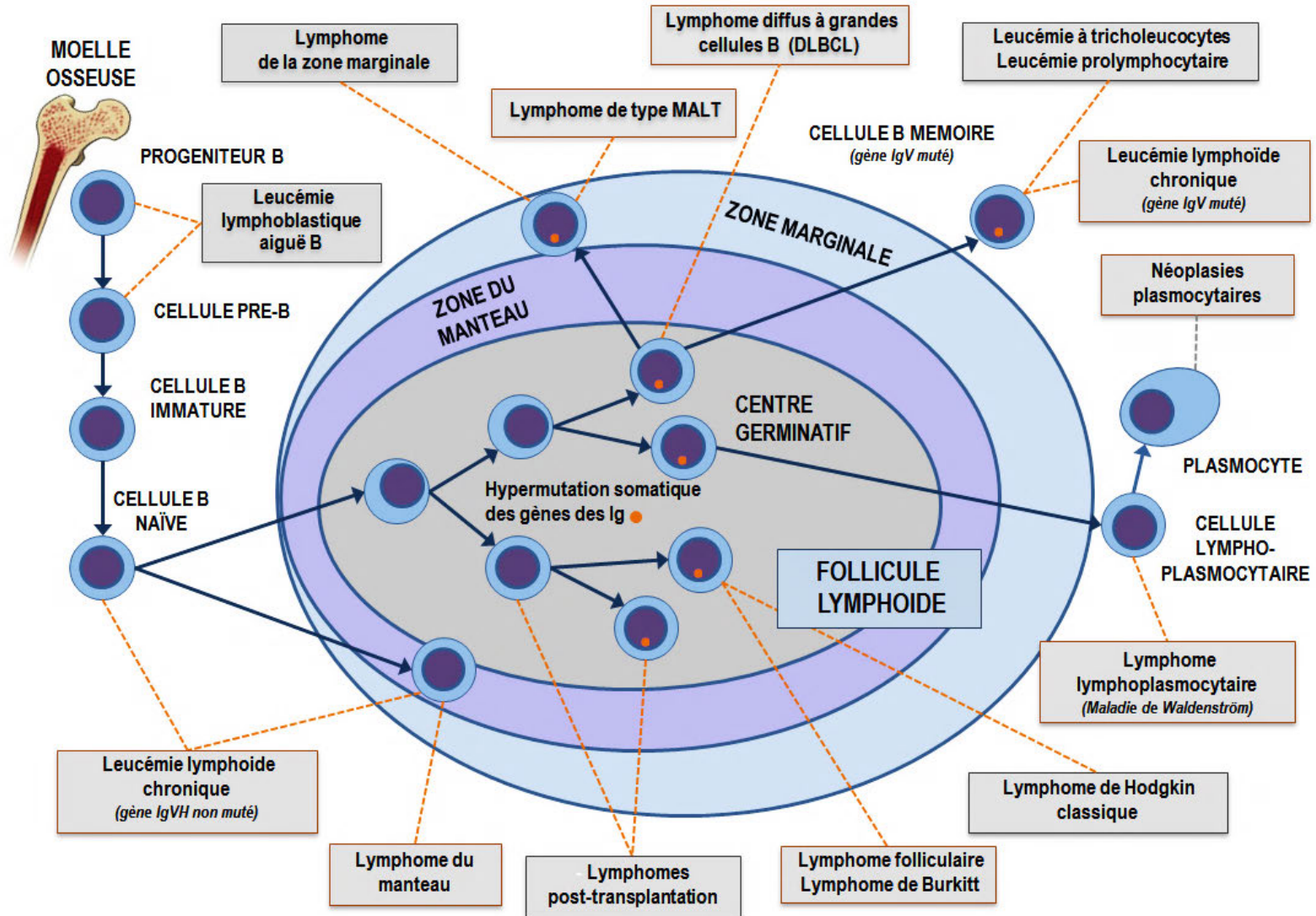
⁴ CHOEP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Etoposide + Prednisone

⁵ CVP : Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisone

⁶ FCR : Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab

DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES B

RELATION AVEC LES PRINCIPALES NEOPLASIES LYMPHOIDES B



NEOPLASIES LYMPHOIDES A PARTIR DE PRECURSEURS DES CELLULES B OU T

LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES

Leucémie / lymphome lymphoblastique B, NOS¹ (LAL-B / LL-B)

Leucémie / lymphome lymphoblastique B avec anomalies génétiques récurrentes

Leucémie / lymphome lymphoblastique T

¹ NOS : Not Otherwise Specified (sans autre spécification)

LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES B, NOS

LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE (LAL-B)

Atteinte constante de la moelle osseuse, fréquente
du sang périphérique

Atteintes extramédullaires

Système nerveux central (SNC)

Ganglions lymphatiques, rate, foie

Testicules

Pancytopénie

Numération leucocytaire diminuée, normale ou
très élevée

LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE B (LL-B)

Atteintes les plus fréquentes

Peau

Tissus mous

Moelle osseuse

Ganglions lymphatiques

LEUCEMIES / LYMPHOMES LYMPHOBLASTIQUES B AVEC ANOMALIES GENETIQUES RECURRENTES

DEFAVORABLE	INTERMEDIAIRE	FAVORABLE ¹
t(9;22)(q34;q11.2) : <i>BCR-ABL 1</i>	t(1;19)(q23;p13.3) : <i>TCF3-PBX1</i>	t(12;21)(p13;q22)² : <i>ETV6-RUNX1</i>
t(v;11q23)	t(5;14)(q31;q32) : <i>IL3-IGH</i>	Hyperdiploïdie² (51-65 chromosomes)
Hypodiploïdie (< 46 chromosomes)		
Délétions / mutations du gène <i>IKZF1</i>³		

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

² fréquente chez l'enfant

³ IKZF1 : Ikaros Zinc finger 1

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

CHIMIOThERAPIE : Prednisone, Vincristine, Anthracycline, Asparaginase, Methotrexate, Cytarabine en différentes combinaisons ± Imatinib (LLA Ph + voir tableau)

PRINCIPES : Induction - Consolidation - Entretien

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

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

LAL BCR-ABL 1 +	Chimiothérapie seule (%) (contrôles historiques)	Chimiothérapie + Imatinib (%) (n = 45) ³
RC hématologiques	71	96
RC moléculaires		29
Survie globale (à 18 mois)	39	65
DFS * (à 18 mois)	31	51

Suivie, si possible, (âge ≤ 55 ans, donneur apparenté ou non apparenté) d'une greffe de moelle allogénique en RC

* Survie sans signe de maladie

Développements concernant l'attitude thérapeutique :

Stratification selon les facteurs de risque

Allogreffe chez les patients avec facteurs de risques défavorables, greffe autologue précoce avec progéniteurs du sang périphérique Analogues nucléosidiques (Clofarabine, Nélarabine), FMdC (inhibiteur de la ribonucléotide réductase), Trimetrexate (inhibiteur de la dihydrofolate réductase), Vincristine liposomiale, Flavopiridol (inhibiteur de CDK : Cyclin-Dependent Kinase), Anticorps monoclonaux (anti-CD20, anti-CD52), Trioxyde d'arsenic, inhibiteurs des protéasomes, des tyrosine-kinases

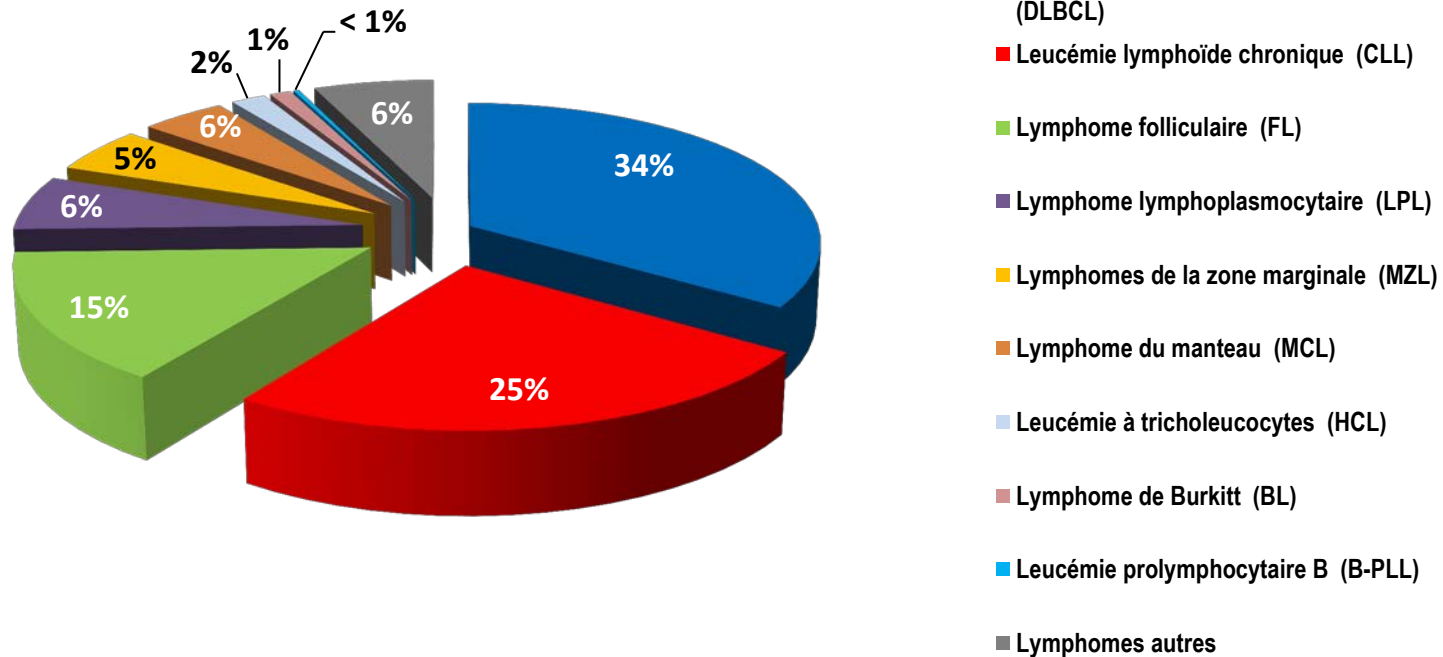
¹ Hoelzer D., Gökbuğet N. : Acute lymphocytic leukemia in adults, in Hoffman R. et al., Hematology : Basic Principles and Practice 2005; Elsevier : p. 1181.

² Larson R.A. : Induction therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults; January 2014, UpToDate.

³ Labarthe A. et al. : Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : results of the GRAAPH-2003 study. Blood 2007; 109 : 1408-1413.

NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

FREQUENCE RELATIVE DES LEUCEMIES / LYMPHOMES A CELLULES B MATURES



Représentent environ 85% des néoplasies lymphoïdes (néoplasies lymphoïdes T / NK : env. 15%)
Le myélome plasmocytaire (prolifération plasmocytaire) n'est pas inclus dans cette répartition des leucémies / lymphomes à cellules B matures. Sa fréquence est de 10-15% de l'ensemble des hémopathies malignes

LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B

Epidémiologie : Env. 30-40 % des lymphomes non hodgkiniens, prédominance masculine, âge médian à la présentation : 64 ans

Clinique : Masse ganglionnaire cervicale ou abdominale de croissance rapide
Symptômes B (*fièvre, sudations, perte de poids*) dans 30% des cas
Stade I-II (~ 40%), III-IV (~ 60%) à la présentation initiale
Localisations extranodales et extramédullaires (> 40%) :
Tractus gastro-intestinal (*estomac et région iléo-caecale*)
Os, testicules, seins, rate, anneau de Waldeyer, glandes salivaires, thyroïde, foie, reins, surrénales, peau, moelle osseuse (11-27%)

Morphologie : Grandes cellules, nucléole(s) proéminent(s), cytoplasme basophile
Principales variantes : Centroblastique
Immunoblastique
Anaplasique

Sous-groupes moléculaires : Type centre germinatif (*Germinal Centre B-cell-like : GCB*)
Type lymphocytes B activés (*Activated B-cell-like : ABC*)

Immunophénotype : slg (50-75%) : slgM > slgG > slgA, CD19 +, CD20 +, CD22 +, cCD79a +, CD45 +, CD10 + (30-60%), CD5 - (10% +)
Immunohistochimie : Expression de *BCL2* + (25-80%), *BCL6* + (60-90%), réarrangement de *BCL6*, *Ki67* + (*indice de prolifération*) : > 40%,
Cytogénétique : t(14;18)(q32;q21) avec réarrangement *IGH / BCL2* (20-30% des cas); t(8 ;14)(q24;q32) ou variantes t(2;8)(p12;q24) et t(8 ;22)(q24;q11) (~10%) avec réarrangements *MYC / IGH*, *MYC / IGK* ou *MYC / IGL* respectivement; anomalies en 3q27 avec réarrangement du gène *BCL6* (20-40%)

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. 163)

Traitement : Initial : CHOP (v. p. 164) + Rituximab, R-ACVBP¹ ou DA-EPOCH² + R, chimiothérapie + radiothérapie ("*Bulky disease*")
Chimiothérapie intra-thécale

Résistance ou rechutes : R-ICE³ ou DHAP⁴ suivi d'une greffe autologue

¹ ACVBP : Adriamycine + Cyclophosphamide + Vincristine + Bléomycine + Prednisone

² DA-EPOCH : Etoposide + Prednisone + Vincristine + Cyclophosphamide + Adriamycine (Dose Adaptée)

³ R-ICE : Rituximab + Ifosfamide + Carboplatine + Etoposide

⁴ DHAP : Dexaméthasone + Adriamycine + Cisplatine

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

DEFINITION

Prolifération lymphoïde monoclonale B

SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Découverte fortuite

Adénopathies

Splénomégalie

Infections à répétition

Syndrome anémique sévère

Manifestations hémorragiques

HEMOGRAMME

Lymphocytose relative et absolue

Monoclonalité démontrée par les marqueurs de surface :

Coexpression CD5 / CD19

Expression de κ ou λ

CD200 +

STADES CLINIQUES *(voir page suivante)*

Rai

Binet

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (2)

STADES SELON RAI (1975)

STADES	CRITERES	MEDIANE DE SURVIE (MOIS)
0	Lymphocytose monoclonale isolée (sang périphérique et moelle osseuse)	150
I	0 + adénopathies 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

STADES SELON 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 (*v. p. 112*)

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
Stades Rai ou Binet	Bas	Elevés
Infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse	Interstitielle ou nodulaire	Diffuse
Temps de doublement de la lymphocytose périphérique	> 12 mois	< 12 mois
Immunophénotypisation	CD38 -, (ZAP-70) ¹	CD38 +, (ZAP-70 +), ↗ CD20, ↗ CD52
Cytogénétique conventionnelle, FISH, génétique moléculaire	Caryotype normal del(13)(q14.3) isolée	del (11)(q22.3) del (17)(p13.1) / mutation TP53
Gènes IgV (<i>région variable des immunoglobulines</i>)	Mutés	Non mutés
Divers		Dysfonction ou augmentation de l'expression de p53 ↗ TNF- α , β_2 -microglobuline, IL-6, 8, 10, LDH, VEGFR-2 ²

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

² Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (5)

TRAITEMENT

Abstention le plus longtemps possible

Agents alkylants (*Chlorambucil, Bendamustine*)

Analogues des purines (*Fludarabine, Cladribine*)

Polychimiothérapie (*Cyclophosphamide + Fludarabine + Rituximab*)

Médicaments proapoptotiques : anticorps monoclonaux (*également en association avec chimiothérapie*)

Rituximab : anti-CD20, Alemtuzumab : anti-CD52 humanisé (MabCampath)

Ofatumumab : Anti-CD20 humanisé (affinité ↗ pour CD20)

Lénalidomide (*LLC réfractaire ou en rechute*)

Stéroïdes

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

LYMPHOME FOLLICULAIRE

Environ 20 % des lymphomes non hodgkiniens, âge médian : 60 ans, sex ratio 1 : 1,7

Origine : Centrocytes et centroblastes du centre germinatif des follicules lymphoïdes

Histologie : Architecture folliculaire avec centrocytes (cellules de taille petite à moyenne, noyau clivé) et centroblastes
Agressivité fonction de la proportion de centroblastes : 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%), CD19 +, CD20 +, cCD79a +, CD10 + (60%), CD5 -, CD11c -, CD23 - / +, CD43 -

Cytogénétique : t(14;18)(q32;q21) (~ 85% des cas) ou variantes t(2;18)(p12;q21) et t(18;22)(q21;q11) (très rares) avec réarrangement *IGH / BCL2*, *IGK / BCL2* ou *IGL / BCL2* respectivement; anomalies en 3q27 [t(3q27)] avec réarrangement du gène *BCL6* (plus fréquentes dans les grades III : lymphomes folliculaires agressifs)

Biologie moléculaire : fusion *BCL2-JH* détectée par PCR (sauf rares points de cassure du gène *BCL2*)

Pronostic : dépend du FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) : facteurs de risque (0-5)

Facteurs de risque (1 point / facteur présent) :

Age > 60 ans

⚡ LDH

Hb < 120 g / L

Stades III-IV d'Ann Arbor

Aires ganglionnaires atteintes > 4

Score	Groupes de risque	Taux de survie à 5 ans (%)	Taux de survie à 10 ans (%)
0-1	Faible	91	71
2	Intermédiaire	78	51
3-5	Elevé	52	36

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.164) + Rituximab, Fludarabine + Rituximab

Greffe allogénique (patient jeune, donneur HLA identique)

LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE - MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse

Splénomégalie, hépatomégalie et / ou adénopathies : 15-30% des cas

Atteinte possible du sang périphérique : présence de petits et grands lymphocytes, parfois avec un noyau excentrique et un cytoplasme à basophilie intense

En général, paraprotéine IgM : syndrome d'hyperviscosité (IgM > 30 g / L)

Présence possible (~ 10%) d'une cryoglobuline (*syndrome de Raynaud, vasculite*)

Anémie de sévérité variable :

Hémodilution

Insuffisance médullaire

Anémie hémolytique autoimmune (*agglutinines froides*)

Polyneuropathie avec troubles sensitifs et moteurs (*anticorps anti-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*),

Cyclophosphamide + Rituximab, corticostéroïdes

Rechutes : éventuellement Bortezomib

Médiane de survie : 5-10 ans

Immunophénotype : sIgM +, CD5 - / +, CD10 -, CD19 +, CD20 +, CD23 -, CD103 -
composante plasmocytaire : CD138 +
Biologie moléculaire : Mutation MYD88 LPL265P (80-90% des cas)

¹ Myelin Associated Glycoprotein

² MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

LYMPHOME SPLENIQUE B DE LA ZONE MARGINALE

Splénomégalie

Présence variable dans le sang périphérique de lymphocytes villeux

Occasionnellement, thrombopénie ou anémie autoimmune

Paraprotéine en faibles quantités dans 1/3 des cas

Evolution clinique indolente

Traitement : splénectomie

Immunophénotype : CD20 +, cCD79a +, CD5 -,
CD25 + / -, CD11c + / -, CD103 -,
CD123 - (env. 3% de cas +)

LYMPHOME / LEUCEMIE SPLENIQUE B, NON CLASSABLE

Lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules

Splénomégalie souvent massive

Lymphocytes fréquemment diminués, présence de lymphocytes villeux

Parfois, infiltration cutanée (papules prurigineuses)

Lymphome indolent, non curable; effet bénéfique de la splénectomie

Immunophénotype : CD20 +, CD25 -, CD5 -, CD103 -,
CD123 -, CD11c -, CD10 -, CD23 -,
IgG +, IgD -

Immunohistochimie : Annexine A1 -

Variante de la leucémie à tricholeucocytes (v. p. 183) - "Variante prolymphocytaire"

Numération leucocytaire en moyenne ~ 35 G / L, ⚡ plaquettes (~ 50%), ⚡ érythrocytes (~ 25%)

Lymphocytes : aspect hybride entre leucémie prolymphocytaire
et leucémie à tricholeucocytes classique

Absence de monocytopenie

Traitement : Rituximab

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

Cytochimie : TRAP nég. ou faiblement +

Habituellement, absence de réponse aux analogues des purines et à l'α-Interféron

LYMPHOME DU MANTEAU

Environ 6% des lymphomes non hodgkiniens, âge médian : 68 ans, sex ratio 3 : 1

Origine : Lymphocytes B naïfs de la zone du manteau des follicules lymphoïdes

Histologie : 1) Petites cellules clivées de type centrocytaire; 2) variante agressive blastoïde; 3) variante agressive pléomorphe

Localisations : Adénopathies, splénomégalie (45-60%), moelle osseuse (> 60%), sang périphérique, système digestif, anneau de Waldeyer

Symptômes B dans > 1/3 des cas : fièvre, sudations, perte de poids

Immunophénotype : sIgM ± IgD, chaînes légères λ, CD19 +, CD20 +, CD5 + (rarement -), CD43 +, FMC-7 +, CD10 -, BCL6 -, CD23 - (ou faiblement +), CD200 -
Immunohistochimie : Cycline D1 (BCL1) + (> 90%)
Cytogénétique : t(11;14)(q13;q32) avec réarrangement CCND1(BCL1) / IGH : 50-65% par cytogénétique conventionnelle, ~ 100 % par FISH
Génétique moléculaire : Réarrangement des Ig, t(11;14)(q13;q32) : 50-65% en cytogénétique conventionnelle, ~ 100% par FISH ou PCR
Biologie moléculaire : Fusion BCL1 / JH, détectée par PCR dans seulement ~ 40% des cas avec les techniques classiques

Pronostic : D'après FLIPI¹ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) : facteurs de risque, évt. expression de Ki67 (indice de prolifération)

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

Facteurs de risque (1 point / facteur présent) :

Age > 60 ans

⚡ LDH

Hb < 120 g / L

Stades III-IV d'Ann Arbor

Aires ganglionnaires atteintes > 4

Score	Groupes de risque	Taux de survie à 5 ans (%)
0-1	Faible	65
2	Intermédiaire	42
≥ 3	Elevé	8

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

Patient < 65 ans : alternance R-CHOP / R-DHAP et chimiothérapie intensive de type BEAM (Carmustine + Etoposide + Cytarabine + Melphalan) et autogreffe

Patient > 65 ans : R-CHOP ou association avec un analogue des purines ou encore Rituximab + Bendamustine
Maintenance par Rituximab

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

LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES - HAIRY CELL LEUKEMIA

Splénomégalie sans adénopathies

Pancytopénie

Leucocytes généralement < 4 G / L, > 10 G / L (10-20%), très rarement > 200 G / L, monocytopénie

Présence de tricholeucocytes, TRAP + (*Tartrate Resistant Alkaline Phosphatase*)

Fibrose médullaire

Complications : Infections récurrentes
Vasculite ou autre désordre immunitaire
Atteintes neurologiques
Manifestations hémorragiques
Lésions osseuses

Traitement : Analogues des purines (*Cladribine*). Rituximab en rechute

Survie globale à 10 ans : > 90 %

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

Immunohistochimie : Annexine A1 +, Cycline D1 ±

LEUCEMIE PROLYMPHOCYTAIRE B

Volumineuse splénomégalie, peu ou pas d'adénopathies

Lymphocytose > 100 G / L, anémie et thrombopénie (50% des cas)

Grandes cellules avec un gros nucléole

Traitement : CHOP (*v. p. 164*), analogues des purines (fludarabine, cladribine),
chimiothérapie + Rituximab, splénectomie

Médiane de survie : 30-50 mois

Immunophénotype : CD19 +, CD20 +, CD22 +,
CD23 + (10-20%), cCD79a +,
CD79b +, FMC-7 +, CD5 + (20-30%)

Cytogénétique : del 17p, mutation TP53 (~ 50%),
del 13q14 (~ 25%)

LYMPHOME DE BURKITT

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

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

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

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

Traitement : R-CODOX-M¹/ IVAC² + Méthotrexate intrathécal
DA-EPOCH³ ± Rituximab (*patients > 60 ans*)

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

Cytogénétique : t(8;14)(q24;q32) (75-85% des cas), ou variantes t(2;8)(p12;q24) et t(8;22)(q24;q11) [15-25% des cas], t(8;22) plus fréquente que t(2;8) avec réarrangements MYC / IGH, MYC / IGK ou MYC / IGL respectivement

Variante : Leucémie aiguë lymphoblastique type Burkitt

Dérégulation de l'oncogène MYC par translocation du gène MYC avec les éléments "enhancer" des gènes codant pour les chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines

Atteinte médullo-sanguine

Blastes avec cytoplasme hyperbasophile et vacuolisé

Atteinte fréquente du SNC lors du diagnostic

Traitement : (*v. p. 171*) (traitement des leucémies / lymphomes lymphoblastiques)

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

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

² IVAC : Ifosfamide + Cytarabine + Etoposide

³ DA-EPOCH : Etoposide + Vincristine + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Prednisone (Dose Ajustée)

NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES

Expansion clonale de cellules B matures, après commutation isotypique des chaînes lourdes, sécrétant une immunoglobuline homogène appelée paraprotéine
(*Rares expansions biclonales avec 2 paraprotéines*)

La présence de paraprotéine est aussi désignée sous le terme de gammopathie monoclonale :

1) Types IgG, IgA, chaînes légères

Néoplasies plasmocytaires

2) Types IgM ou chaînes lourdes

a) *Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström*
(v. p. 180)

b) *Maladie à dépôts de chaînes lourdes*

CLASSIFICATION OMS 2008

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée / MGUS

Myélome plasmocytaire

Myélome asymptomatique ("smoldering" / "indolent")

Myélome plasmocytaire symptomatique

Myélome plasmocytaire non sécrétant

Leucémie à plasmocytes

Plasmocytome

Plasmocytome solitaire osseux

Plasmocytome extraosseux (extramédullaire)

Maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales

Maladies à dépôts de chaînes légères ou lourdes monoclonales

Amyloïdose primaire

Myélome ostéosclérosant (POEMS) :

Polyneuropathie

Organomégalie : rate, foie, ganglions

Endocrinopathie : diabète, gynécomastie, atrophie testiculaire

M-component : gammopathie monoclonale

Skin (peau) : hyperpigmentation, hypertrichose

En italiques : pathologies non traitées dans le didacticiel.

	HISTOLOGIE	LOCALISATIONS CLINIQUES
Maladie des chaînes lourdes 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

¹ IPSID : Immunoproliferative Small Intestinal Disease

² Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES

DIAGNOSTIC

Caractérisation de la paraprotéine

Sérum : Electrophorèse des protéines, immunofixation, immunoglobulines quantitatives

Chaînes légères libres (CLL), rapport κ / λ

Urine : Electrophorèse des protéines, immunofixation

Dosage des chaînes légères (*protéines de Bence Jones*), dans les urines de 24 heures

Formule sanguine complète

(inclus plaquettes, réticulocytes et examen microscopique du frottis sanguin / “rouleaux” érythrocytaires)

Chimie sanguine :

Créatinine, Calcium, Albumine, LDH, 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 \pm CT scan, IRM (corps entier) / PET-CT
(Scintigraphie osseuse peu fiable)

TYPES DE PARAPROTEINES¹ / FREQUENCE

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

¹ PARAPROTEINE = IMMUNOGLOBULINE (Ig) MONOCLONALE

² FISH : Fluorescent In Situ Hybridization

NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES

DIAGNOSTIC (2)

DOSAGE DES CHAÎNES LEGERES LIBRES SERIQUES (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

CHAINES LEGERES LIBRES SERIQUES (CLLS) / RAPPORT κ / λ

INDICATIONS AU DOSAGE

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

Elément diagnostique du myélome plasmocytaire avec immunoglobuline monoclonale complète

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

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

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

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

Surveillance pendant et après le traitement d'un myélome plasmocytaire

Indicateur précoce de la réponse

Indicateur de la qualité de la réponse (une normalisation des valeurs signe une rémission complète stricte)

Indicateur précoce de la récurrence

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

¹ Pathologiquement bas par excès de chaînes λ

² Pathologiquement élevé par excès de chaînes κ

MGUS ET MYELOME PLASMOCYTAIRE

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL / EVOLUTION

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE MGUS, MYELOME INDOLENT ET MYELOME SYMPTOMATIQUE

	MGUS	MYELOME INDOLENT	MYELOME SYMPTOMATIQUE
Plasmocytes <i>(moelle osseuse)</i>	< 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
CRAB³	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 (3 - 5 % des patients > 70 ans)	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

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 ↗

Insuffisance Rénale

Anémie ≤ 100 g / L

Atteinte osseuse (Bone)

(C)

(R)

(A)

(B)

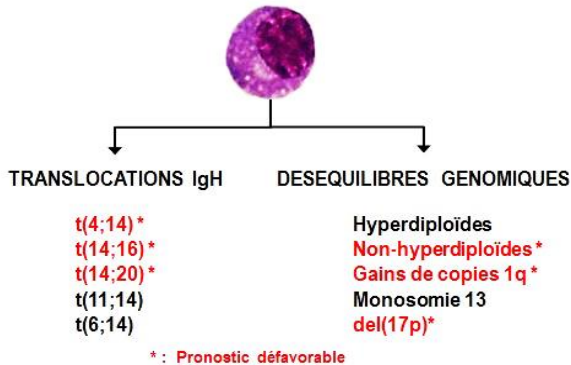
C R A B

Infiltration médullaire $> 50\%$

Indice élevé de prolifération plasmocytaire

Indice de performance ≥ 3

Anomalies cytogénétiques (FISH, caryotype)¹



La définition de ces facteurs de risque est en évolution constante, influencée par les résultats des études thérapeutiques

Génomique : GEP² signature "high risk"

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

² Gene Expression Profile

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	<p>Valeurs intermédiaires entre I et III</p>
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.

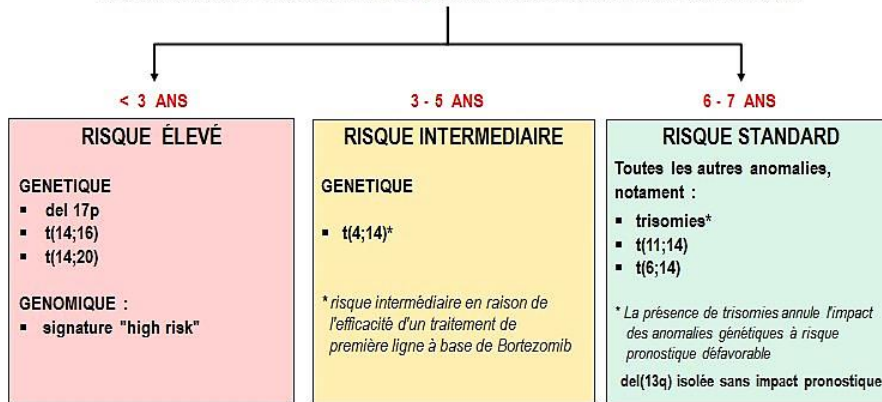
Impact pronostique du rapport κ / λ^1 sur l'ISS

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 GLOBALE MEDIANE EN FONCTION DE LA CYTOGENETIQUE / GENOMIQUE



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

COMPLICATIONS

Syndrome d'hyperviscosité (surtout IgA, IgG3)

Neurologiques : compression (radiculaire ou spinale)

Rénale : néphropathie à chaînes légères,

calcique ou urique

amyloïdose, infiltration plasmocytaire

Infectieuses

Hématologiques : insuffisance médullaire, thrombopathie

MYELOME PLASMOCYTAIRE

TRAITEMENT

INDICATION : Myélome plasmocytaire symptomatique (*avec présence de symptômes de type CRAB*)

La seule présence de critère(s) pronostique(s) défavorable(s) au moment du diagnostic n'est pas une indication au traitement

Bortezomib, Lénalidomide, Thalidomide, en combinaison avec Dexaméthasone

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

Radiothérapie (*plasmocytome solitaire*)

Traitement de soutien (*transfusions d'érythrocytes, de plaquettes, antibiotiques, antalgiques, biphosphonates*)

Plasmaphérèse (*syndrome d'hyperviscosité*)

En fonction du risque pronostique :

Intensification avec greffe autologue¹ (*HST : Hematopoietic Stem cell Transplantation*) $\leq 65-70$ ans²

Greffe allogénique (*cellules souches ou moelle osseuse*) $\leq 55-60$ ans², **guérison possible, importante mortalité liée au traitement, GVH +++**

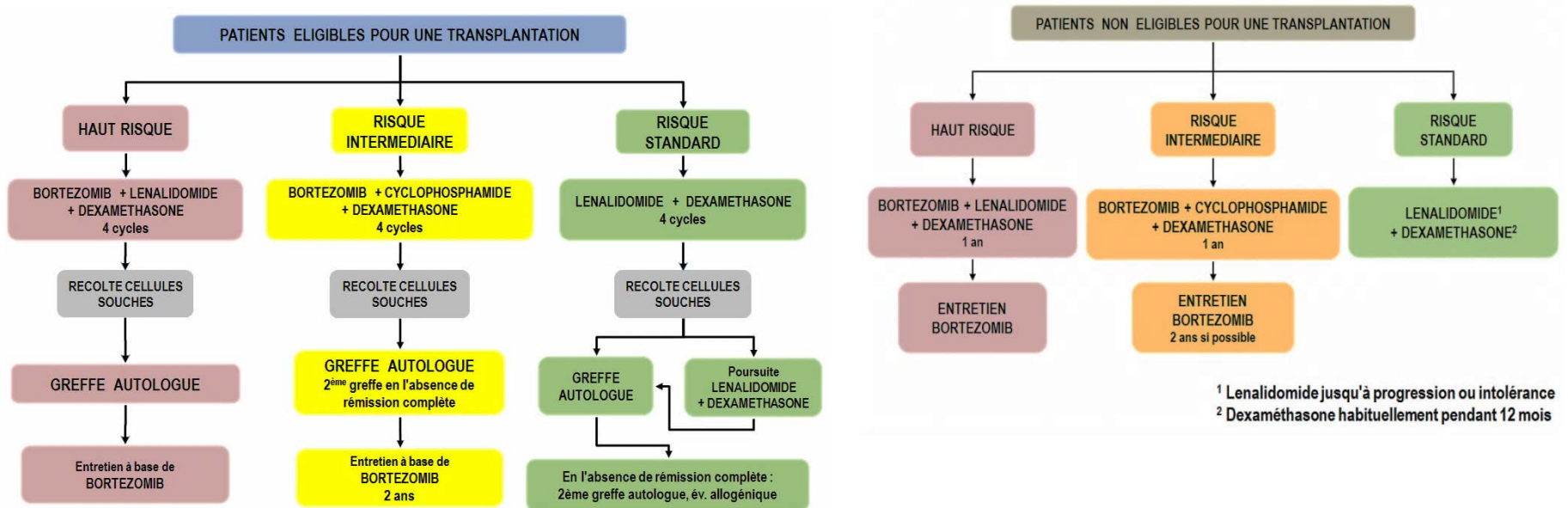
Allogreffe avec conditionnement non myéloablatif dans certains cas particuliers mais pas en situation de risque pronostique élevé

¹ Cellules souches hématopoïétiques (sang périphérique ou moelle osseuse)

² La limite n'est pas clairement définie. En fonction de la situation clinique et du score de performance la limite d'âge peut être repoussée au-delà

MYELOME PLASMOCYTAIRE TRAITEMENT (2)

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



¹ Lenalidomide jusqu'à progression ou intolérance
² Dexaméthasone habituellement pendant 12 mois

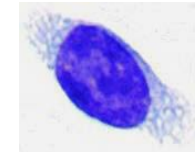
Patients à risque élevé	Patients à risque intermédiaire	Patients à risque standard
t(14;16), t(14;20), del(17p), profil d'expression génétique à haut risque	t(4;14), del(13q) ou hypodiploïdie par cytogénétique conventionnelle	(v. p. 190)

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

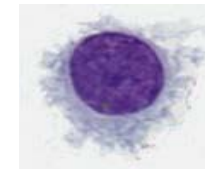
NEOPLASIES LYMPHOIDES A CELLULES B MATURES

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

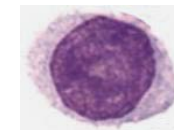
	slg	CD19	CD5	CD23	CYTOGENETIQUE	AUTRES
CLL	+ / -	+	+	+	FISH : del(13q) (~50%), +12 (~20%), del(11q), del 17p, del(6q) (~10%)	CD200 +
FL	+	+	-	-	t(14;18)(q32;q21), t(3q27)	CD10 +, BCL2
SMZL	+	+	-	-		
MCL	+	+	+	-	t(11;14)(q13;q32)	Cycline D1
HCL	+	+	-	-		TRAP +, CD11c + CD25 +, CD103 +
B-PLL	+	+	- / +	- / +	del 17p (~ 50%) del 13q14 (~ 25%)	



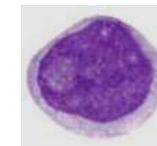
Lymphome splénique de la zone marginale
(Lymphocytes vilieux : aspect "chevelu" au(x) pôle(s) du cytoplasme)



Leucémie à tricholeucocytes
(Aspect "chevelu" du cytoplasme)



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



Leucémie polylmphocytaire
(Présence d'une gros nucléole)

	CD123 ¹	CD25	CD11c	CD103
SMZL	1 / 29 3%	18 / 28 64%	10 / 26 38%	0 / 25 0%
HCL	22 / 23 95%	24 / 25 96%	25 / 25 100%	25 / 25 100%
HCL-v "variante"	1 / 11 9%	0 / 11 0%	11 / 11 100%	4 / 11 36%

CLL : Leucémie lymphoïde chronique
SMZL : Lymphome splénique de la zone marginale
HCL : Leucémie à tricholeucocytes
BCL2 : B-cell Leukemia / Lymphoma 2 (protooncogène, inhibiteur de l'apoptose ou mort cellulaire)

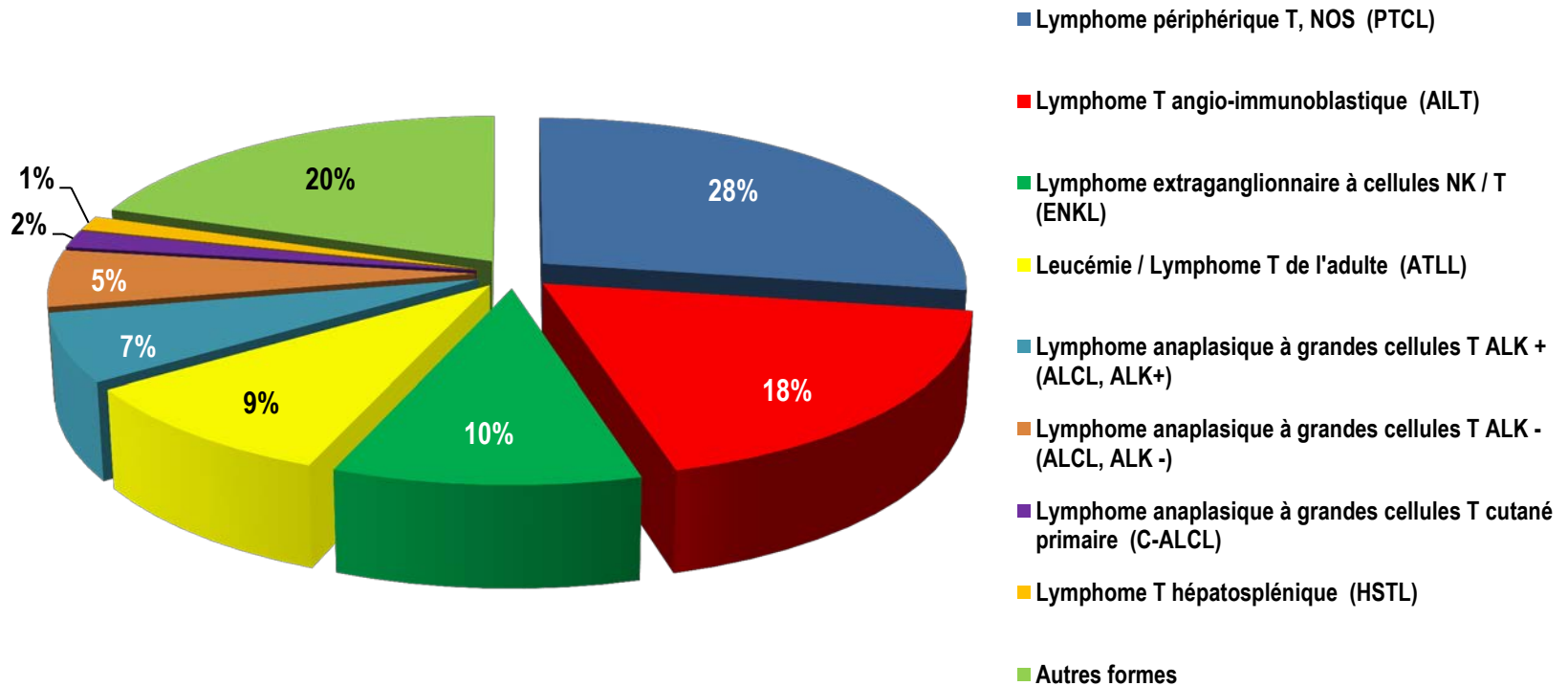
FL : Lymphome folliculaire
MCL : Lymphome du manteau
B-PLL : Leucémie polylmphocytaire B

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

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

FREQUENCE RELATIVE DES LEUCEMIES / LYMPHOMES A CELLULES T / NK MATURES



Représentent environ 15% des néoplasies lymphoïdes (néoplasies lymphoïdes B : env. 85%)

LYMPHOME PERIPHERIQUE T, NOS

Adénopathies isolées : 38%; adénopathies + atteintes extraganglionnaires (peau, système digestif, plus rarement poumons, glandes salivaires, système nerveux) : 49%; atteintes extra-ganglionnaires sans adénopathies : 13%; splénomégalie : 24%; hépatomégalie : 17%

Moelle osseuse : 20%, symptômes B : ~ 35% des cas

↗ LDH : 50%, hypergammaglobulinémie : 14%

Présentation leucémique rare

Maladie agressive, réponse généralement médiocre à la chimiothérapie, rechutes fréquentes

Pronostic : dépend notamment du score IPI (âge, état clinique / ECOG, stades d'Ann-Arbor, atteintes extra-ganglionnaires, taux des LDH), de la présence ou non d'une atteinte de la moelle osseuse

Immunophénotype :	CD3 + / -, CD2 + / -, CD5 + / -, CD7 - / +, CD4 > CD8, pertes fréquentes de CD5, CD7, CD52; CD30 - / +, CD56 - / +, CD10 -, BCL6 -, CXCL13 ¹ -, PD1 ² -
Cytogénétique :	t(7;14), t(11;14), inv(14), t(14;14)
Biologie moléculaire :	Réarrangement des gènes du TCR

LYMPHOME T ANGIO-IMMUNOBLASTIQUE

Polyadénopathies : 76-95%, hépatomégalie : 50-70%, splénomégalie : 70%, symptômes B : 70-85%, rash cutané : 20-60%, polyarthrite : 20%, épanchement pleural, ascite : 20-35%, moelle osseuse : 30-60%, anémie symptomatique : 20-50% (Coombs + ~ 30%)

↗ LDH : 70%, ↗ vitesse de sédimentation : 45%

Hypergammaglobulinémie polyclonale : 30-80%

Maladie agressive, rémission possible, rechutes fréquentes

Pronostic fonction du score IPI

Immunophénotype :	CD3 +, CD2 +, CD5 +, CD4 + ou CD4 / 8 +, CD10 + / -, BCL6 + / -, CXCL13 ¹ +, PD1 + ²
Biologie moléculaire :	Réarrangement des gènes du TCR (75-90%), des chaînes lourdes des Ig : 25% (expansion d'un 2 ^e clone B), EBV, HHV-6 ³ fréquents

¹CXCL13 : C-X-C motif chemokine13

²PD1 : Programmed Death 1

³HHV-6 : virus de l'herpès

LEUCEMIE / LYMPHOME T DE L'ADULTE

Japon (1977), Caraïbes, Afrique centrale

Variantes cliniques : *Aiguë* (la plus courante)
Lymphomateuse
Chronique
Indolente

Adénopathies, hépatosplénomégalie

Atteinte cutanée (*éruptions érythémateuses, papules, nodules*)

Leucocytes : 5 – 100 G / L, lymphocytes à noyaux lobés

Association avec le virus HTLV-1

Hypercalcémie

Facteurs pronostiques : Type de variante clinique, âge, état clinique, calcémie, LDH

Immunophénotype : CD2 +, CD3 +, CD5 +, généralement CD4 +, CD7 -, CD8 -, CD25 +, CD30 - / +

Immunohistochimie : ALK négatif

Biologie moléculaire : Réarrangement des gènes du TCR

LYMPHOME T ANAPLASIQUE A GRANDES CELLULES

Adénopathies et atteintes extraganglionnaires : peau, os, tissus mous, poumon, foie (plus rarement système nerveux et digestif), moelle osseuse : 10-30%

Variantes : Classique

Atypiques : A petites cellules
Lymphohistiocytaire
Monomorphe

Facteurs prédictifs : Status ALK (+ ou -)
Score IPI
 β_2 -microglobuline

Pronostic : Plus favorable si ALK est exprimé

Immunophénotype : CD30 +, ALK + / -, CD25 +, CD4 + / -, CD23 - / +, CD43 +, EMA + (Epithelial Membran Antigen)

Cytogénétique : t(2;5)(p23;q35)

Biologie moléculaire : Partenaire ALK (chromosome 2) : NPM = nucléophosmine (chromosome 5) : 84% des cas
Réarrangement des gènes du TCR

LEUCEMIE PROLYMPHOCYTAIRE T

Hépatosplénomégalie, adénopathies multiples, parfois épanchements des séreuses (plèvres)

Leucocytose > 100 G / L (> 200 G / L dans 50% des cas)

Atteinte cutanée (20% des cas)

Maladie agressive

Traitement : anti-CD52 (alemtuzumab)

Immunophénotype :	CD2 +, CD3 + (parfois de faible intensité), CD7 +, CD52 + CD4 + / CD8 - (60%); coexpression CD4 / CD8 (25%); CD4 - / CD8 + (15%) CD1a négatif même si 25% CD4 + / CD8 +
Cytogénétique :	inv(14)(q11q32), t(14;14)(q11;q32), t(X;14)(q28;q11), i(8)(q10), t(8;8)(p23;q11), +8, del(6q), del(11q)
Biologie moléculaire :	Réarrangement des gènes du TCR

LEUCEMIE A GRANDS LYMPHOCYTES GRANULAIRES T

Neutropénie sévère, anémie ± (parfois profonde, par érythroblastopénie)

Splénomégalie

Présence fréquente d'autoanticorps, de complexes
immuns et d'hypergammaglobulinémie

Association avec l'arthrite rhumatoïde

Evolution clinique généralement indolente, plus rarement agressive

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

MYCOSIS FUNGOIDES / SYNDROME DE SEZARY

Atteinte cutanée (*Mycosis fungoides*)

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

Polyadénopathies

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 (*Syndrome de Sézary*)

Poumons, coeur, reins, os, moelle osseuse

Maladie agressive

Pronostic : dépend notamment du nombre de sites ganglionnaires atteints et du pourcentage de cellules de Sézary dans le sang périphérique

Immunophénotype : Anomalies phénotypiques inconstantes rendant la caractérisation difficile :
CD2 +, CD3 +, CD5 +, CD4 + (généralement),
CD8 -, CD26 -, CD7 - (ou de faible intensité)

Biologie moléculaire : Réarrangement des gènes du TCR

AUTRES LEUCEMIES / LYMPHOMES A CELLULES T / NK MATURES

Maladies lymphoprolifératives chroniques à cellules NK

Leucémie agressive à cellules NK

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

Lymphome extraganglionnaire NK / T à localisation nasale

Lymphome T associé à une entéropathie

Lymphome T hépatosplénique

Lymphome T sous-cutané "panniculitis-like"

Maladies lymphoprolifératives cutanées primaires T CD30 +

Lymphome cutané primaire T gamma-delta

En raison de leur rareté, ces entités ne font pas l'objet de développements dans le cadre de ce didacticiel

LYMPHOME DE HODGKIN

SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Adénopathie(s)

Atteinte médiastinale surtout dans la variété sclérose nodulaire

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

Symptômes B :

Fièvre inexpliquée persistante et récurrente > 38°C depuis un mois

Sudations nocturnes récurrentes depuis un mois

Perte de poids inexpliquée > 10% du poids habituel durant les 6 mois précédant le staging

Autres symptômes :

prurit

douleurs (*généralement abdominales*) après ingestion d'alcool

HISTOLOGIE

Cellules de Reed-Sternberg (*le plus souvent d'origine B*)

5 types histologiques : Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

Lymphomes de Hodgkin classiques

Type sclérose nodulaire

Type riche en lymphocytes

Type cellularité mixte

Type déplété en lymphocytes

LYMPHOME DE HODGKIN (2)

STAGING / REVISION COTSWOLDS (1989) DE LA CLASSIFICATION D'ANN ARBOR

STADE	DESCRIPTION
I	Atteinte d'une seule région ganglionnaire ou structure lymphoïde (<i>p.ex. rate, thymus, anneau de Waldeyer</i>)
II	Atteinte de 2 ou plusieurs régions ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (<i>le médiastin correspond à un seul site; les ganglions hilaires sont atteints des 2 côtés</i>). Le nombre de sites anatomiques atteints est indiqué par un suffixe (<i>p.ex. II₃</i>)
III	Atteinte de régions ganglionnaires ou structures lymphoïdes de part et d'autre du diaphragme
III₁	Avec ou sans atteinte splénique et avec atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaques ou portes
III₂	Avec atteinte ganglionnaire paraaortique, iliaque ou mésentérique
IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou plusieurs organes ou tissus extranodaux, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée

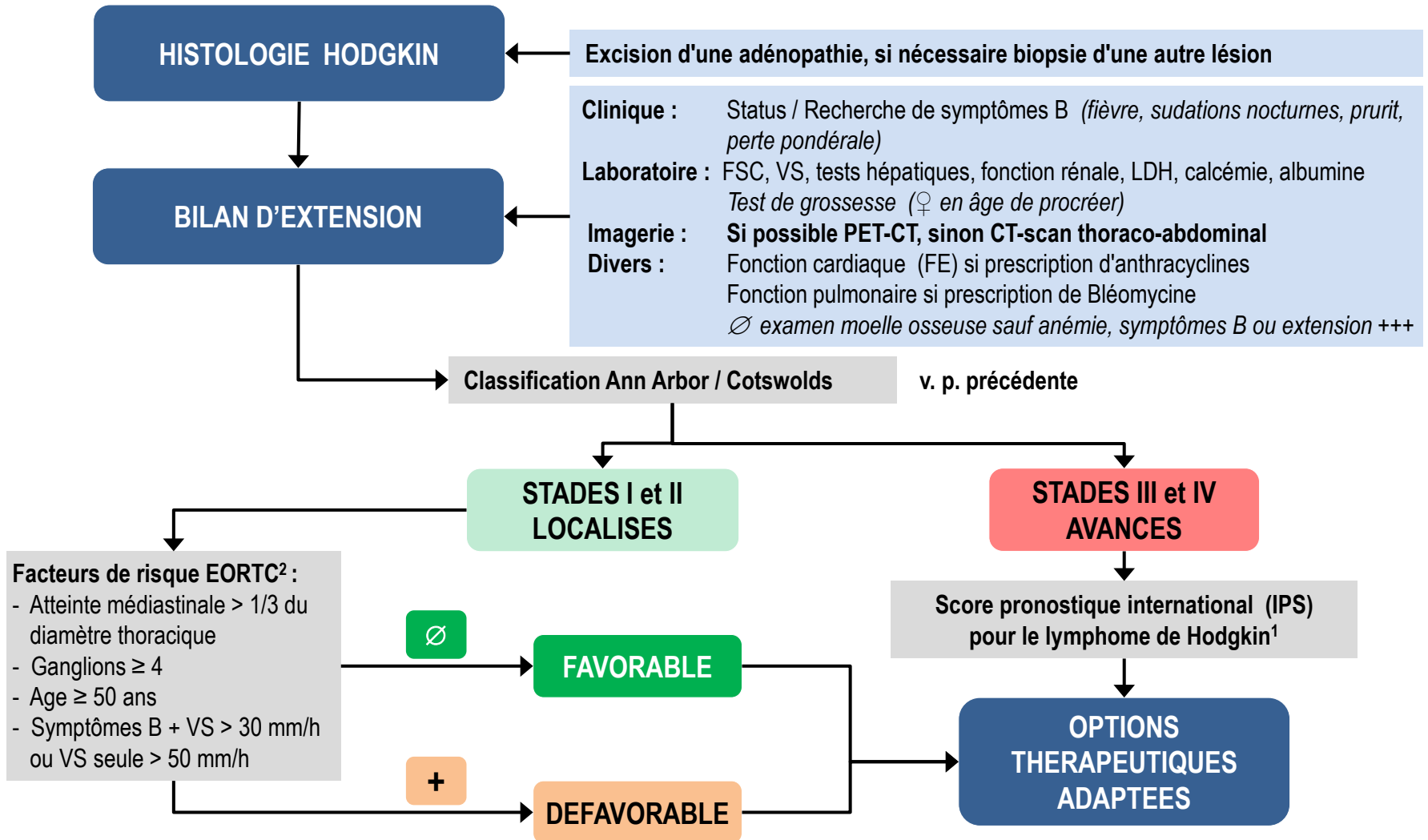
A tous les stades de la maladie :

- A** Absence de symptômes
- B** Fièvre, sudations, perte pondérale
- X** Atteinte volumineuse (*élargissement médiastinal $\geq 1/3$ du diamètre interne transverse du thorax au niveau de l'espace intervertébral D5 / D6 ou avec une masse nodale d'un diamètre > 10 cm*)
- E** Atteinte d'un seul site extranodal en continuité ou en contact avec la localisation ganglionnaire connue

Modifié d'après Lister T.A. et al. : Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's Disease : Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7 : 1630-1636.

LYMPHOME DE HODGKIN (3)

DIAGNOSTIC ET BILAN PRONOSTIQUE



¹ Proportionnel au nombre de facteurs de risque présents : 1. Albumine sérique < 40 g / L. 2. Hémoglobine < 105 g / L. 3. Sexe ♂. 4. Age > 45 ans.

5. Stade IV. 6. Leucocytes ≥ 15 G / L. 7. Lymphocytes < 0,6 G / L

² EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

LYMPHOME DE HODGKIN (4)

TRAITEMENT

TRAITEMENT

Chimiothérapie : ABVD, BEACOPP

Radiothérapie

Maladie localisée (Stade I ou II) : Chimiothérapie suivie de radiothérapie

Bilan favorable : 2 - 4 cycles de chimiothérapie (ABVD) + radiothérapie des régions atteintes

Survie globale : ± 94%

Bilan défavorable : 4 (- 6) cycles de chimiothérapie (ABVD) + radiothérapie des régions atteintes

Survie globale : ± 86%

Maladie avancée (Stades III ou IV) : Chimiothérapie (ABVD év. BEACOPP) 6 - 8 cycles

(p. ex. 2 cycles de plus que la réponse maximale)

± Radiothérapie (consolidation sur grosses masses)

CRITERES PRONOSTIQUES (IPS)	Nombre de critères présents	Survie globale à 5 ans (%)
	0	98
1. Albumine sérique < 40 g / L	1	97
2. Hémoglobine < 105 g / L	2	91
3. Sexe masculin	3	88
4. Age > 45 ans	4	85
5. Stade IV	≥ 5	67
6. Leucocytes ≥ 15 G / L		
7. Lymphocytes < 0,6 G / L		

Survie globale en fonction du score pronostique international (IPS) après chimiothérapie par ABVD¹

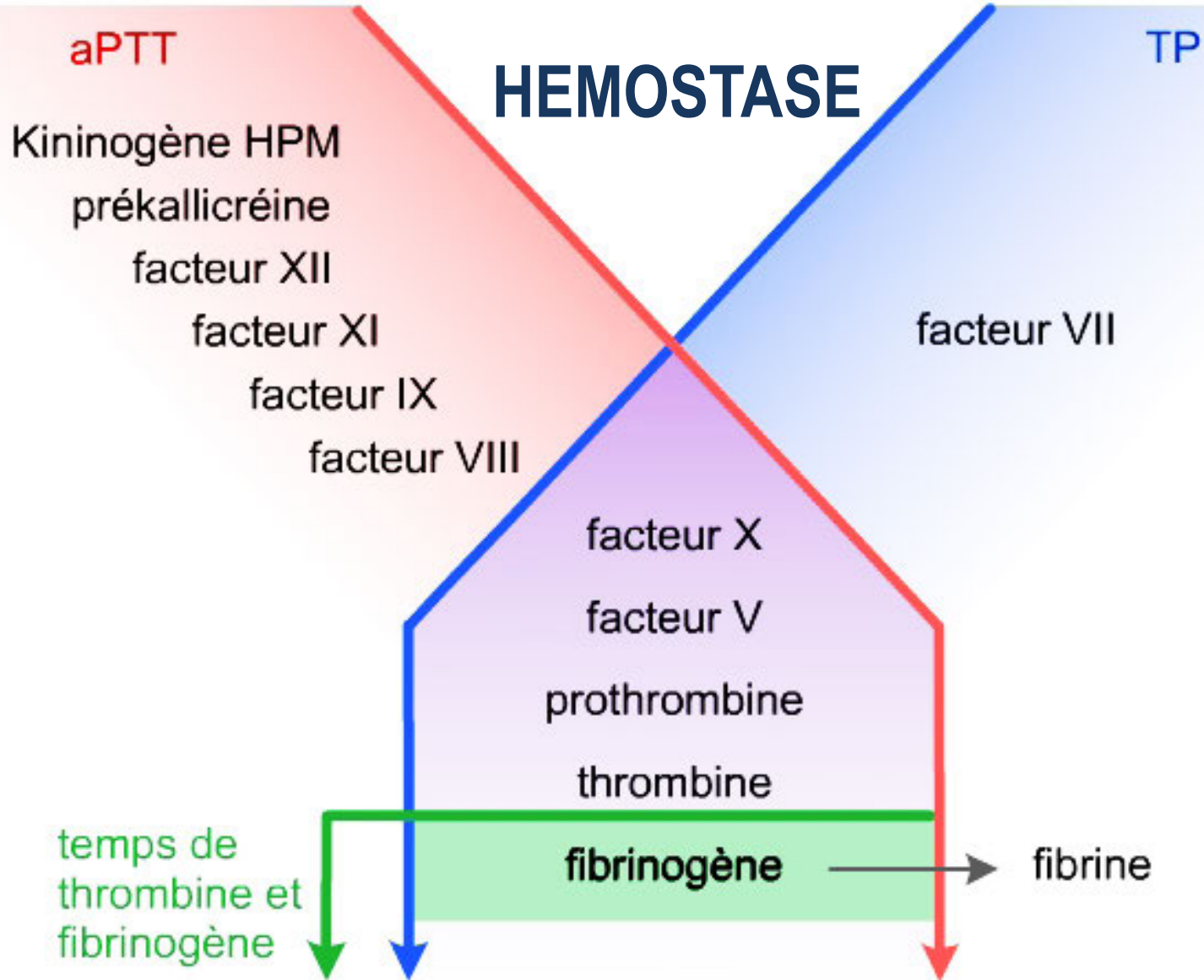
ABVD : Adriamycine + Bléomycine + Vinblastine + Dacarbazine (DTIC)

BEACOPP : Bléomycine + Etoposide + Doxorubicine + Cyclophosphamide + Vincristine + Procarbazine + Prednisone *(toxicité plus importante)*

¹ Moccia A.A. et al. : International Prognostic score in Advanced-Stage Hodgkin's lymphoma : Altered Utility in the Modern Era. J Clin Oncol 2012; 30 : 3383-3388.

Troisième partie

HEMOSTASE



HEMOSTASE

METHODES D'EXPLORATION

HEMOSTASE PRIMAIRE

Résistance capillaire

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

PFA-100™¹ (ou PFA-200™)

Mesure de l'agrégation plaquettaire (*ADP, acide arachidonique, adrénaline, collagène, TRAP-6, U46619, ristocétine*)

Mesure de la sécrétion plaquettaire

Quantification des récepteurs plaquettaires par cytométrie de flux

Examen de la morphologie plaquettaire par microscopie électronique

HEMOSTASE SECONDAIRE

(*Coagulation*)

Temps de prothrombine (TP, Quick) (*Exploration de la voie extrinsèque*)

Temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) (*Exploration de la voie intrinsèque*)

Temps de thrombine (TT) (*Exploration de la fibrino-formation*)

Dosage du fibrinogène et des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII

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

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

HEMOSTASE TERTIAIRE

(*Fibrinolyse*)

Temps de lyse des euglobulines

Dosage du fibrinogène

Mesure du taux des D-Dimères

Dosage du plasminogène

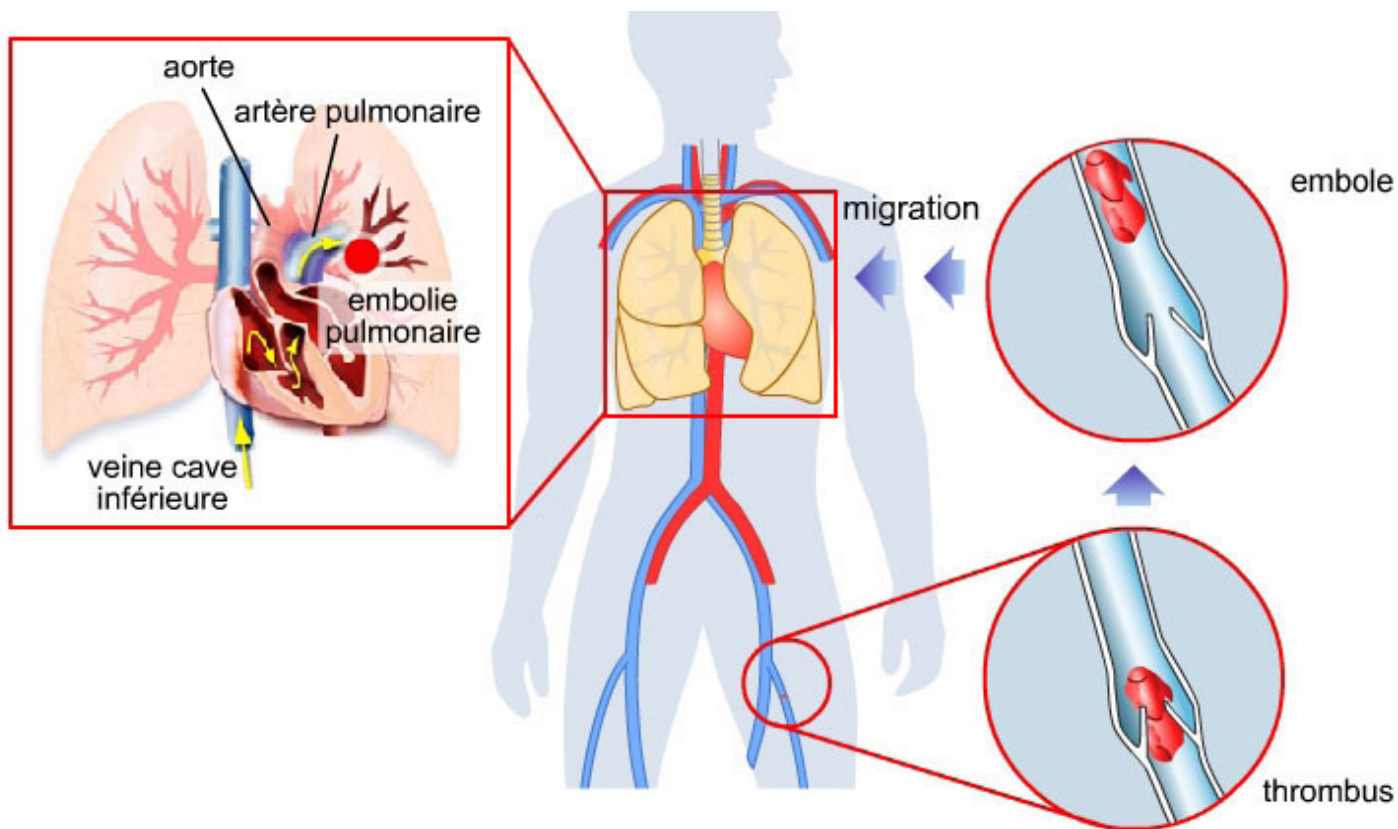
Dosage de l'α2-antiplasmine

Dosage du plasminogène

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

¹ PFA-100™ / PFA-200™ (Platelet Function Analyzer) : détermination du temps d'occlusion d'une membrane *in vitro* (mesure du processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire). La mesure remplace, si l'appareil est disponible, le classique temps de saignement

THROMBUS ET EMBOLE



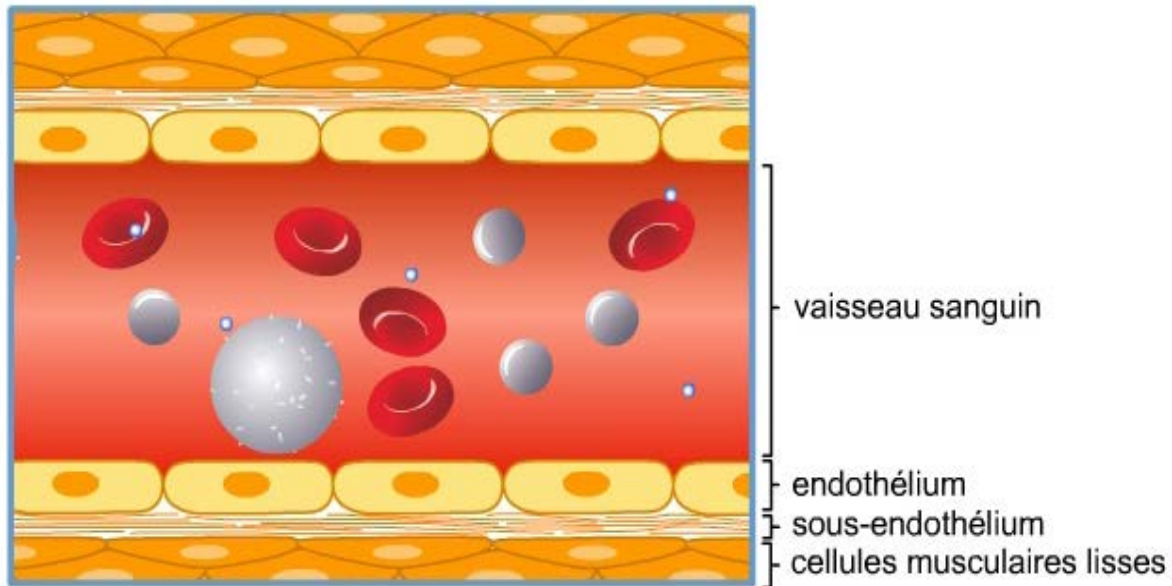
Thrombus : caillot formé de manière inappropriée à l'intérieur d'un vaisseau (artère ou veine)
Embole : thrombus qui migre

ACTEURS PRINCIPAUX DE L'HEMOSTASE

Vaisseaux

Plaquettes

Protéines de la coagulation



globule blanc



globule rouge



plaquette

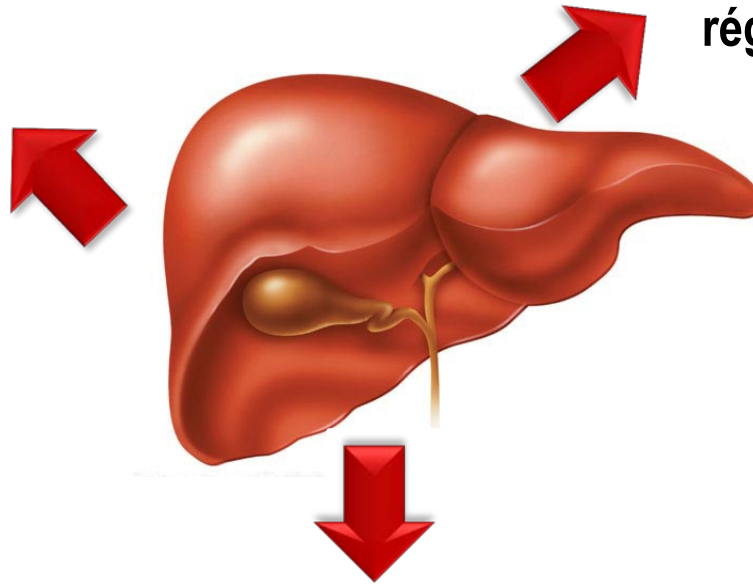


protéines de la coagulation

ROLE DU FOIE DANS L'HEMOSTASE

Synthétise la majorité des protéines impliquées dans **la coagulation et sa régulation**

Synthétise la majorité des protéines impliquées dans **la fibrinolyse et sa régulation**



Synthétise la **thrombopoïétine** responsable de la **production des plaquettes** à partir des mégacaryocytes

ETAPES DE L'HEMOSTASE

HEMOSTASE PRIMAIRE

Temps vasculaire

Vasoconstriction (*spasme vasculaire*)

Temps plaquettaire

Adhésion des plaquettes à la brèche vasculaire

Formation et stabilisation du clou plaquettaire

HEMOSTASE SECONDAIRE (*coagulation*)

Cascade de la coagulation

Formation du caillot

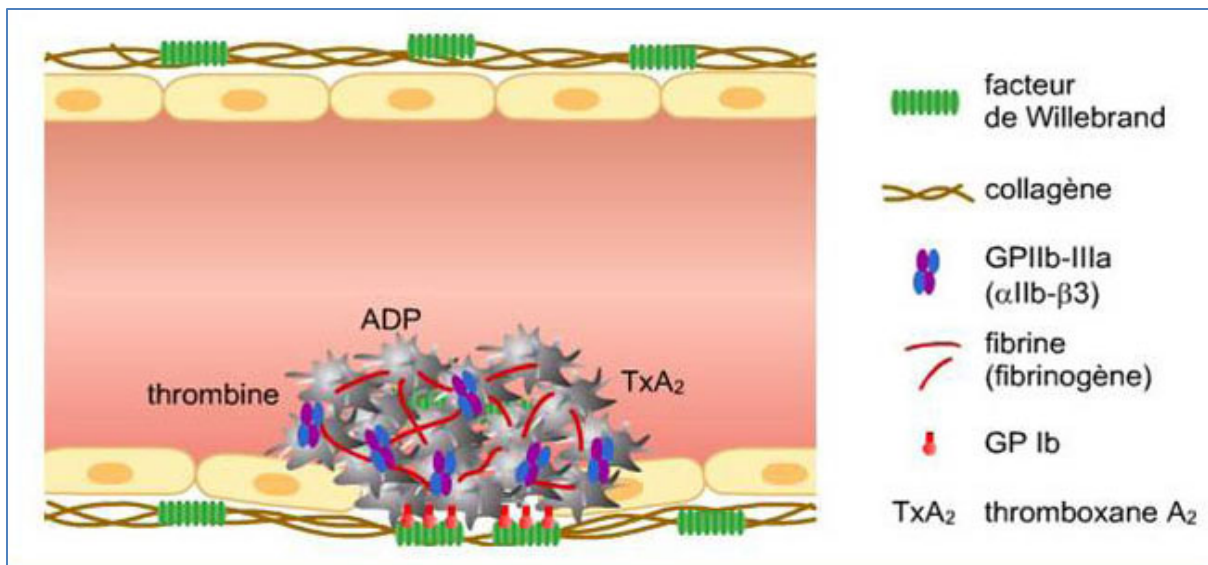
HEMOSTASE TERTIAIRE (*fibrinolyse*)

Lyse du caillot

ETAPES DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE



Adhésion plaquettaire
Activation plaquettaire
Agrégation plaquettaire



Formation du clou plaquettaire

LE FACTEUR DE VON WILLEBRAND (FvW / FVW)

Synthétisé par la cellule endothéliale et les mégacaryocytes

Composé d'une série de multimères : les multimères de très haut poids moléculaire sont physiologiquement dégradés par une protéase spécifique (ADAMTS 13), ce qui a pour effet de prévenir la formation spontanée d'agrégats plaquettaires (TTP) (v. p. 86-87)

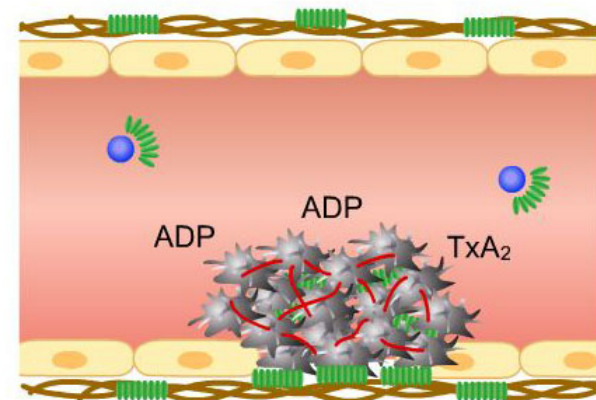
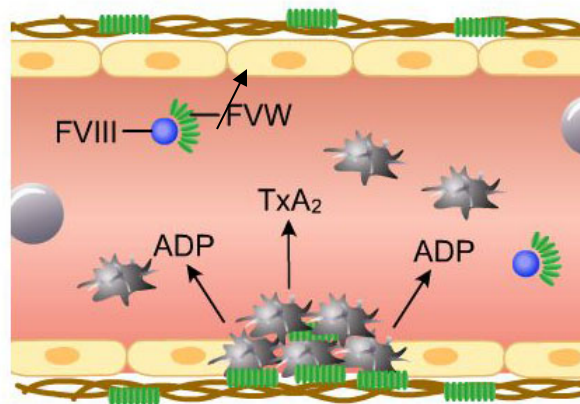
Intervient *in vivo* dans le processus d'adhésion entre plaquettes et fibres sous-endothéliales

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

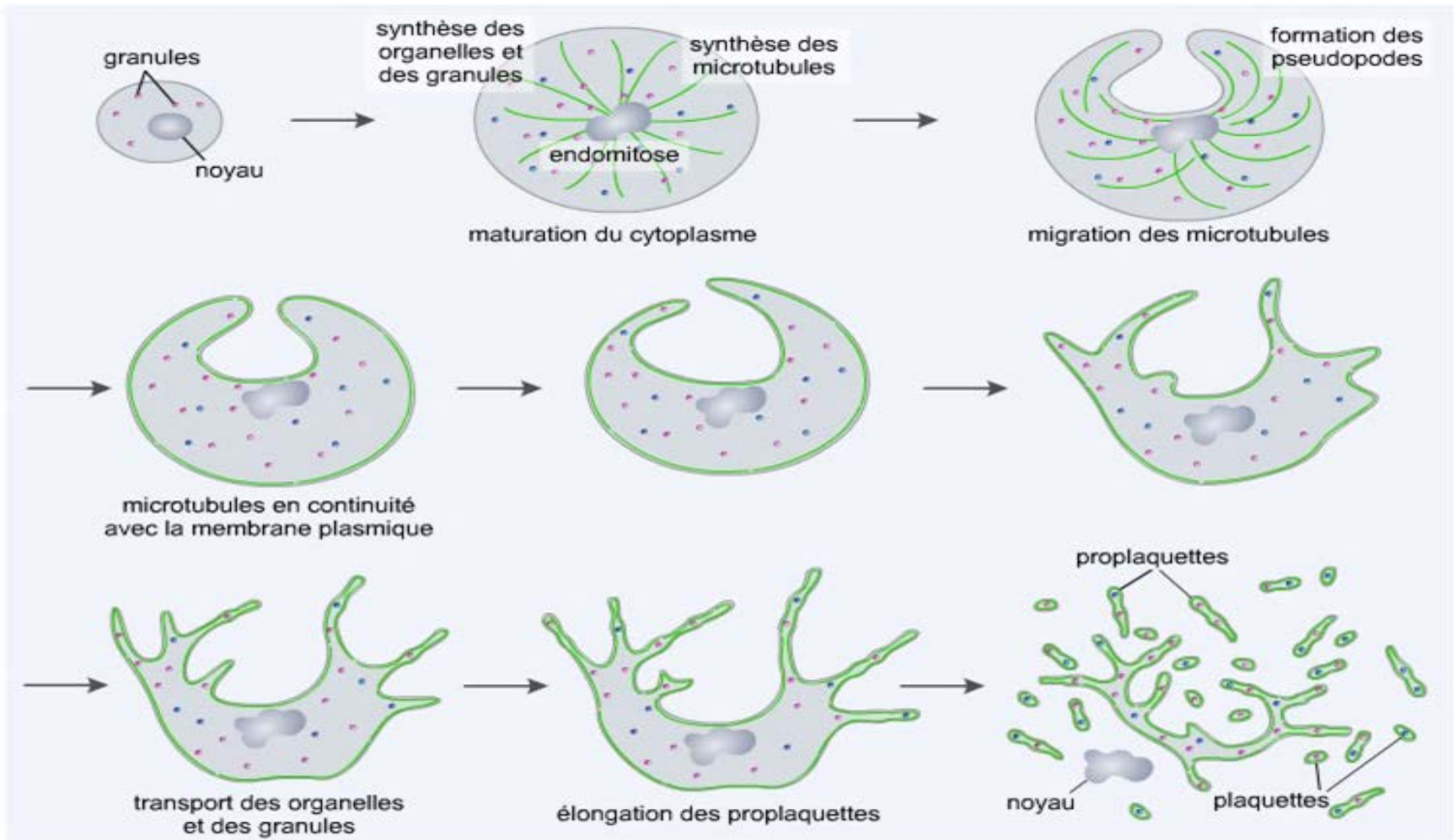
Transporte le facteur VIII au site de la lésion vasculaire

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

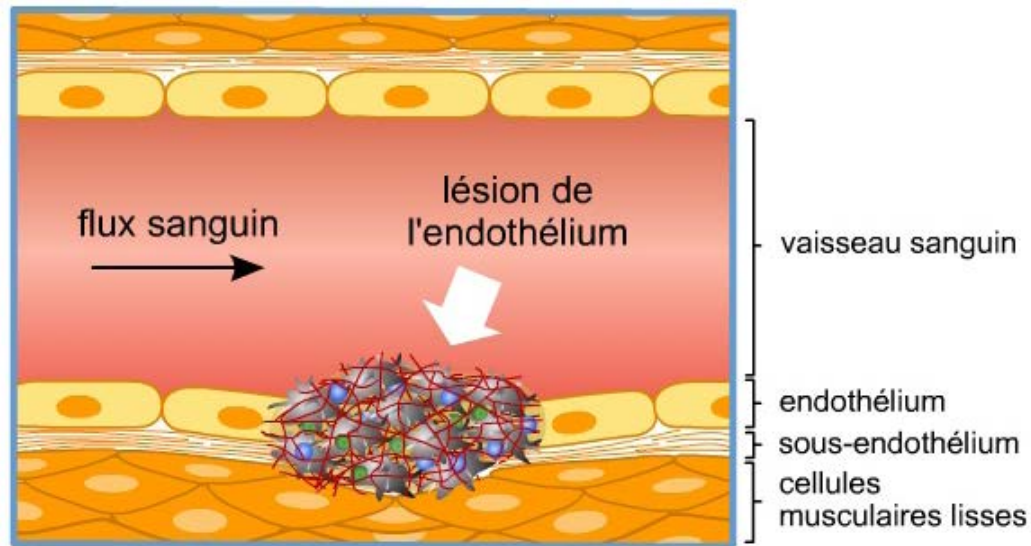
La coagulation fait intervenir :

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

Une protéine tissulaire (*facteur tissulaire*)

Les plaquettes

Le calcium



fibrine



plaquette

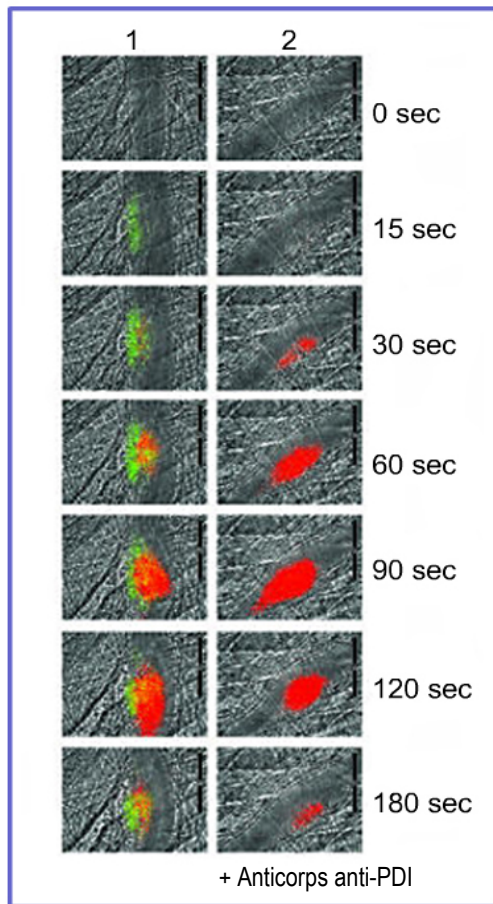


facteur
tissulaire



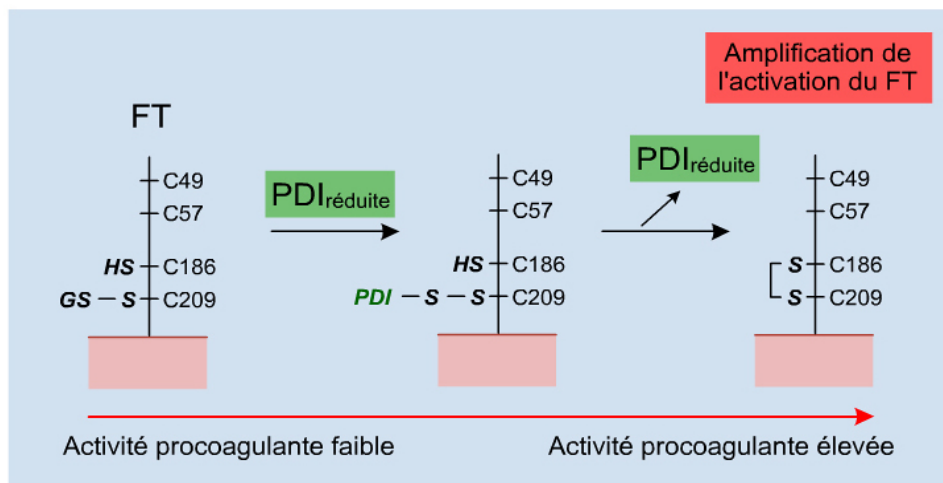
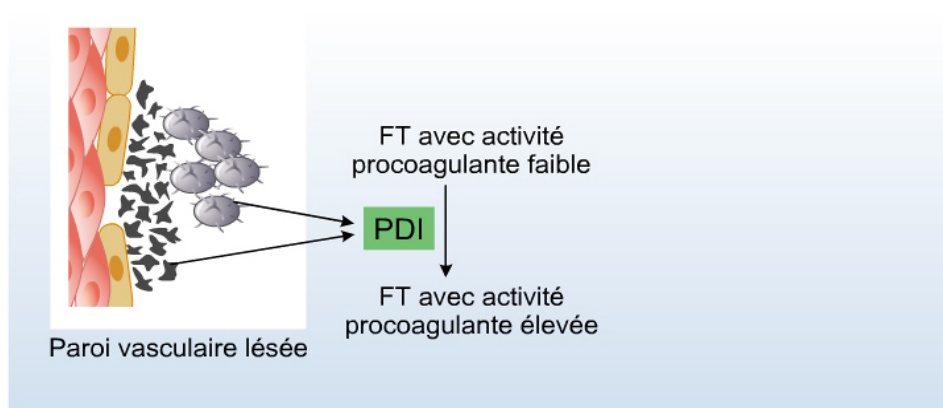
facteurs
de coagulation

LE FACTEUR TISSULAIRE : INITIATEUR PRINCIPAL DE LA COAGULATION



En rouge : Plaquettes

En vert : PDI (protéine disulfide isomérase)



FT : Facteur Tissulaire

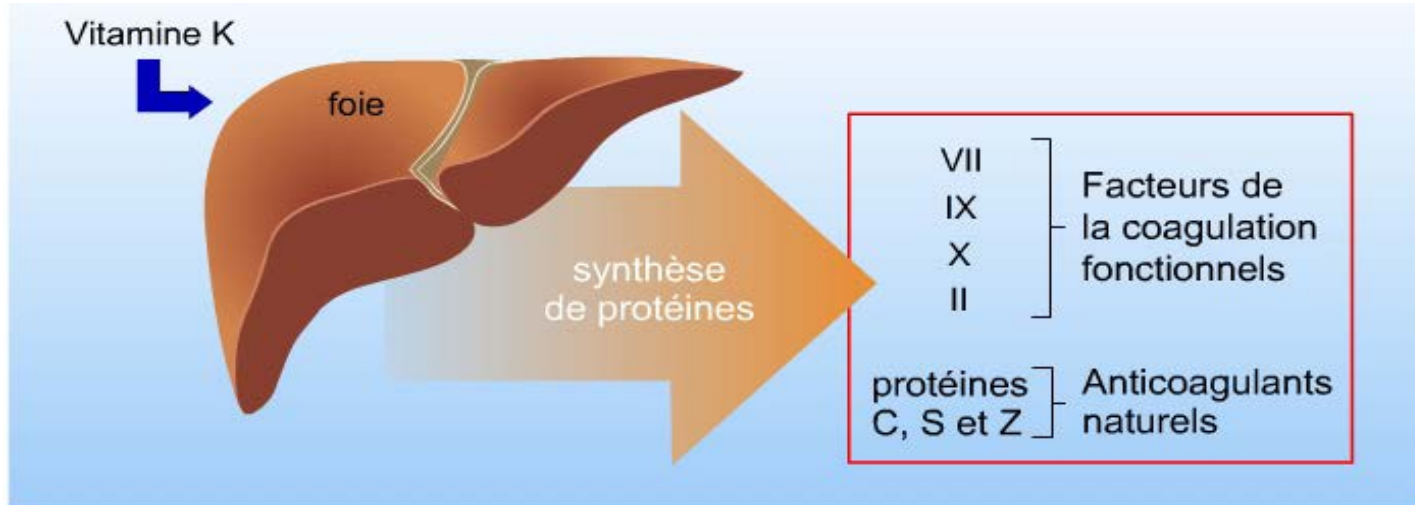
Adapté de Reinhardt C. & coll. : Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation. *J Clin Invest.* 2008; 118 : 1110-1122.

Cho J. & coll. : A critical role for extracellular protein disulfide isomerase during thrombus formation in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118 : 1123-1131.

LES FACTEURS DE LA COAGULATION

FACTEUR	NOM	DEMI - VIE (heures)	PRODUCTION	VITAMINE K DEPENDANCE
Kininogène de haut poids moléculaire	Facteur de Fitzgerald	150	Foie	–
Prékallikréine	Facteur de Fletcher	35	Foie	–
Facteur I	Fibrinogène	90	Foie	–
Facteur II	Prothrombine	65	Foie	+
Facteur V	Proaccélélerine	15	Foie	–
Facteur VII	Proconvertine	5	Foie	+
Facteur VIII	Facteur antihémophilique A	12	Foie (<i>cellules sinusoidales</i>)	–
Facteur IX	Facteur de Christmas ou facteur antihémophilique B	24	Foie	+
Facteur X	Facteur de Stuart-Prower	40	Foie	+
Facteur XI	Facteur antihémophilique C	45	Foie	–
Facteur XII	Facteur de Hageman	50	Foie	–
Facteur XIII	Facteur stabilisateur de la fibrine	200	Sous-unités α : monocytes, mégacaryocytes, plaquettes Sous-unité β : 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

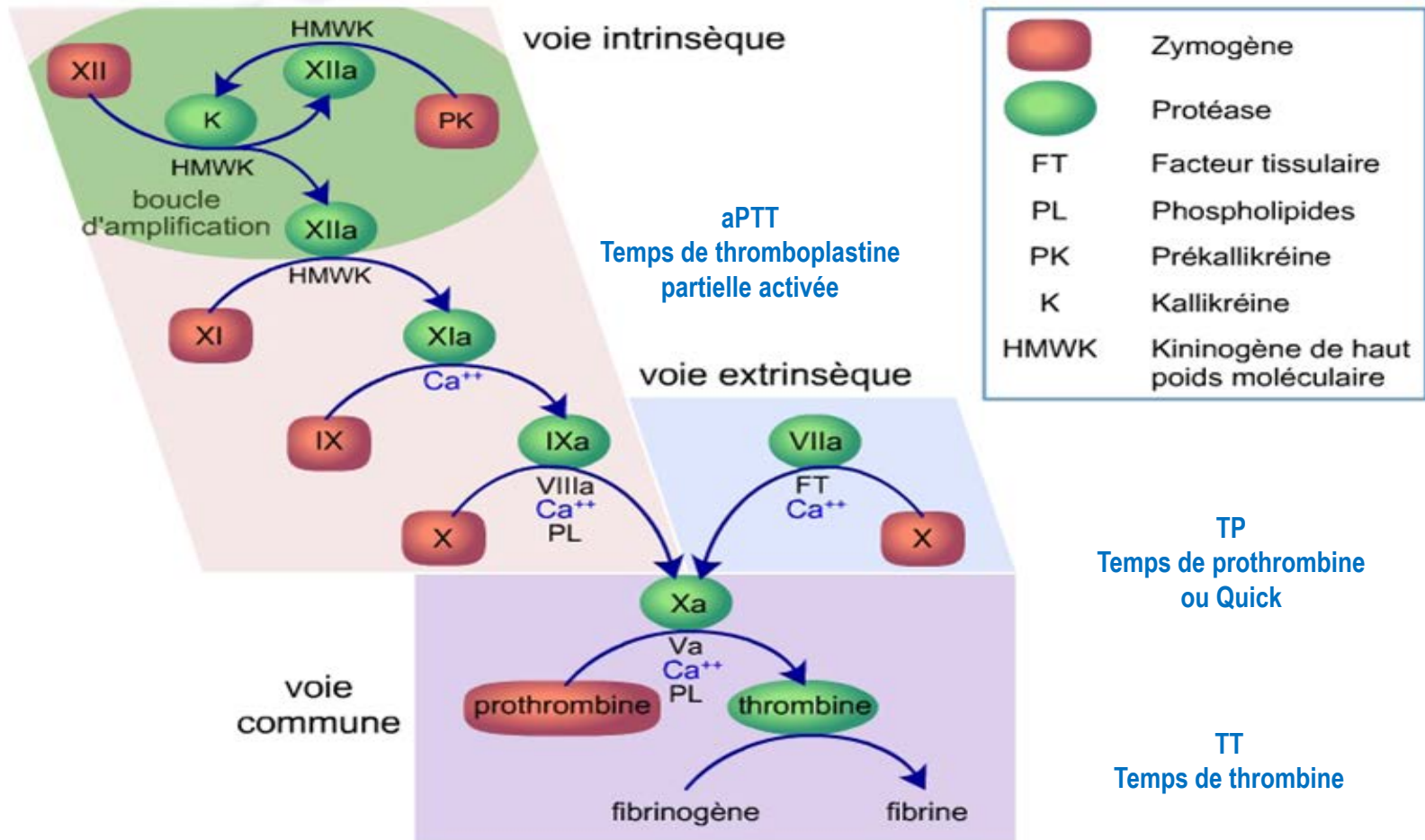
Ils ont besoin de la vitamine K pour que leur synthèse soit complète

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^{++}

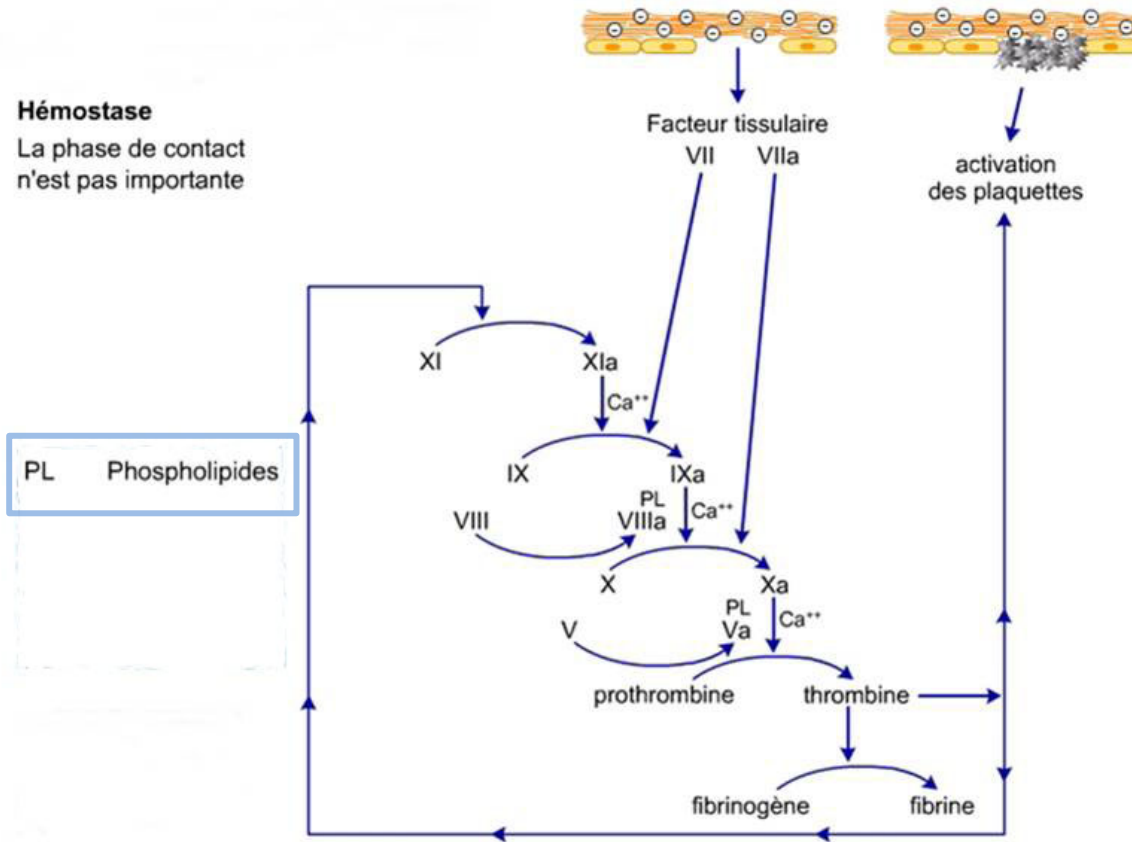
CASCADE DE LA COAGULATION

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

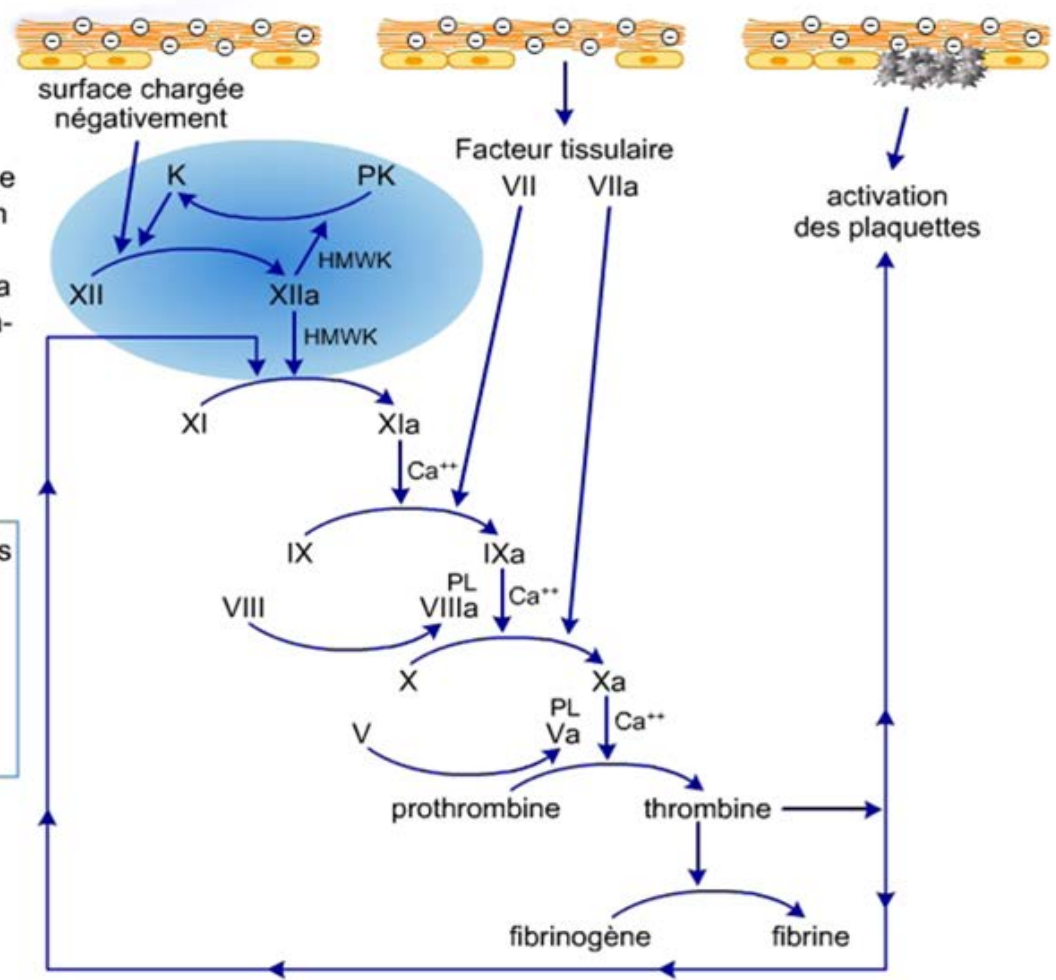
CASCADE DE LA COAGULATION (3)

MODIFICATIONS CONCEPTUELLES (2)

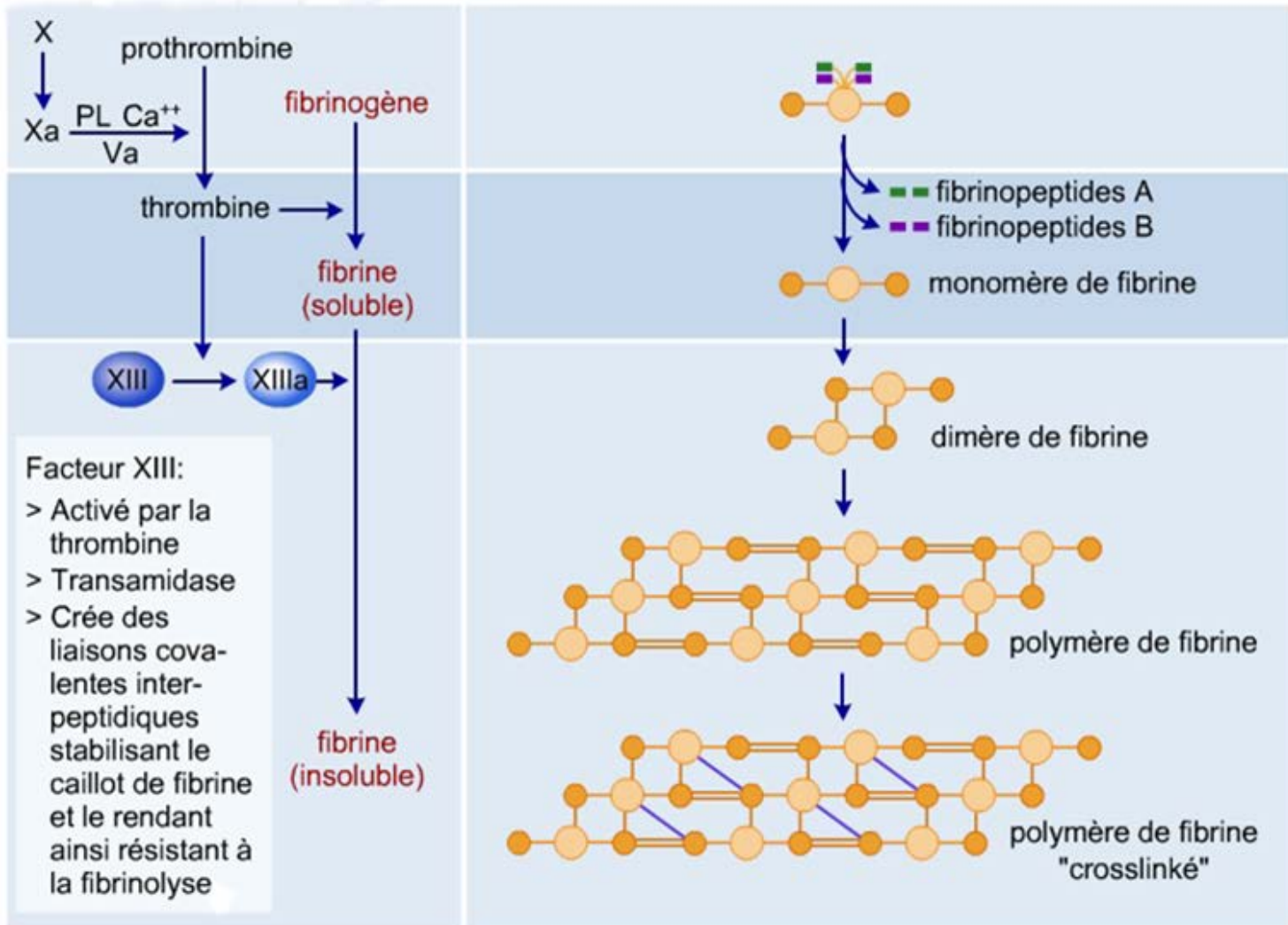
Thrombose

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

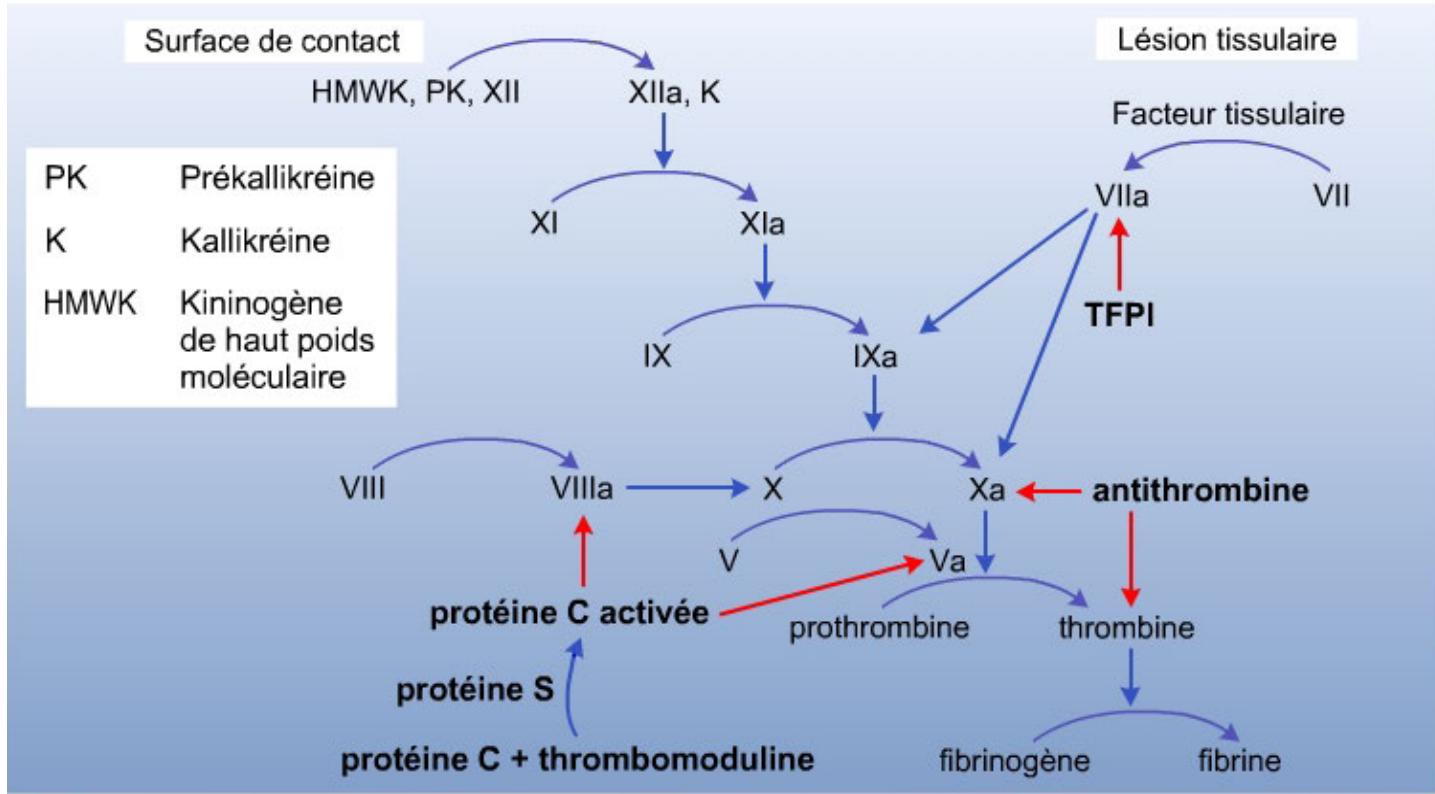
PL	Phospholipides
PK	Prékallikréine
K	Kallikréine
HMWK	Kininogène de haut poids moléculaire



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

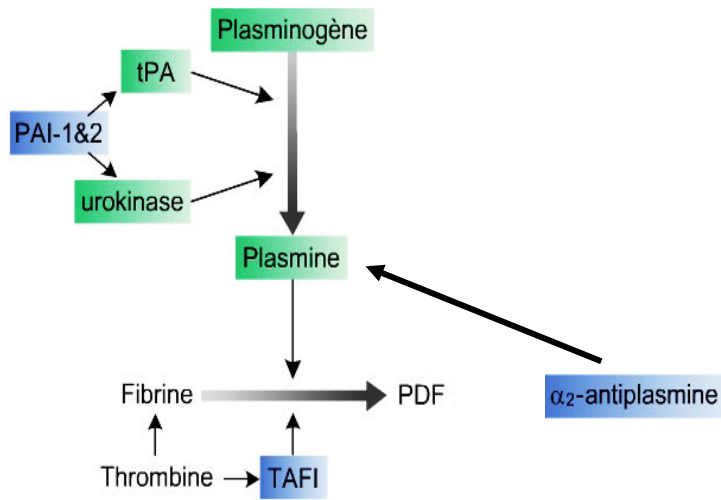
L'antithrombine neutralise toutes les sérines protéases procoagulantes (thrombine, facteurs IXa, Xa et XIa)

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

La protéine S agit aussi comme cofacteur du TPFPI

HEMOSTASE TERTIAIRE

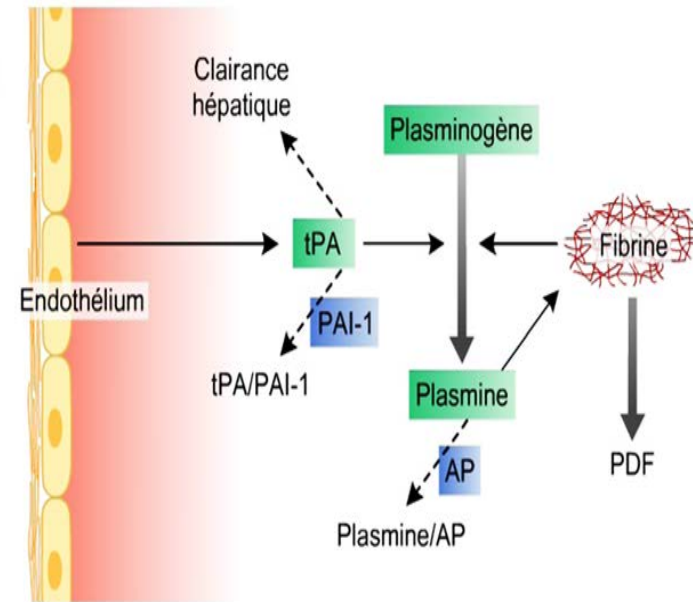
FIBRINOLYSE



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

Fibrinolyse intravasculaire



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

HÉMOSTASE PRIMAIRE

Résistance capillaire diminuée avec numération plaquettaire¹, PFA-100^{TM 2} (ou PFA-200^{TM 2}) fonctions plaquettares, tests de coagulation et de fibrinolyse dans les intervalles de référence

PURPURA VASCULAIRE

NON INFLAMMATOIRE

Purpura sénile
Syndrome d'Ehlers-Danlos (*anomalie du collagène*)
Avitaminose A
Traitement aux stéroïdes, maladie de Cushing
Dermite chronique et pigmentaire (*dermite ocre*)
Maladie de Rendu-Osler (*télangiectasies*)

INFLAMMATOIRE (VASCULITE)

Médicaments (*Pénicilline, anti-inflammatoires non stéroïdiens*)
Connectivite (*LED, PR, PAN*)
Infection bactérienne
Infection virale (*hépatite B, CMV, EBV, parvovirus*)
Néoplasie lymphoïde
Cancer
Purpura rhumatoïde (*Henoch-Schönlein*)
Cryoglobulinémie
Hypergammaglobulinémie
Idiopathique

LED : Lupus érythémateux disséminé

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PAN : Périartérite noueuse

EBV : Virus d'Epstein-Barr

CMV : Cytomégalovirus

¹ Lors de vasculite, il est possible qu'une thrombopénie d'origine immune soit associée

² Remplacent le temps de saignement

DIATHESE HEMORRAGIQUE

HEMOSTASE PRIMAIRE (2)

Temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™) 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 syndromes myéloprolifératifs (v. p. 118-134)

Avec anomalie des fonctions plaquettaires et aPTT allongé :

Maladie de von Willebrand (v. p. 235-236)

¹*Temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™)*

	Normal (secondes) ¹	Aspirine	von Willebrand	Glanzmann ²	Bernard-Soulier ²
Col / EPI ³	84 – 160	↗	↗	↗	↗
Col / ADP ⁴	68 – 121	normal	↗	↗	↗

¹ LCH-CHUV, 2014

² v. p. 225

³ Col / EPI : Collagène / Epinéphrine

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

THROMBOPATHIE ACQUISE

MEDICAMENTS

Aspirine	Inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase
Clopidogrel (<i>Plavix</i> ®)	Liaison irréversible de leur métabolite aux récepteurs de l'ADP de type P2Y₁₂ sur les plaquettes
Prasugrel (<i>Efient</i> ®)	
Ticagrelor (<i>Brilique</i> ®)	Antagoniste réversible des récepteurs de type P2Y₁₂ de l'ADP
Abciximab (<i>ReoPro</i> ®)	Fragment Fab d'un anticorps chimérique humanisé dirigé contre les récepteurs de la glycoprotéine (GPIIb-IIIa)
Eptifibatide (<i>Integrilin</i> ®)	Inhibition réversible des récepteurs GPIIb-IIIa
Tirofiban (<i>Agrastat</i> ®)	

INSUFFISANCE RENALE

PARAPROTEINEMIE

SYNDROME MYELOPROLIFERATIF OU MYELOYDYSPLASIQUE

THROMBOPATHIE HEREDITAIRE

THROMBASTHENIE (MALADIE DE GLANZMANN)

Hérédité autosomale récessive

Déficit en GP IIb-IIIa

Tests d'agrégation pathologiques à l'ADP, à l'adrénaline, au collagène et à l'acide arachidonique

Agrégation normale à la ristocétine (*phase primaire*)

Plaquettes dans l'intervalle de référence

Absence d'anomalie morphologique

SYNDROME DU POOL VIDE (STORAGE POOL DISEASE)

Anomalie des granules denses (*déficit en ADP*)

Agrégation pathologique à l'ADP, à l'adrénaline, au collagène et fréquemment à l'acide arachidonique

Plaquettes dans l'intervalle de référence

Morphologie plaquettaire anormale en microscopie électronique

SYNDROME DE BERNARD-SOULIER

Hérédité autosomale récessive (*rarement dominante*)

Déficit en GP Ib / IX / V

Absence d'agrégation aux concentrations élevées de ristocétine

Thrombopénie d'importance variable

Présence de plaquettes géantes

SYNDROME DES PLAQUETTES GRISES

Anomalie des granules α

Agrégation plaquettaire habituellement anormale à l'ADP et au collagène

Thrombopénie d'importance variable

Plaquettes géantes, agranulaires, de couleur grise sur le frottis sanguin

Absence de granules α normales et vacuolisation des plaquettes en microscopie électronique

THROMBOPENIE

DEFINITION

NUMERATION PLAQUETTAIRE < 150 G / L

RISQUE HEMORRAGIQUE

(En cas de fonctions plaquettaires normales)

Faible si plaquettes comprises entre 50 et 150 G / L

Elevé si plaquettes < 20 G / L

QUELQUES REGLES OU CONSEILS

Toute thrombopénie doit être contrôlée au frottis sanguin (*éliminer une pseudothrombopénie à l'EDTA*)

En cas de numération plaquettaire < 50 G / L, la mesure du temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™) ou d'un temps de saignement est inutile

La mesure du temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™) peut être perturbée lors d'anémie (Ht < 30-35%)

Si les fonctions plaquettaires sont conservées, le temps d'occlusion (PFA-100™ ou PFA-200™) commence à s'allonger pour des valeurs plaquettaires < 100 G / L. Des plaquettes à 70 G / L et un temps d'occlusion normal ne permettent pas d'exclure un risque hémorragique accru lors d'un geste chirurgical

A valeurs plaquettaires égales, le risque hémorragique est plus important en cas de thrombopénie d'origine centrale que lors d'une thrombopénie périphérique

THROMBOPENIE (2) DANS LE CADRE D'UNE BI- OU PANCYTOPENIE

Hypersplénisme (par ex. insuffisance hépatique sévère)

Atteinte médullaire

Aplasie

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. p. 228-230)

¹ MPV : Mean Platelet Volume.  L'EDTA augmente la taille des plaquettes en fonction du temps entre le prélèvement et l'analyse

² Souvent augmenté dans les syndromes myéloprolifératifs et 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 Syndrome

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 (HIT¹)

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

Type II : 0,5-5% des patients traités par HNF²

Thrombopénie entre le 4^{ème} et le 20^{ème} jour

Complications thrombotiques

Présence d'anticorps (IgG) anti-PF4³-héparine

Infection (*Helicobacter pylori*, hépatite C, HIV, CMV, varicelle, Herpes zoster, malaria)

Connectivite (LED⁴)

Syndrome d'Evans⁵

Syndrome des anticorps antiphospholipides

Déficit immunitaire commun variable

Néoplasie lymphoïde, cancer

Greffe de moelle / cellules souches allogéniques

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 (Primary ITP¹)

Thrombopénie acquise (plaquettes < 100 G / L) isolée d'origine immune, sans association avec une autre maladie

Anticorps dirigés contre les plaquettes et les mégacaryocytes, \propto relative de la thrombopoïétine (TPO)

Diagnostic par exclusion de toute autre cause de thrombopénie

Formes cliniques :

- Enfants :** Précédée souvent d'une infection virale
Evolution généralement bénigne, rémission spontanée fréquente
- Adultes :** Thrombopénie persistante, souvent chronique ou récidivante
- Selon la durée :
- | | |
|------------------------------|-----------|
| Nouvellement diagnostiquée : | ≤ 3 mois |
| Persistante : | 3-12 mois |
| Chronique : | > 12 mois |
- Forme sévère en présence de saignements nécessitant un traitement

Indications au myélogramme :

- Age > 60 ans : Exclusion d'un syndrome myélodysplasique
- Age < 60 ans : Signes de néoplasie ou d'affection systémique
- Maladie réfractaire au traitement, rechute < 6 mois
- Avant splénectomie ou un autre traitement de 2ème ligne

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 Méthylprednisolone 125-1'000 mg IV, j 1-5 Immunoglobulines IV 0,4 g / kg / j, j 1-5 ou 1 g / kg / j, j 1-2 Eventuellement transfusions plaquettaires
	Forme réfractaire	Splénectomie Rituximab, agonistes du récepteur de la TPO (<i>Romiplostim, Eltrombopag</i>) Azathioprine, Micophénolate mofétil, Danazol, Cyclosporine A Cyclophosphamide, Alemtuzumab (<i>anti-CD52 humanisé</i>), chimiothérapie combinée, Etanercept (<i>inhibiteur du TNF-α</i>), greffe allogénique

¹ ITP : Immune Thrombocytopenia

INVESTIGATION D'UNE THROMBOPENIE

Formule sanguine complète

Examen du frottis sanguin

Pseudothrombopénie ?

Fragmentation érythrocytaire (*schizocytes*) ?

Signes toxiques des neutrophiles ?

Lymphocytes stimulés ?

Lymphocytose absolue ?

Erythroblastomyélémie ?

Parasites ?

Grande crase avec recherche d'une activation de la coagulation (CIVD)

Myélogramme (*cytologie et histologie*)

Test de Coombs direct

Sérologie virale (*HIV, HCV, EBV, CMV*)

Sérologie lupique

Tests thyroïdiens

Recherche d'*Helicobacter pylori* (*à envisager dans les ITP¹ primaires réfractaires ou en récurrence*)

Anticorps anti-HLA

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

¹ ITP : Immune ThrombocytoPenia (Thrombopénie immune primaire)

DIATHESE HEMORRAGIQUE

HEMOSTASE SECONDAIRE (COAGULATION)

ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES

Hémophilies (facteurs VIII, IX), maladie de von Willebrand (*v. p. 233-236*)

Déficits en fibrinogène, en facteurs II, V, VII, X, XI, XIII

ANOMALIES ACQUISES

Insuffisance hépatocellulaire (*déficits en fibrinogène, en facteurs II, V, VII, X*)

Hypovitaminose K (*déficits en facteurs II, VII, IX, X*)

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Infections bactériennes et parasitaires

Cancers (*poumon, pancréas, prostate*)

Leucémie aiguë, en particulier leucémie aiguë promyélocytaire t(15;17)(q24;q21)

Complications obstétricales

Embolie de liquide amniotique

Rétention placentaire

Eclampsie

Avortement septique

Chirurgie lourde

Brûlures étendues

Accidents transfusionnels

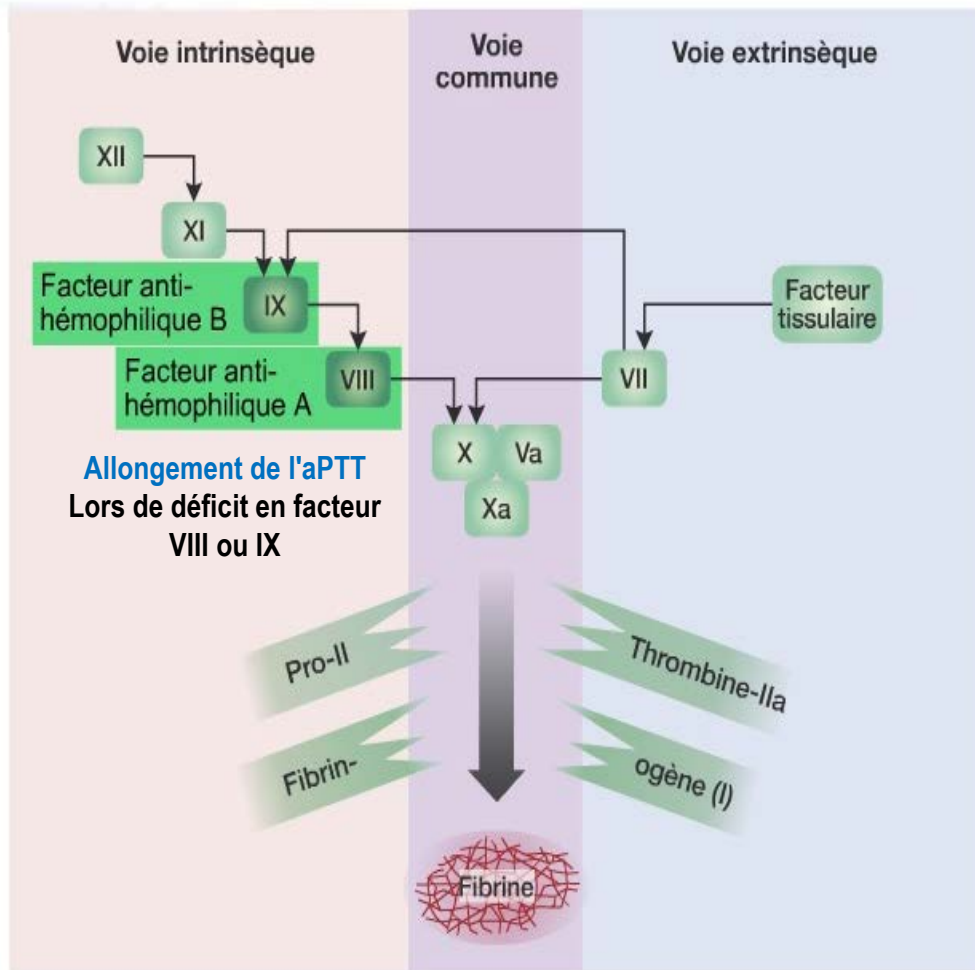
Malformations vasculaires (*syndrome de Kasabach-Merritt*)

Inhibiteurs de la coagulation (*anticoagulants circulants*)

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

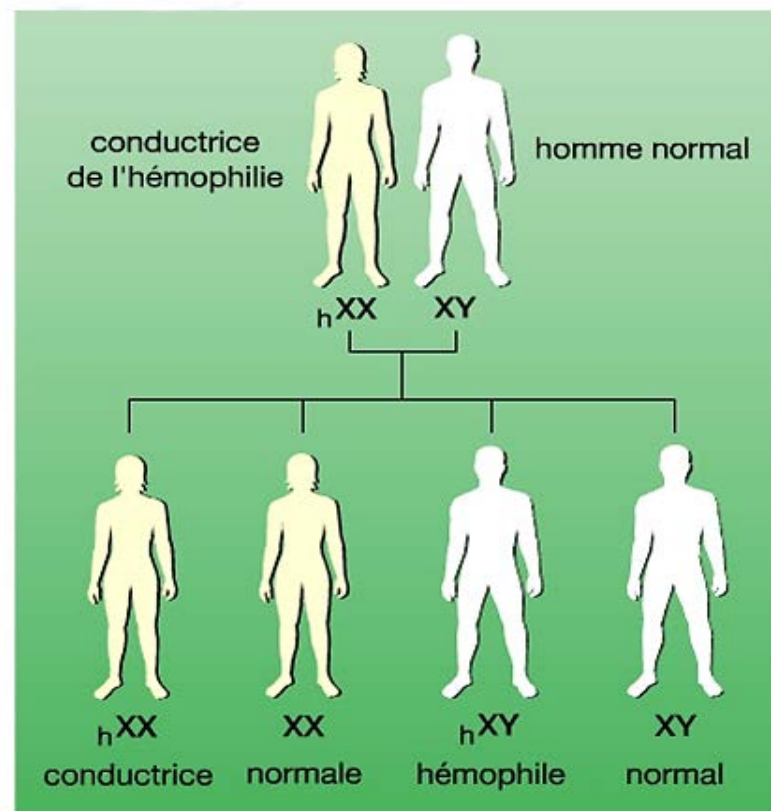
Autoanticorps anti-VIII (*hémophilie A acquise*) : grossesse, postpartum, arthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, cancer, médicaments

HEMOPHILIE



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

Descendance d'un couple formé d'une femme porteuse (conductrice) et d'un homme normal :
50% de garçons hémophiles
50% de filles conductrices



hX = chromosome X porteur de l'hémophilie

HEMOPHILIE (2)

FREQUENCE

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

HEMOPHILIE	TAUX DE FACTEUR (%)	DIATHESE HEMORRAGIQUE
Légère ¹	5 – 40	Intervention chirurgicale Extraction dentaire Traumatisme grave
Modérée	1 – 5	Traumatisme léger (<i>pratique d'un sport, par ex.</i>)
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,
sauf Célécoxib (Celebrex®)

Concentrés de facteurs ou facteurs recombinants; Desmopressine (DDAVP) dans les formes légères

Facteur VIII : ½ vie de "distribution" 4 heures, ½ vie plasmatique 12 heures

Facteur IX : ½ vie de "distribution" 2 heures, ½ vie plasmatique 24 heures

Chirurgie orthopédique : hémarthrose(s)

En présence d'inhibiteurs : VIIa recombinant (NovoSeven®), "Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity" (FEIBA NF®)

MALADIE DE VON WILLEBRAND

Anomalie quantitative ou qualitative du facteur de von Willebrand (FvW)

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

Transmission autosomale dominante ou récessive

Environ 1% des patients sont symptomatiques

6 variétés cliniques, le type 1 étant de loin le plus fréquent (*75% des cas*), v. p. suivante

Saignements cutanéomuqueux (*épistaxis, ménorragies*)

Signes biologiques : PFA-100TM¹ ou PFA-200TM¹ allongé, Temps de Prothrombine (TP, Quick) normal, aPTT allongé, ↘ facteur VIII, ↘ facteur de von Willebrand (*antigène et activité*)

Forme acquise occasionnelle (*associée à des néoplasies lymphoïdes, plasmocytaires, myéloprolifératives, etc.*)

¹ Remplacent le temps de saignement

MALADIE DE VON WILLEBRAND (2)

CLASSIFICATION

TYPE	TRANSMISSION	ACTIVITÉ DU FvW	RIPA ¹	MULTIMÈRES FvW
TYPE 1 (↘ quantitative)	AD ²	↘ ± sévère	↘	↘ uniforme / toutes tailles présentes
TYPE 2 (anomalie qualitative)				
2A	AD ² év. AR ³	↘	↘	↘ grands multimères
2B	AD ²	↘	↗ ⁴	↘ grands multimères
2M	AD ² év. AR ³	↘	↘	↘ uniforme / toutes tailles présentes
2N	AR ³	↔	↔	↔
TYPE 3 (sévère)	AR ³	↘↘ - Ø	↘↘ - Ø	non détectables

¹ RIPA : Ristocetin-Induced Platelet Aggregation

² AD : Autosomale Dominante

³ AR : Autosomale Récessive

⁴ A des concentrations de Ristocétine inférieures à 0,6 mg/mL

Adapté d'après : *The National Heart, Lung and Blood Institute. The Diagnosis, Evaluation and Management of Von Willebrand Disease, Bethesda, MD; National Institutes of Health Publication 2007, 08-5832.*

TRAITEMENT

Desmopressine (DDAVP = 1-Deamino-8-D-Arginine VasoPressine : Octostim[®], éventuellement Minirine[®]), **IV, SC ou intranasale**

Augmente la sécrétion du facteur de von Willebrand et du facteur VIII. En principe dans le cadre d'un Type 1 seulement

Concentrés de Facteur VIII et de facteur de von Willebrand (p.ex. Haemate[®] P, Wilate[®])

Antifibrinolytiques : acide tranexamique (Cyklokapron[®])

Préparations topiques



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

TEST AU DDAVP

Permet, en phase asymptomatique, d'évaluer la réponse biologique après administration de Desmopressine

Lors de réponse favorable, la Desmopressine sera administrée à titre prophylactique avant une intervention chirurgicale ou une extraction dentaire

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

TRIADE DE VIRCHOW : Stase + lésions vasculaires + hypercoagulabilité sanguine

PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE

Thrombose artérielle

Hypertension artérielle
Hyperlipidémie, diabète
Tabagisme

Thrombose veineuse

Stase (*alitement, immobilisation d'un membre inférieur, déshydratation, ↗ viscosité plasmatique, status variqueux*)

Chirurgie (*en particulier de la hanche et de l'abdomen*)

Traumatisme

Grossesse et post-partum

Oestrogènes, contraception orale

Cancer

Maladie de Behçet

Anomalies constitutionnelles de la coagulation (*Thrombophilie*)

(*cf. tableau*)

Thrombose artérielle ou veineuse

Syndrome myéloprolifératif

Thrombopénie induite par l'héparine (HIT)

Hyperhomocystéinémie

Syndrome des anticorps antiphospholipides : SAAP (*v. p. 246-247*)

Paradoxe d'un TP ou d'un aPTT allongé dans le cadre de thromboses veineuses ou artérielles, de pertes fœtales récurrentes ou d'autres pathologies de la grossesse

Parfois dans le contexte de pathologies systémiques telles que lupus érythémateux ("*anticoagulant de type lupique*"), infections, néoplasies, médicaments

THROMBOPHILIE									
PREVALENCE ET AUGMENTATION DU RISQUE RELATIF DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)									
	Mutation F5 R506Q Facteur V Leiden ¹	Mutation F2 G20210A Prothrombine	Anticoagulant lupique	Anticorps anticardiolipine	Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	Déficit en antithrombine	Déficit en protéine C	Déficit en protéine S	Hyperhomocystéinémie
	Anticorps antiphospholipides								
Prévalence population générale	3 - 7 %	0,7 - 4 %	1 - 8 %	5 %	3,4 %	0,02 %	0,2 %	0,03 - 0,13 %	5 - 10 %
Risque relatif de 1 ^{er} événement	5 - 7	2 - 3	3 - 10	0,7	2,4	15 - 20	15 - 20	15 - 20	1,5 - 2,5
Risque relatif de récurrence	1,4	1,4	2 - 6	1 - 6	-	1,9 - 2,6	1,4 - 1,8	1 - 1,4	2,5

¹ Porteurs(-euses) hétérozygotes

D'après Abetel G., Angellilo-Scherrer A., Rev Med Suisse 2014; 10 (à paraître).

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE (2)

TESTS DIAGNOSTIQUES DE THROMBOPHILIE

Tests de base : TP, aPTT, formule sanguine complète

Facteurs de risque	Tests de dépistage	Tests de confirmation	Pas de test dans les conditions suivantes :
Déficit en antithrombine	Activité de l'antithrombine	Antithrombine antigénique	HNF ¹ , HBPM ² , insuffisance hépatique, CIVD ³ , syndrome néphrotique
Déficit en protéine C	Activité de la protéine C	Protéine C antigénique et chromogénique	AVK ⁴ , carence en vitamine K, insuffisance hépatique, CIVD ³
Déficit en protéine S	Protéine S libre	Protéine S totale et coagulante	AVK ⁴ , carence en vitamine K, insuffisance hépatique, CIVD ³ , grossesse, contraception orale, substitution hormonale
Facteur V Leiden	Résistance à la protéine C activée (RAPC)	Facteur V Leiden (PCR)	
Mutation prothrombine	Recherche par PCR de la mutation de la prothrombine		Anticoagulation : Héparine affecte le PTT-LA ⁵ et les AVK ⁴ prolongent le dRVVT ⁶ ≤ 12 semaines post événement thromboembolique aigu
Anticoagulant lupique	PTT-LA ⁵ et dRVVT ⁶ Diagnostic si un des 2 tests positif		< 12 semaines post événement thromboembolique aigu
Anticorps anticardiolipines	ELISA pour les isotypes IgG et IgM		
Anticorps anti-β₂-glycoprotéine I	ELISA pour les isotypes IgG et IgM		< 12 semaines post événement thromboembolique aigu
Hyperhomocystéinémie	Dosage homocystéine à jeun		

¹ HNF : Héparine Non Fractionnée

⁴ AVK : Anti-Vitamine K

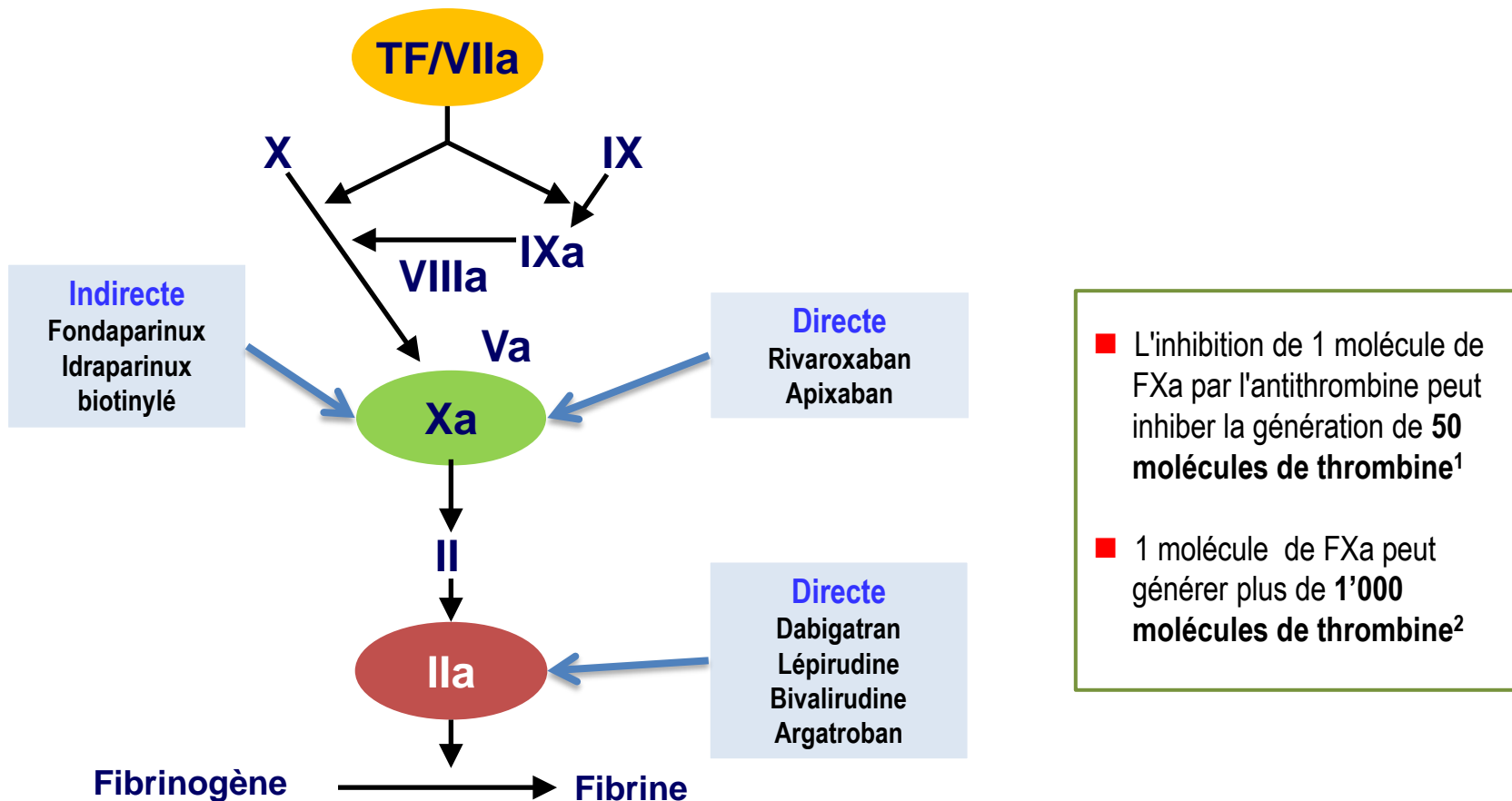
² HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

⁵ PTT-LA : PTT-Lupus sensible

³ CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

⁶ dRVVT : Temps de Russel dilué

CIBLES DES ANTICOAGULANTS



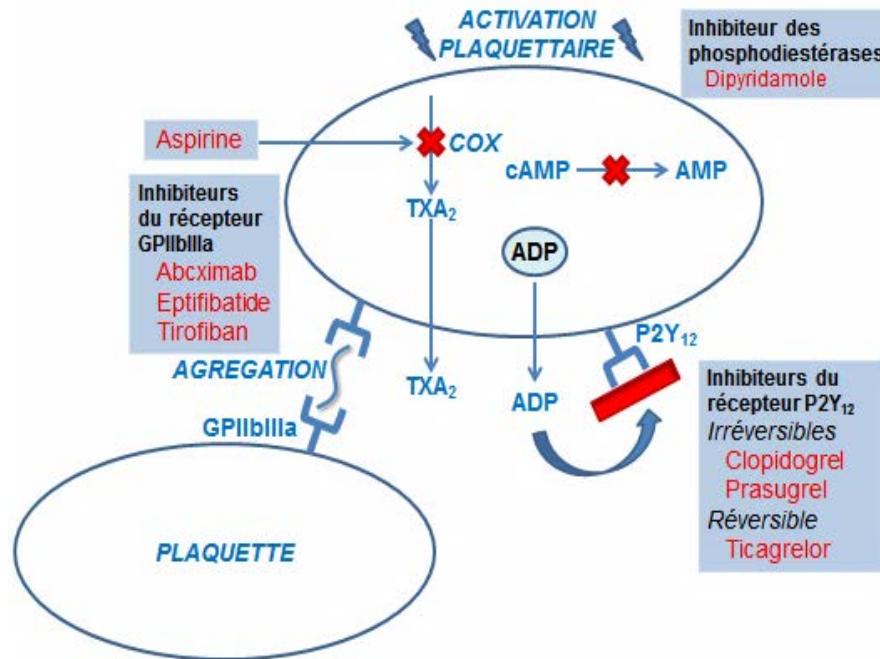
- L'inhibition de 1 molécule de FXa par l'antithrombine peut inhiber la génération de **50 molécules de thrombine¹**
- 1 molécule de FXa peut générer plus de **1'000 molécules de thrombine²**

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

² Mann K.G. et al. : What is all that thrombin for ? *J Thromb Haemost* 2003; 1 : 1504-1514.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE



L'**aspirine** bloque la synthèse de la thromboxane A₂ en acétylant de manière irréversible les cyclooxygénases (COX)

Le **clopidogrel** (Plavix®) et le **prasugrel** (Efient®) inhibent de manière irréversible le récepteur P2Y₁₂ de l'ADP

Le **ticagrelor** (Brilique®) antagonise de manière réversible le récepteur P2Y₁₂ de l'ADP

Le **dipyridamole** augmente l'AMP cyclique des plaquettes par inhibition de phosphodiésterases
(Asasantine® : dipyridamole + aspirine)

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

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

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE (2)

HEPARINES, INHIBITEURS DE LA THROMBINE ET DU FACTEUR Xa

<p>Héparines Non fractionnées : <i>Liquémine</i>[®], <i>Calciparine</i>[®]</p>	<p>Fixation et activation de l'AT¹, inhibition des facteurs Xa et IIa, inhibition des plaquettes, interaction avec l'endothélium</p>
<p>De bas poids moléculaire : <i>Nadroparine</i> (<i>Fraxiparine</i>[®] ou <i>Fraxiforte</i>[®]), <i>Daltéparine</i> (<i>Fragmine</i>[®]), <i>Enoxoparine</i> (<i>Clexane</i>[®]) <i>Certoparine</i> (<i>Sandoparine</i>[®])</p>	<p>Fixation et activation de l'AT¹, inhibition du facteur Xa, très faible inhibition du facteur IIa, absence d'inhibition des plaquettes, peu d'interaction avec l'endothélium</p>
<p>Danaparoïde sodique : <i>Orgaran</i>[®]</p>	<p>Haute affinité pour l'AT¹, activité anti-Xa, pas d'effet sur les plaquettes</p>
<p>Analogues de l'hirudine : <i>Lépirudine</i> (<i>Refludan</i>[®]) <i>Bivalirudine</i> (<i>Angiox</i>[®])</p>	<p>Inhibition directe de la thrombine</p>
<p><i>Argatroban</i> (<i>Argatra</i>[®]) <i>Dabigatran</i> (<i>Pradaxa</i>[®])</p>	
<p>Pentasaccharide : <i>Fondaparinux</i> (<i>Arixtra</i>[®]) <i>Rivaroxaban</i> (<i>Xarelto</i>[®]) <i>Apixaban</i> (<i>Eliquis</i>[®])</p>	<p>Activité anti-Xa pure</p>

¹AT : Antithrombine

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE (3)

ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Agents thérapeutiques

Acénocoumarol (*Sintrom*®)

(½ vie : 8-11 heures)

Phenprocoumone (*Marcoumar*®)

(½ vie : 32-46 heures)

Inhibition de la 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	3,0	3,5

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

¹ Pour en savoir plus, Whitlock R.P. et al. : Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest 2012; 141 : e576S-600S.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)

PRINCIPES D'ANTICOAGULATION

INITIAL (à choix, sous certaines réserves)

HEPARINE NON 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 MOLECULAIRE²

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

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 des plaquettes

RIVAROXABAN (Xarelto®)

Traitement de la TVP et de l'EP :
15 mg PO 2 x / j pendant 3 semaines
(Le schéma posologique doit impérativement être respecté !)

RELAIS PRECOCE AUX ANTI-VITAMINE 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

Après 3 semaines réduction de la dose à 20 mg PO / j (traitement d'entretien)

Pas de relais par AVK nécessaire

Prévention d'une récurrence de TVP ou d'EP : 20 mg PO / j

DUREE DE L'ANTICOAGULATION

Thrombose veineuse profonde (TVP) postopératoire jambière stricte, risque hémorragique important

6 semaines

3 mois

Thrombose veineuse profonde proximale / Embolie pulmonaire (EP) secondaire

3 mois

3 mois

Thrombose veineuse profonde / Embolie pulmonaire (EP) idiopathique

6-12 mois (ou plus si facteur de risque permanent sans risque hémorragique accru)

6 mois (réévaluation du risque par rapport au bénéfice à ce moment)

Thrombose veineuse profonde / Embolie pulmonaire récidivantes

Au long cours



pas d'antidote connu

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)

Surveillance du compte plaquettaire : Si le risque de HIT est >1%, tous les 2-3 jours du jour 4 au jour 14 (ou à l'arrêt de l'héparine si avant j 14)

Pas de compte plaquettaire si le risque de HIT est <1%

En cas d'exposition préalable à l'héparine / HBPM : compte plaquettaire de base, puis 24 h plus tard si possible

INDICATIONS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ANTI - Xa ET ANTI - IIa

INDICATION	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)
PREVENTION DE LA MTEV²	Prévention des TVP¹: <ul style="list-style-type: none"> Interventions orthopédiques majeures des extrémités inférieures (prothèse de la hanche ou du genou) 	Prévention de la MTEV² chez les patients adultes : <ul style="list-style-type: none"> Après opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou 	pas d'indication
TRAITEMENT DE LA MTEV²	Traitement de la TVP¹ et des embolies pulmonaires Prévention d'une récurrence de TVP et d'embolie pulmonaire	Pas d'indication	Pas d'indication
PREVENTION DES AVC³ EN CAS DE FA⁷ NON VALVULAIRE	Prévention de l'AVC ³ et de l'ES ⁵ en présence d'une FA ⁷	Prévention de l'AVC ³ et de l'ES ⁵ en présence d'une FA ⁷	Prévention de l'AVC³ et de l'ES⁵ chez les patients présentant une FA⁷ non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : <ul style="list-style-type: none"> Antécédent d'AVC³, d'AIT⁴ ou d'ES⁵ FEVG⁶ < 40% Insuffisance cardiaque symptomatique, ≥ classe II NYHA⁸ Age ≥ 75 ans Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou HTA

¹ TVP : Thrombose Veineuse Profonde; ² MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse; ³ AVC : Accident Vasculaire Cérébral; ⁴ AIT : Accident Ischémique Transitoire; ⁵ Embolisation Systémique; ⁶ FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche; ⁷ FA : Fibrillation Auriculaire; ⁸ NYHA : New York Heart Association

EFFETS DES ANTICOAGULANTS SUR LES TESTS DE COAGULATION

ANTICOAGULANT	CIBLE	aPTT	TP ²	INR	TT	FIBRINOGENE	D-DIMERES	ANTI- Xa	ANTI-IIa
Antagonistes de la Vitamine K	II, VII, IX, X, protéine C et S	↗	↘	↗	↗	↔	↔	↔	↔
Héparine non fractionnée	IIa et Xa (AT-dépendant)	↗	↔	↔	↗	↔	↔	↗	↗
Héparine de bas poids moléculaire	Xa (AT-dépendant)	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↗	↔
Dabigatran (Pradaxa®)	IIa ¹	↗	↘	↗	↗	↔	↔	↔	↗
Rivaroxaban (Xarelto®)	Xa ¹	↗	↘	↗	↔	↔	↔	↗	↔
Apixaban (Eliquis®)	Xa ¹	↗	↘	↗	↔	↔	↔	↗	↔

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

¹ Forme libre et liée

² TP (Quick) exprimé en %

D'après Gavillet M., Angelillo-Scherrer A. Quantification of the anticoagulatory effect of novel anticoagulants and management of emergencies. Cardiovascular Medicine 2012; 15 : 170-179.

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

CRITERES DIAGNOSTIQUES

CRITERES CLINIQUES

THROMBOSE VASCULAIRE	PATHOLOGIE DE LA GROSSESSE
≥ 1 épisode(s) de thrombose (artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe)	≥ 1 mort(s) foetale(s) à la 10 ^{ème} semaine de gestation au moins ≥ 1 naissance(s) prématurée(s) avant la 34 ^{ème} semaine de gestation à cause d'une éclampsie, pré-éclampsie ou d'une insuffisance placentaire ≥ 3 pertes (pré-)embryonnaires consécutives : avant la 10 ^{ème} semaine de gestation

CRITERES BIOLOGIQUES

Anticoagulant lupique présent à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle

Anticorps anticardiolipine (IgG et / ou IgM) présents à un titre moyen ou élevé¹ à ≥ 1 occasion, à 12 semaines d'intervalle

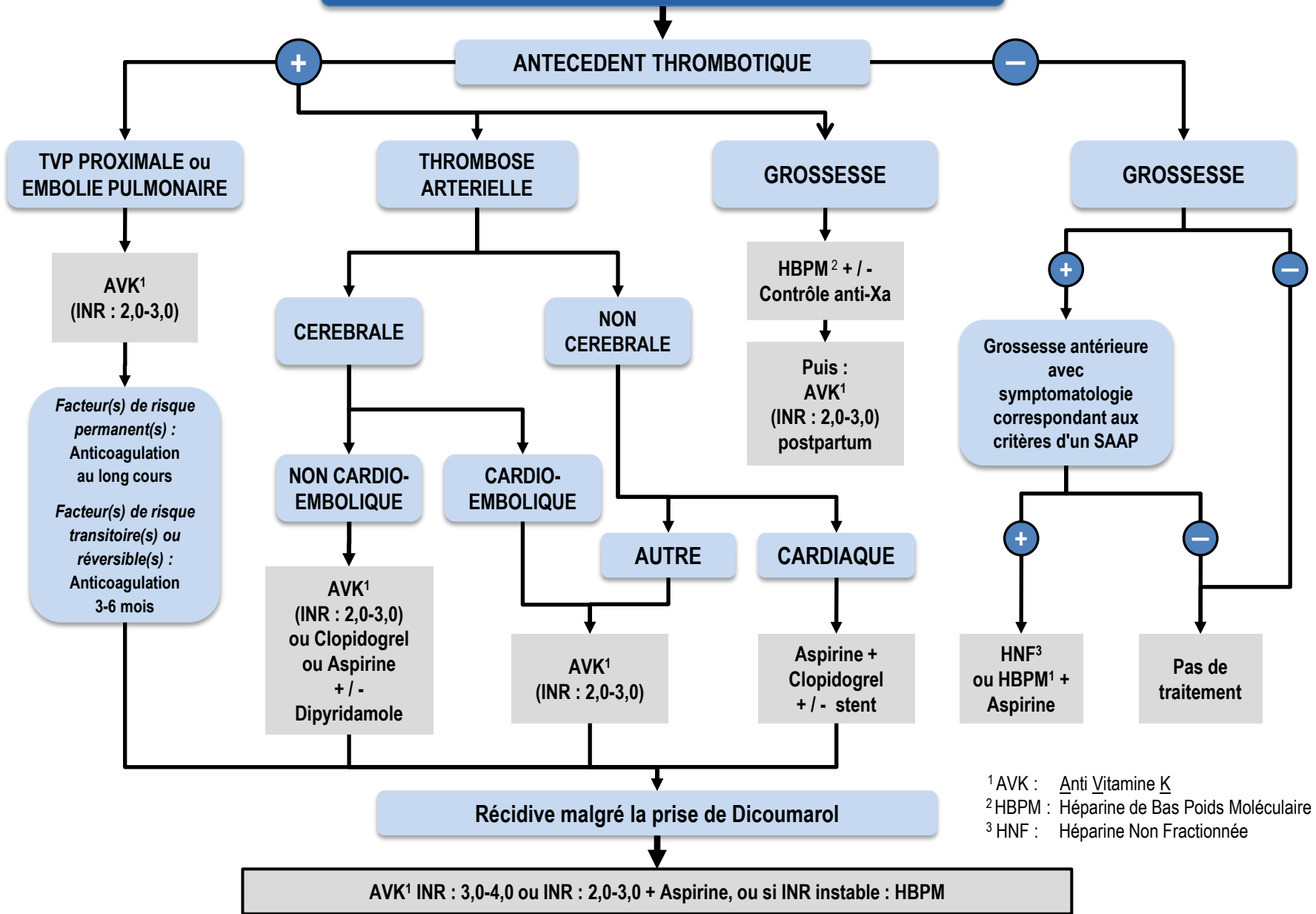
Anticorps anti-β₂-glycoprotéine I présents à un titre moyen ou élevé¹ à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle

DIAGNOSTIC : au moins 1 critère clinique + 1 critère biologique

D'après Abetel G, Angellilo-Scherrer A., Rev Med Suisse, 2014; 10 (à paraître).

¹ Titre > 40 ou au-dessus du 99^{ème} percentile

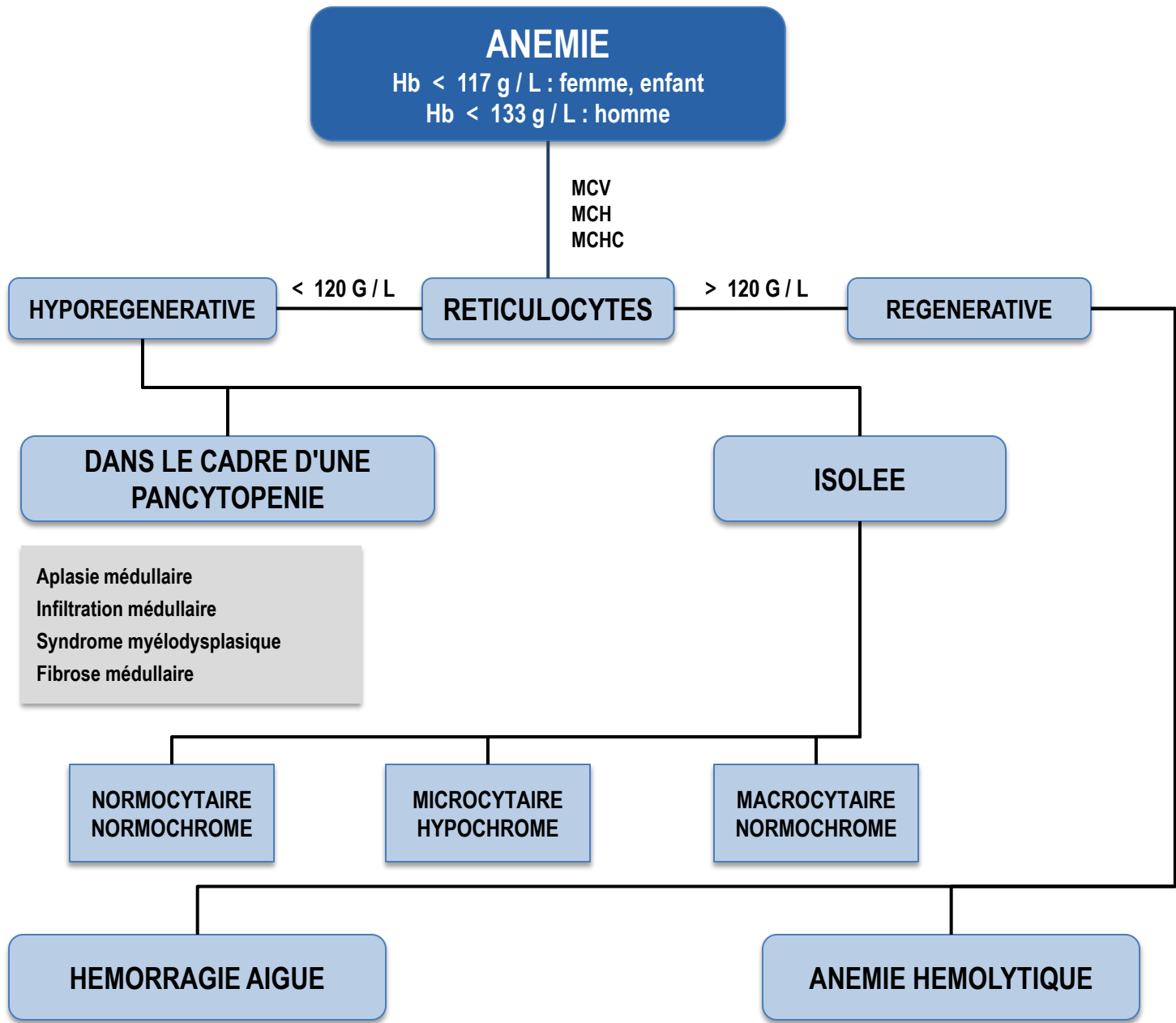
ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAAP)



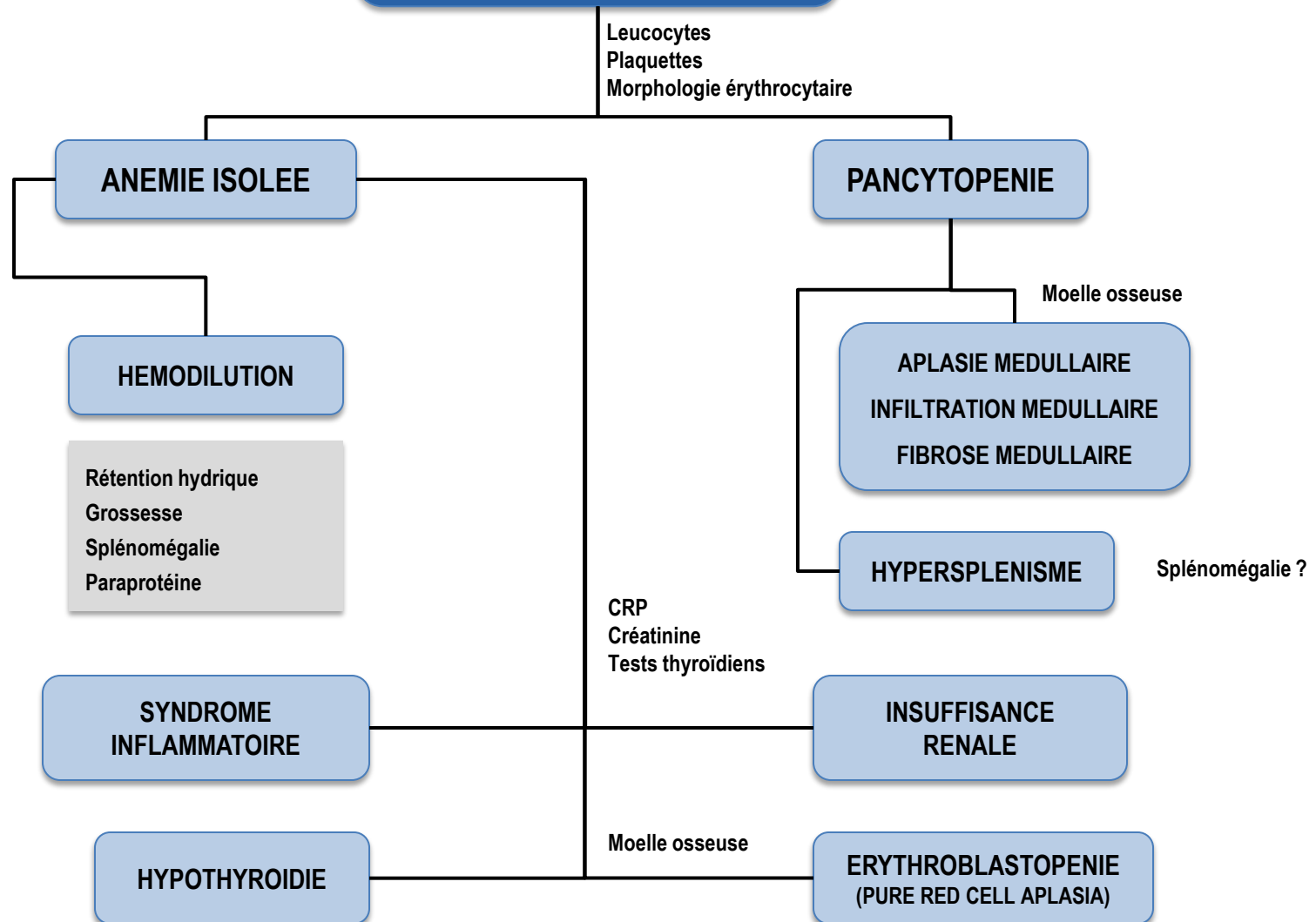
¹ AVK : Anti Vitamine K
² HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
³ HNF : Héparine Non Fractionnée

Quatrième partie

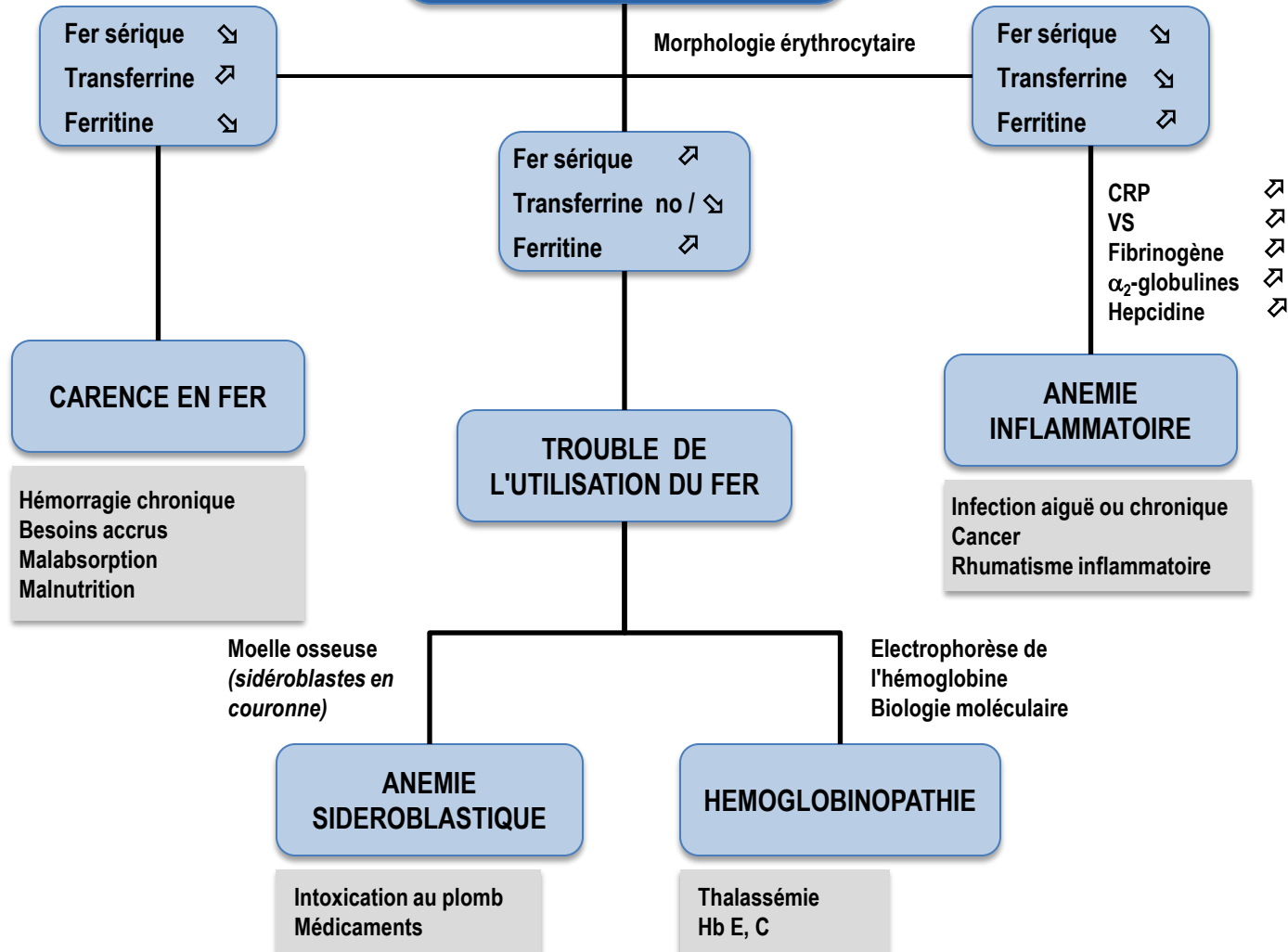
ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES



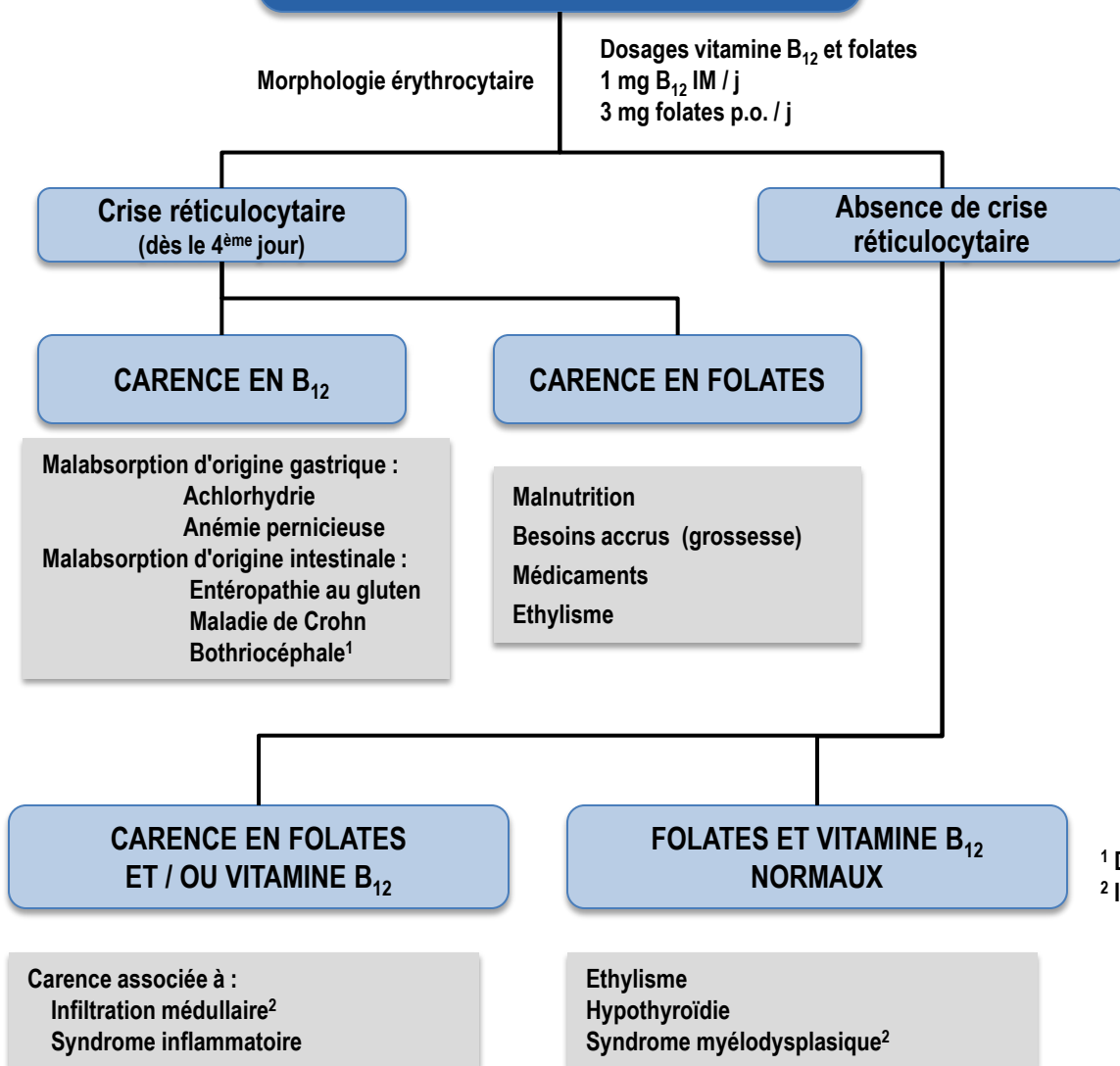
ANEMIE NORMOCYTAIRE NORMOCHROME HYPOREGENERATIVE



ANEMIE MICROCYTAIRE HYPOCHROME



ANEMIE MACROCYTAIRE



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

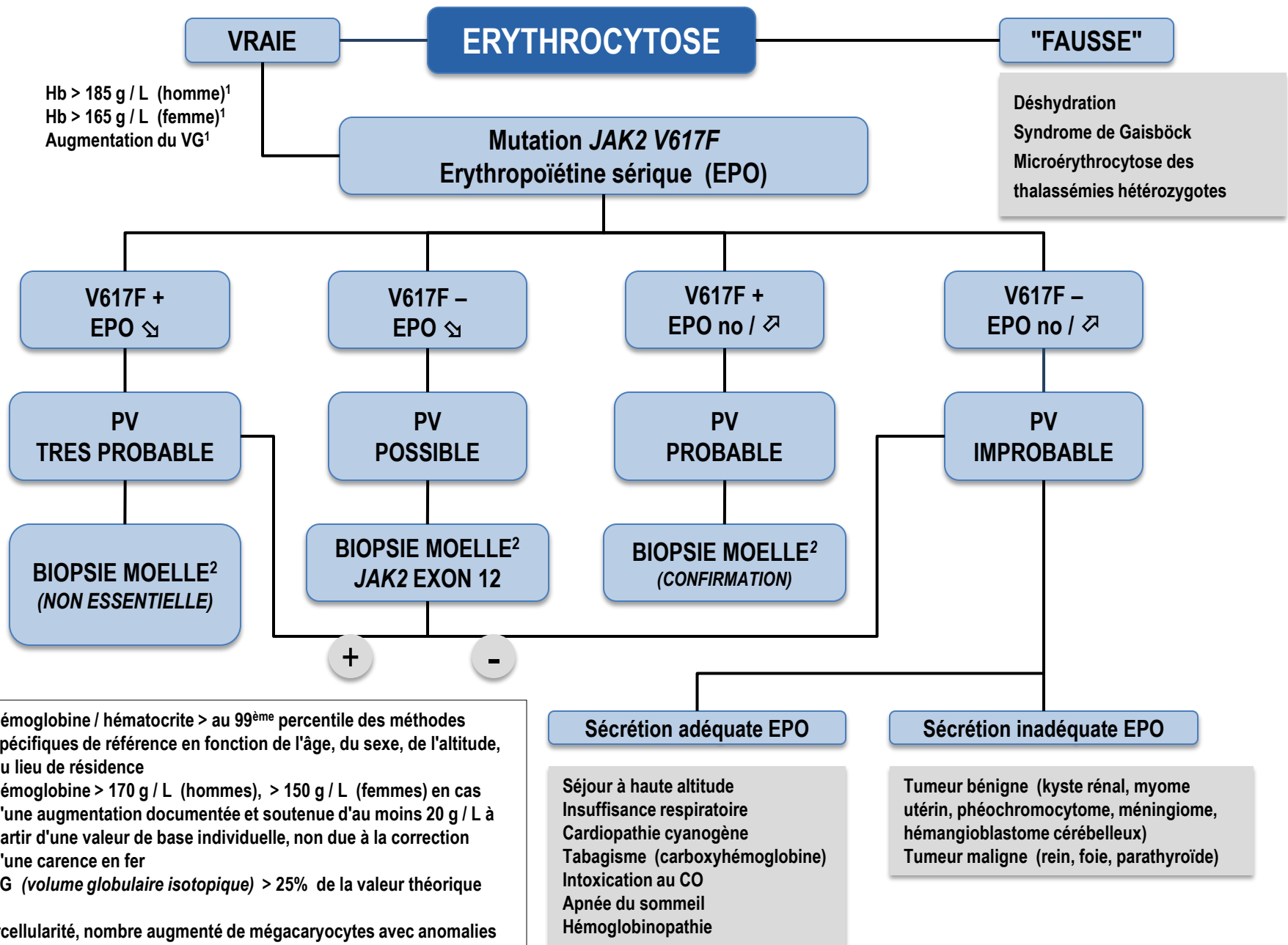
Intoxication au plomb

HEMOLYSE INFECTIEUSE

Malaria

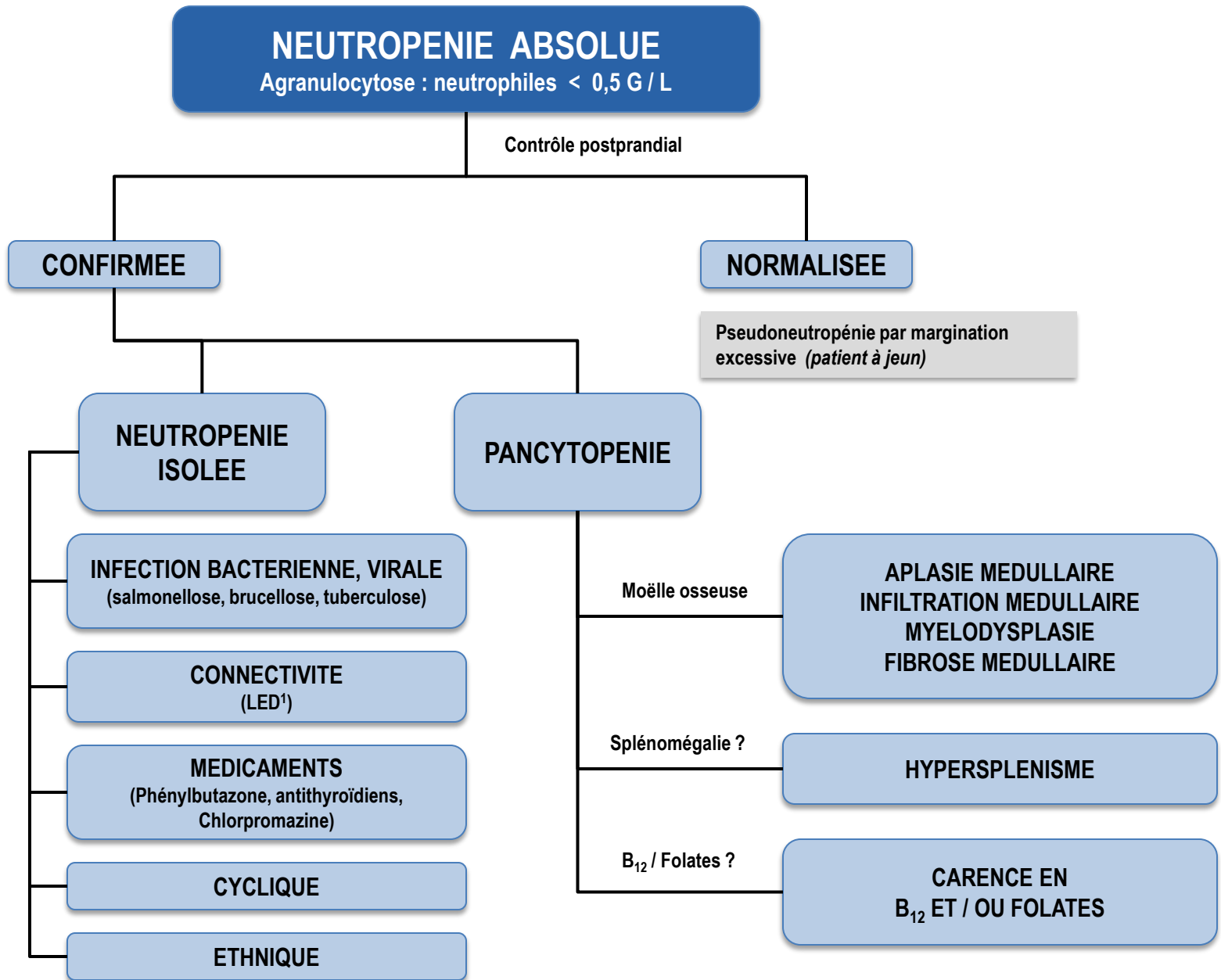
HEMOLYSE MECANIQUE

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

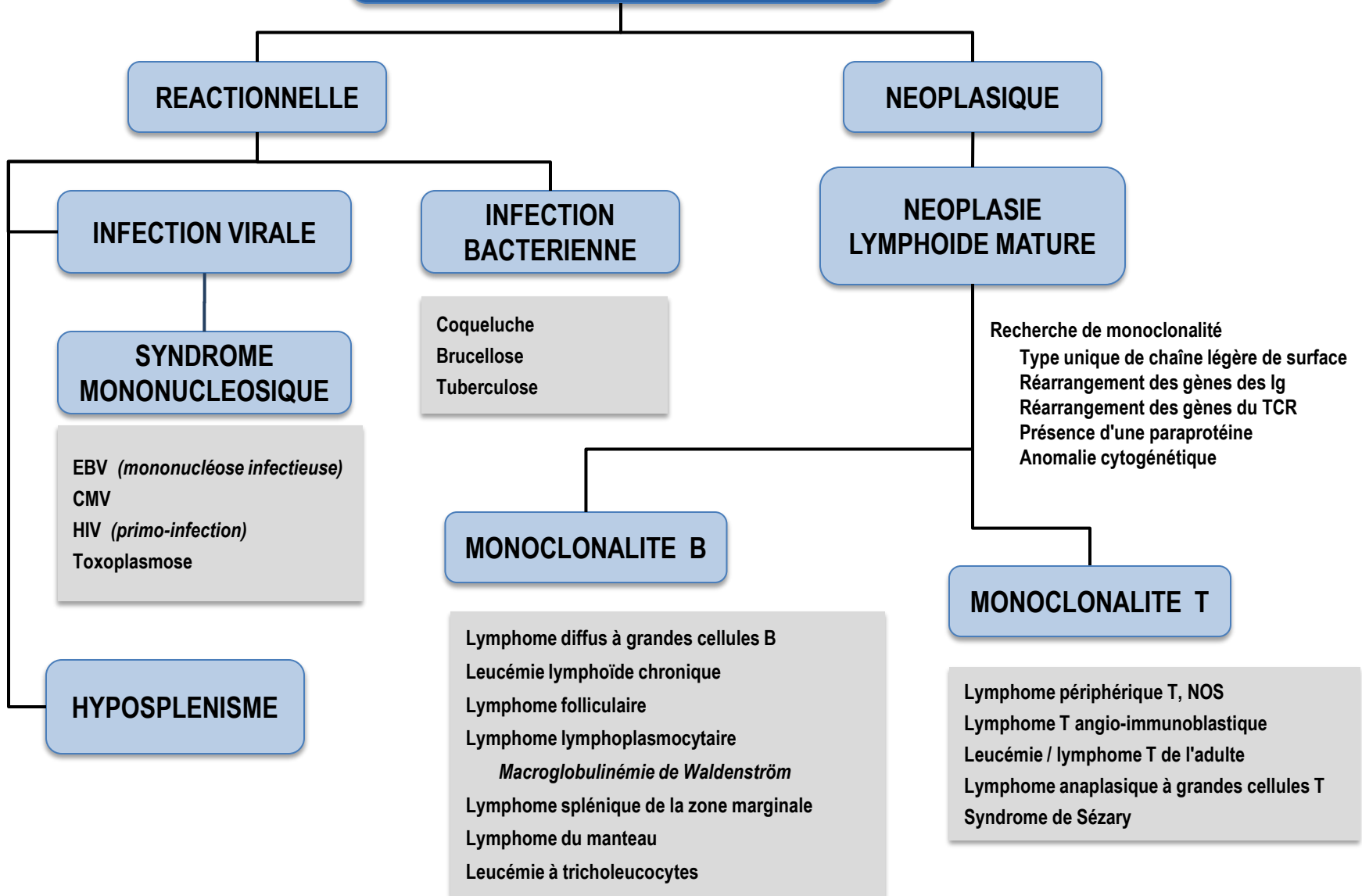
SYNDROME MYELOPROLIFERATIF

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

SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE / MYELOPROLIFERATIF

Leucémie myélomonocytaire chronique
Leucémie myéloïde chronique atypique

LYMPHOCYTOSE ABSOLUE



EOSINOPHILIE ABSOLUE

REACTIONNELLE

PARASITE

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

ALLERGIE

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

MALADIE SYSTEMIQUE

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

DIVERS

Phase de convalescence après infection aiguë
Insuffisance cortico-surrénalienne
Entéropathie chronique
Traitement par GM-CSF
Lymphome de Hodgkin
Syndrome hyperéosinophile¹

NEOPLASIQUE

SYNDROME MYELOPROLIFERATIF

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 syndrome myéloprolifératif, 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

SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE / MYELOPROLIFERATIF

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

M G U S

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

Due à l'EDTA (anticoagulant)

THROMBOPENIE ISOLEE

Moelle osseuse
Splénomégalie ?
B₁₂, folates ?

THROMBOPENIE VRAIE

PANCYTOPENIE

THROMBOPENIE CENTRALE

Thiazide, alcool

INFECTION

EBV, CMV, HIV, HCV
Helicobacter pylori, Malaria

MEDICAMENT

Héparine

CIVD

↓ Mégacaryocytes (Moelle) ↑

THROMBOPENIE PERIPHERIQUE

AUTOIMMUNITE

Lupus érythémateux disséminé
Néoplasie lymphoïde

THROMBOPENIE IMMUNE PRIMAIRE

APLASIE MEDULLAIRE
INFILTRATION MEDULLAIRE
MYELOUDYSPLASIE
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

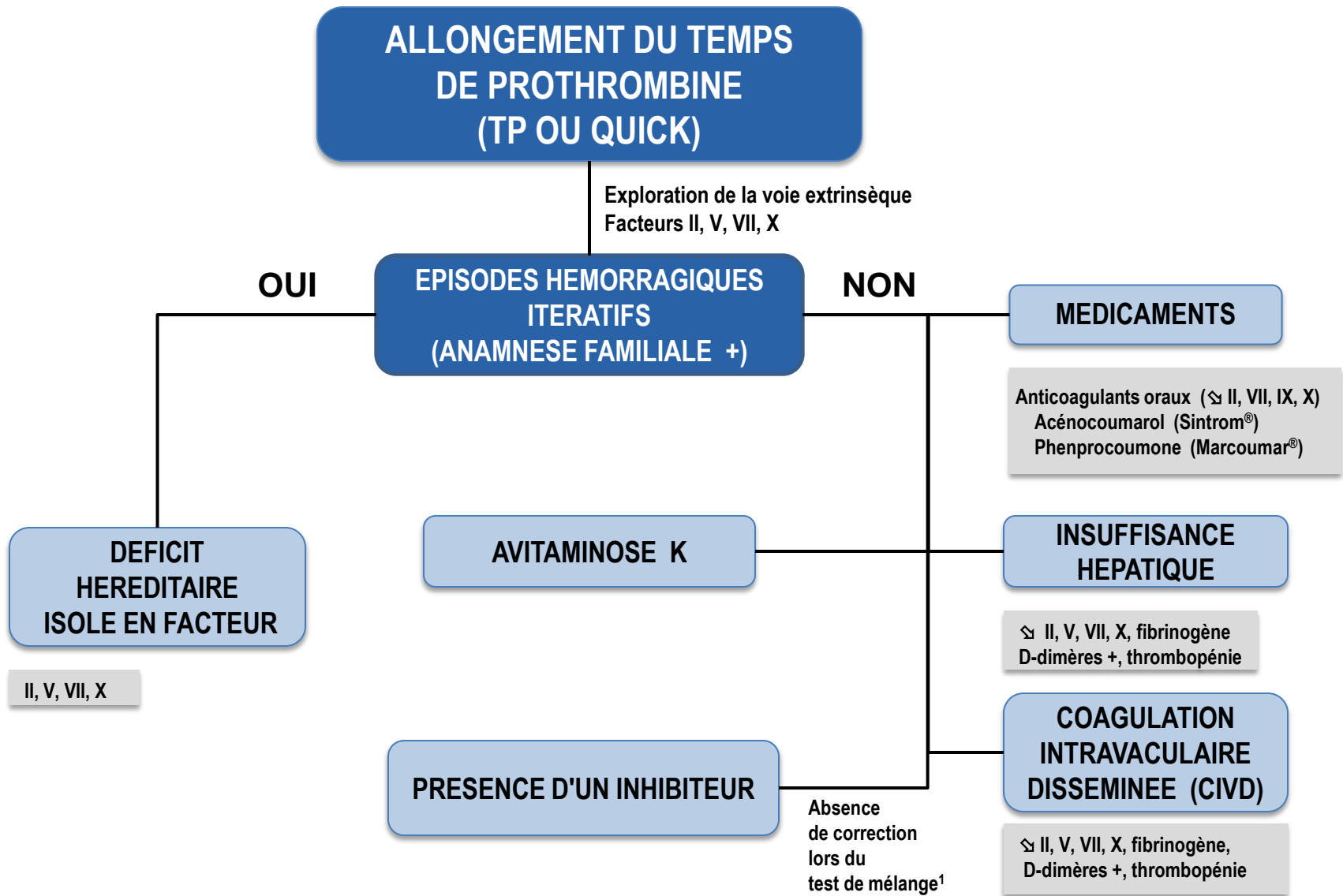
Rate ?

AVEC ERYTHROCYTOSE ET / OU
HYPERLEUCOCYTOSE
NEUTROPHILE

SYNDROME
MYELOPROLIFERATIF

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; 2 heures d'incubation à 37°C

ALLONGEMENT DU TEMPS DE THROMBOPLASTINE PARTIELLE ACTIVEE (aPTT)

Exploration de la voie intrinsèque

OUI

EPISODES HEMORRAGIQUES ITERATIFS (ANAMNESE FAMILIALE +)

NON

Allongement du PFA-100™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
Autres anticoagulants

Test de mélange¹

aPTT CORRIGE

Déficit en facteur XII
Déficit en prékallikréine
Déficit en kiningène 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 heures d'incubation à 37°C

² PFA-100™ ou PFA-200™ (Platelet Function Analyzer) : déterminent le temps d'occlusion d'une membrane *in vitro* (mesure du processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire)

Remplacent, si l'appareil est disponible, le classique temps de saignement

EN GUISE DE CONCLUSION

Auteurs :

Pierre-Michel Schmidt, MD, Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Pierre Cornu, MD, Ancien Chairman, Commission de la Formation Postgraduée et Continue, Société Suisse d'Hématologie

Anne Angelillo-Scherrer, Professeure, Direktorin, Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor,
Universitätsspital Bern

Contributeurs :

Claire Abbal, Dr en biologie, responsable Biologie Moléculaire, Laboratoire Central d'Hématologie (LCH) du CHUV

Anne Cairolì, médecin associée, Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Martine Jotterand, Professeure honoraire, Centre Hospitalier Universitaire vaudois (CHUV)

Stéphane Quarroz, technicien en analyses biomédicales, chef d'unité, Laboratoire Central d'Hématologie (LCH) du CHUV

Pieter Canham van Dijken, MD

La médecine transfusionnelle n'est pas traitée dans ce didacticiel

L'iconographie en relation avec ce document peut être avantageusement consultée sur le site :

<http://ashimagebank.hematologylibrary.org>

Toute remarque ou proposition de modification concernant ce document peut être adressée aux auteurs :

Pierre-Michel Schmidt : pmschmidt@vtx.ch

Pierre Cornu : pierre.cornu@hin.ch

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

Avril 2014