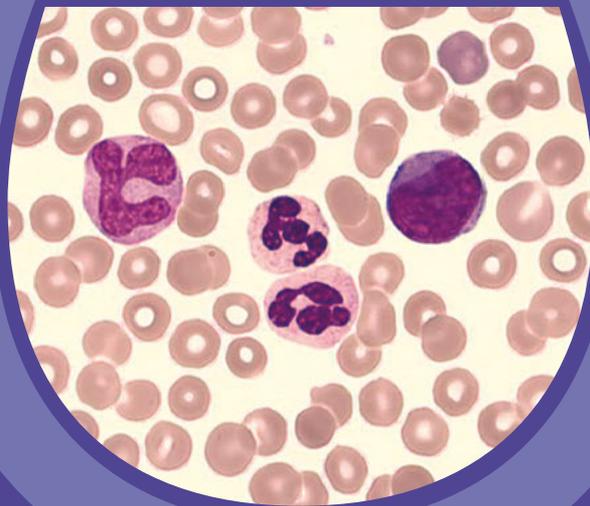
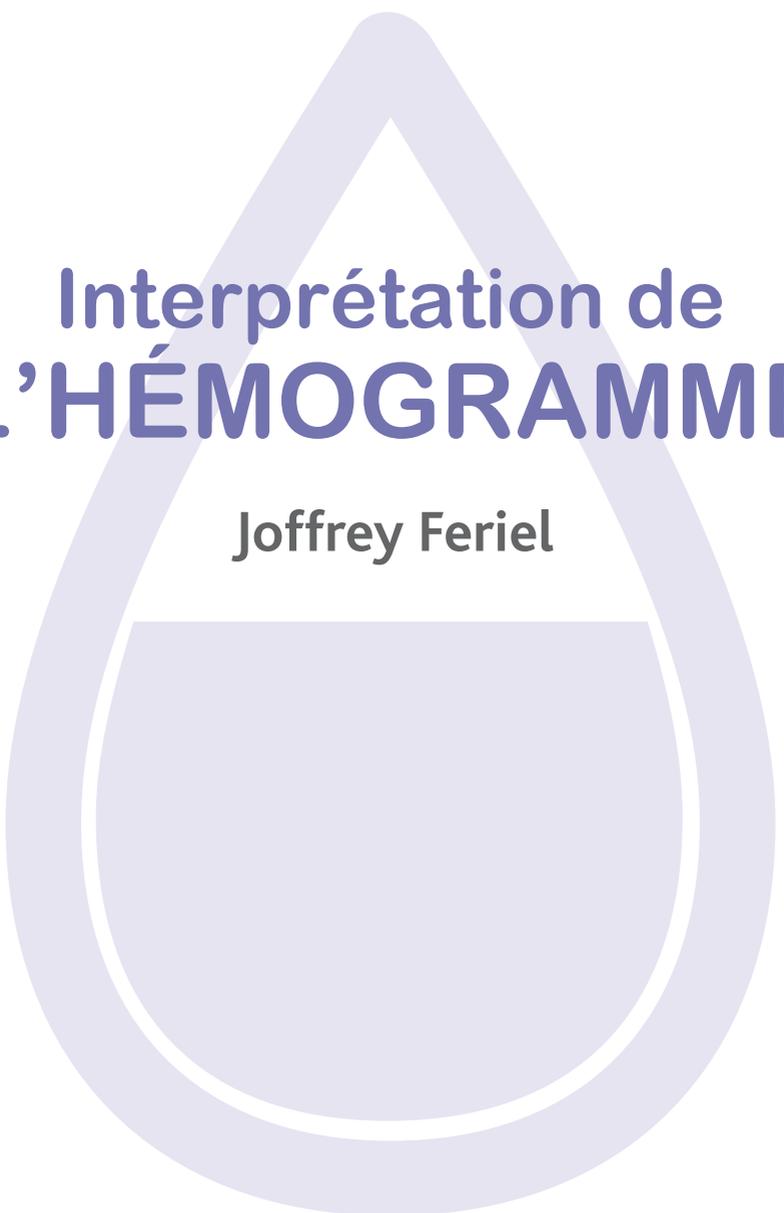


# Interprétation de L'HÉMOGRAMME

Joffrey Ferial





# Interprétation de L'HÉMOGRAMME

Joffrey Ferial

# RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE SCI-MED

Ce livre a été publié avec le concours de



Diagnosics is in our blood.

[www.stago.com](http://www.stago.com)

Les informations contenues dans ce livre reflètent l'avis et les connaissances de l'auteur au moment de sa sortie. Elles ne doivent pas être utilisées en pratique sans avoir fait préalablement référence aux dernières recommandations spécifiques qui vous concernent.

En aucun cas les éditions John Libbey Eurotext ne seront tenues responsables des coûts ou des dommages résultant directement ou indirectement d'une erreur ou d'une mauvaise interprétation des informations contenues dans ce livre.

## **Éditions John Libbey Eurotext**

30, rue Berthollet  
94110 Arcueil  
contact@jle.com  
<http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext Limited  
42-46 High Street  
Esher KT109QY  
United Kingdom

© John Libbey Eurotext, Paris, 2020. Tous droits réservés.

ISBN : 978-2-7420-1650-1

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC), 20, rue des Grands Augustins, 75006 Paris.

## PRÉFACE

---

L'hématologie est une discipline mixte, biologique et clinique, qui a pour but l'étude des maladies du sang qu'elles soient bénignes ou malignes. Le diagnostic de ces hémopathies repose sur une bonne connaissance de la physiologie du tissu hématopoïétique permettant la compréhension de la physiopathologie.

L'hémogramme, examen biologique le plus souvent prescrit en France, est au centre du diagnostic et du suivi de nombreuses hémopathies. Cet ouvrage est donc logiquement consacré à l'interprétation de cet examen clé.

Tout d'abord, sont abordées les différentes anomalies pouvant être observées sur l'hémogramme. La démarche diagnostique à suivre dans chaque situation est présentée de façon synthétique, très didactique et illustrée de nombreux tableaux et arbres décisionnels.

La deuxième partie de cet ouvrage est consacrée aux différentes hémopathies. Elle rappelle leur présentation clinicobiologique et les différents examens complémentaires utiles.

Enfin, la dernière partie très originale de cet ouvrage, rassemble des données qui seront fort utiles au biologiste mais également au clinicien, comme les variations attendues de l'hémogramme au décours des traitements (incluant les récentes thérapies ciblées) ou la sélection des principaux marqueurs immunophénotypiques caractérisant les différentes hémopathies ; et bien d'autres « listes utiles » qui deviendront vite indispensables au lecteur.

En tant qu'hématologue cellulaire, j'ai été particulièrement sensible aux rubriques concernant l'examen du frottis sanguin et du myélogramme présentes dans chaque item. Pour chaque situation en sont rappelées les principales anomalies à rechercher en fonction des diagnostics envisagés, leur fréquence et leur spécificité.

Cet ouvrage, dont le succès devrait être immédiat, sera une ressource précieuse pour tous les biologistes s'intéressant à l'hématologie cellulaire mais également pour les cliniciens dans leur pratique quotidienne.

**Professeur Valérie Bardet**

# SOMMAIRE

Préface .....	III
---------------	-----



## PARTIE 1 DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ■ Anomalies de la lignée érythrocytaire

Microcytose et anémie microcytaire .....	5
Macrocytose et anémie macrocytaire .....	19
Anémie normocytaire arégénérative .....	37
Anémie non microcytaire régénérative et hyperchromie .....	47
Polyglobulie .....	69

### ■ Anomalies de la lignée plaquettaire

Thrombopénie .....	83
Thrombocytose .....	115

### ■ Anomalies de la lignée leucocytaire

Neutropénie .....	127
Polynucléose neutrophile .....	147
Monocytopénie .....	155
Monocytose .....	161
Lymphopénie .....	169
Hyperlymphocytose .....	183
Éosinophilie .....	203
Basophilie .....	221
Myélémie et érythroblastémie .....	227
Bicytopénie et pancytopénie .....	233
Blastose sanguine .....	243



**PARTIE 2**  
**PRINCIPALES HÉMOPATHIES**

■ **Maladies constitutionnelles**

Alpha-thalassémies .....	259
Anémie de Blackfan-Diamond .....	261
Anémie sidéroblastique congénitale .....	262
Bêta-thalassémies .....	264
Déficit en G6PD .....	266
Drépanocytose .....	268
Elliptocytose héréditaire .....	270
Hémoglobinose C .....	272
Hémoglobinose E .....	274
Ovalocytose mélanésienne .....	276
Sphérocytose héréditaire .....	277
Stomatocytose héréditaire .....	279
Syndrome MYH9 .....	281

■ **Hémopathies myéloïdes**

Aplasie médullaire .....	285
Leucémie aiguë myéloïde .....	288
Leucémie chronique à PNN .....	295
Leucémie myéloïde chronique .....	297
Leucémie myélomonocytaire chronique .....	300
Leucémie myéloïde chronique atypique .....	303
Maladie de Vaquez .....	305
Myélofibrose primitive .....	307
SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose .....	309
Syndrome hyperéosinophilique .....	311
Syndrome myélodysplasique .....	314
Thrombocytémie essentielle .....	318

■ **Hémopathies lymphoïdes**

Leucémie aiguë lymphoblastique .....	323
Leucémie à grands lymphocytes granuleux .....	326
Leucémie à tricholeucocytes .....	328
Leucémie lymphoïde chronique .....	330
Leucémie/lymphome T de l'adulte .....	334
Leucémie prolymphocytaire B .....	336
Leucémie prolymphocytaire T .....	338
Lymphome de Burkitt .....	340

Lymphome de la zone marginale.....	342
Lymphome du manteau.....	344
Lymphome folliculaire.....	346
Lymphome T angio-immunoblastique.....	348
Maladie de Waldenström.....	350
Myélome multiple.....	353
Syndrome de Sézary.....	357

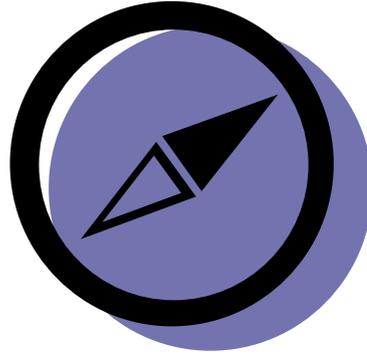
## ■ Autres

Érythroblastopénie auto-immune.....	363
Métastase de cancer solide.....	365
Microangiopathie thrombotique.....	367
Nécrose médullaire étendue.....	371
Purpura thrombopénique immunologique.....	373
Pyknocytose infantile.....	376
Syndrome d'activation macrophagique.....	377
Transformation gélatineuse de la moelle.....	379



## PARTIE 3 LISTES UTILES

Surveillance des médicaments.....	383
Pré-analytique et analytique.....	395
Anomalies morphologiques.....	403
Anomalies immunophénotypiques.....	411
Anomalies génétiques.....	421
Références.....	429
Abréviations.....	433
Remerciements.....	439



PARTIE 1

# DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

---

- Anomalies de la lignée érythrocytaire
- Anomalies de la lignée plaquettaire
- Anomalies de la lignée leucocytaire



## Anomalies de la lignée érythrocytaire

- Microcytose et anémie microcytaire
- Macrocytose et anémie macrocytaire
- Anémie normocytaire arégénérative
- Anémie non microcytaire régénérative et hyperchromie
- Polyglobulie





# Microcytose et anémie microcytaire

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- L'anémie est un état pathologique qui se traduit par l'incapacité de l'ensemble des GR à transporter une quantité suffisante d'oxygène pour répondre aux besoins de l'organisme. Elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction du sexe et de l'âge).
- La microcytose est définie par un VGM inférieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction de l'âge).
- Une anémie microcytaire peut être hypochrome ou normochrome et très rarement hyperchrome (valeurs de référence de la CCMH entre 32 et 35 g/dL).



### EXPLORATION

- Si Hb :
  - < 13 g/dL chez l'homme
  - < 12 g/dL chez la femme
  - < 10,5 g/dL en cas de grossesse (trimestres 2 et 3)
  - < 13,5 g/dL à la naissance
  - < 9 g/dL à 2 mois
  - Augmentation progressive jusqu'à la puberté
- Avec VGM :
  - < 80 fL chez l'adulte
  - < 95 fL à la naissance
  - < 70 fL entre 6 mois et 2 ans
  - Augmentation progressive jusqu'à la puberté

! **REMARQUE** : en l'absence d'hypochromie, il est possible d'estimer le taux d'hémoglobine avec l'hématocrite (Hb  $\approx$  1/3 Ht).

## ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 3 % pour l'Hb, 1,7 % pour le VGM et 0,9 % pour la CCMH.
- Nouveau-né :
  - polyglobulie néonatale (pouvant aller jusqu'à 23 g/dL) liée à l'hypoxie intra-utérine. Il s'ensuit une discrète augmentation du taux d'Hb par hémococoncentration les premiers jours, puis une diminution progressive jusqu'à atteindre le minimum à 2 mois. Le taux d'Hb réaugmente jusqu'à la puberté où il atteint les valeurs de l'adulte (avec un taux d'Hb > 0,5 à 1 g/dL chez les garçons en raison de la sécrétion accrue de testostérone) ;
  - le taux d'Hb dépend du type de prélèvement. Il est légèrement augmenté en cas de prélèvement capillaire et significativement diminué en cas de prélèvement de sang de cordon ;
  - macrocytose physiologique (pouvant aller jusqu'à 120 fL) liée notamment au fait que la membrane plasmique est plus riche en lipide. Le VGM reste élevé les 2 premières semaines, puis diminue progressivement jusqu'à atteindre son minimum vers 6 mois, et enfin réaugmente progressivement jusqu'à la puberté où il atteint les valeurs de l'adulte. Le VGM est inversement proportionnel au degré de prématurité et peut être > 130 fL dans certains cas extrêmes.
- Grossesse : anémie par hémodilution qui débute en général à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Elle est liée à une augmentation du volume plasmatique plus précoce et plus importante que l'augmentation du volume globulaire. Cette anémie est d'autant plus marquée que le poids et le nombre de fœtus sont importants.
- Populations africaines : taux moyen d'Hb inférieur de 0,8 à 1 g/dL comparé aux populations caucasiennes.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses anémies sont des artéfacts fréquents et sont liées à un problème pré-analytique dans la majorité des cas.

Causes	Conduite à tenir
Prélèvement coagulé (ex. : prélèvement difficile)	• Faire un nouveau prélèvement
Prélèvement dilué (ex. : patient perfusé)	• Faire un nouveau prélèvement

ⓘ **REMARQUE** : si un gaz du sang a été réalisé conjointement à l'hémogramme, on pourra comparer les valeurs d'Hb en cas de doute sur une fausse anémie.

- Les fausses microcytoses sont exceptionnelles. Le VGM est un paramètre très stable dans le temps. Une variation > 6 fL en moins de 8 jours (détermination sur le même automate) doit faire rechercher une erreur d'identification du tube et une interférence analytique.

Causes	Conduite à tenir
Hypo-osmolarité plasmatique liée à une hyponatrémie (ex. : syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH)	• Nouveau prélèvement après correction de la cause de l'hypo-osmolarité plasmatique



**Microcytose ou anémie microcytaire**

Bilan martial (*ferritine ± CST, RsTF*)  
Bilan inflammatoire (*CRP ± haptoglobine*)  
Populations (*caucasiennes ou autres*)

Bilan étiologique perturbé

Bilan étiologique normal  
ou en 1<sup>re</sup> intention si  
populations non caucasiennes

Ferritine ↓  
CST ↓

Ferritine ↑  
CST ↓  
CRP ↑

Ferritine ↑  
CST ↑

Électrophorèse  
de l'Hb

RsTF ↑

RsTF N

Normal

Anormal

Myélogramme

Carence  
martiale

Mixte

Inflammation  
chronique

AS congénitale  
ou acquise

Hémoglobinopathies  
(*thalassémies,  
hémoglobinose C ou E*)

Plombémie  
Clone HPN

- Saturnisme
- HPN

## ➔ Algorithme décisionnel

### Chez l'adulte

- La carence martiale est la première cause d'anémie microcytaire. Dans la majorité des cas, elle est liée à un saignement chronique. Elle est trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, avec une incidence estimée à 2-3 % de la population générale. Cela est lié aux menstruations (perte excessive de fer), aux grossesses (besoins augmentés) et aux restrictions alimentaires plus fréquentes (défaut d'apport).
- Les hémoglobinopathies sont une cause classique de microcytose pour les populations non caucasiennes.

### En pédiatrie

- La carence martiale est également l'étiologie la plus fréquente. Dans la majorité des cas, elle est liée à une carence d'apport. L'intolérance aux protéines de lait de vache et les diarrhées répétées sont également des causes fréquentes.
- Les anémies inflammatoires sont rares (arthrite chronique juvénile, lupus, maladie de Crohn, neuroblastome, maladie de Hodgkin, etc.). Les infections ORL banales ne sont jamais responsables de ce tableau.
- Les intoxications au plomb sont exceptionnelles dans les pays développés et concernent surtout les enfants vivants dans un logement ancien et insalubre. Le saturnisme est plus fréquent en Afrique subsaharienne, Chine, Inde, Pakistan, Moyen-Orient, Amérique du Sud et certains pays d'Europe de l'Est.

### En gériatrie

- L'anémie est l'anomalie de l'hémogramme la plus fréquente. Sa fréquence augmente significativement avec l'âge ; elle est d'environ 5 % à 65 ans, 15 % à 80 ans et 30 % à 90 ans.
- L'anémie du sujet âgé ne doit pas être attribuée à un âge avancé et doit toujours faire rechercher une cause pathologique. Après la ménopause, l'incidence des anémies par carence martiale s'équilibre entre les hommes et les femmes et reste une cause majeure d'anémie microcytaire.
- Les anémies du sujet âgé sont multifactorielles dans plus de la moitié des cas. La fréquence des syndromes inflammatoires chroniques, des carences en folate et de l'IRC augmente conjointement avec l'avancée en âge.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à l'anémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les anémies microcytaires sont le plus souvent d'installation progressive et donc bien tolérées</li> <li>• Une pâleur et une asthénie importante sont souvent les seuls symptômes</li> </ul>
<b>Orientation vers une carence en fer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes cutanés et des phanères (peau sèche, cheveux secs et cassants, ongles fendillés, etc.)</li> <li>• Pica (envie irrésistible d'ingérer des substances non alimentaires). La relation cause-conséquence entre les deux est controversée</li> </ul>



<b>Orientation vers une inflammation chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes généraux possibles dans les inflammations aiguës (fièvre, asthénie, trouble du sommeil) et chroniques (asthénie intense et cachexie dans les formes extrêmes)</li> <li>• Présence ou absence de point d'appel</li> </ul>
<b>Orientation vers un saturnisme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs (douleurs abdominales, constipation)</li> <li>• Troubles neurologiques (troubles du comportement, céphalées, paralysie antibrachiale)</li> </ul>
<b>Orientation vers une AS congénitale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes de surcharge en fer (hyperpigmentation cutanée, atteinte cardiaque et hépatique)</li> </ul>

### Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de l'anémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les anémies inflammatoires et le saturnisme sont modérés (rarement &lt; 8 g/dL)</li> <li>• Les anémies carencielles peuvent être très sévères (parfois &lt; 5 g/dL)</li> </ul>
<b>Corrélation GR et VGM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans la carence martiale et les syndromes inflammatoires chroniques, la diminution du nombre de GR et du VGM sont corrélés</li> <li>• Dans les syndromes thalassémiques, on observe une discordance entre le nombre de GR (normal ou augmenté) et le VGM (diminué)</li> </ul>
<b>IDR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Souvent augmenté dans la carence martiale</li> <li>• Souvent normal dans les hémoglobinopathies « mineures » et les inflammations chroniques</li> <li>• Double population dans l'anémie sidéroblastique congénitale</li> </ul>
<b>Réticulocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toujours bas dans la carence martiale et les inflammations chroniques</li> <li>• Bas ou discrètement augmentés dans les hémoglobinopathies « mineures » et les anémies sidéroblastiques</li> </ul>
<b><math>\frac{\% \text{ GR microcytaire}}{\% \text{ GR hypochrome}}</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• les GR thalassémiques ont tendance à être plus microcytaires alors les GR carencés en fer ont tendance à être plus hypochromiques</li> <li>• Un ratio &gt; 6,4 permet de classer correctement 91,1 % des patients microcytaires comme thalassémique (<math>\alpha</math>-thalassémie, <math>\beta</math>-thalassémie ou hémoglobinose E)<sup>2</sup></li> <li>• Les syndromes inflammatoires chroniques ont un profil similaire aux carences martiales</li> <li>• L'association « thalassémie + carence martiale » donne un profil de carence martiale</li> <li>• Les performances de ce test sont variables en fonction de l'âge et de l'origine géographique</li> </ul>
<b>Thrombocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquente dans la carence martiale et les inflammations chroniques</li> <li>• Généralement absente dans les autres causes</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Hb < 7 g/dL (chez l'adulte) ou < 9 g/dL (chez l'enfant < 15 ans) avec VGM < 75 fL (après 6 ans) ou < 70 fL (entre 6 mois et 6 ans), chez un patient non connu et hors contexte hémorragique.
- IDR > 22 % non connu et hors contexte de transfusion de GR.

#### Principales anomalies à rechercher

- Hypochromie :
  - une hypochromie marquée oriente vers une carence martiale. L'intensité de l'hypochromie et le nombre de GR hypochromes sont corrélés à l'intensité de la carence martiale. Dans les cas extrêmes, la majorité des GR auront une forme d'anneau et pourront être associés à une poikilocytose modérée ;
  - elle est généralement discrète ou absente des inflammations chroniques et des hémoglobinopathies (excepté pour les formes sévères de thalassémies) ;
  - une double population (hypochrome + normochrome) est possible en cas de carence martiale en cours d'installation ou de correction et dans l'anémie sidéroblastique congénitale.
- Cellules cibles :
  - faible quantité (< 10 %) dans la carence martiale, les syndromes inflammatoires chroniques et l'hémoglobinose C à l'état hétérozygote ;
  - nombreuses (> 10 %) dans la majorité des autres hémoglobinopathies. Elles s'intègrent dans une aniso-poikilocytose sévère dans les thalassémies majeures.
- Ponctuations basophiles :
  - absence dans la carence martiale ;
  - présence dans certaines hémoglobinopathies (≈ réticulocytes) et dans les anémies sidéroblastiques acquises secondaires.

### ➔ Bilan martial

#### Prescription rapide (adapté de la HAS, 2011<sup>4</sup>)

- Population générale :
  - ferritine sérique en première intention ;
  - coefficient de saturation à la transferrine + CRP en cas de forte suspicion clinique de carence martiale avec ferritine normale ou augmentée.
- Grossesse et enfants < 5 ans :
  - pas de dosage en première intention (car la carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie pour ces 2 groupes) ;
  - dosage de la ferritine sérique en cas d'échec de la supplémentation en fer + recherche d'une malabsorption, de saignements chroniques et d'une autre étiologie pour l'anémie.



- Autres situations (cancers, MICI, pathologies hépatiques, IRC, etc.) :
  - généralement, on utilise la ferritine sérique + un marqueur de la disponibilité en fer pour l'érythropoïèse (coefficient de saturation à la transferrine ou % de GR hypochromes) + un marqueur d'inflammation (ex. : CRP) ;
  - en cas de syndrome inflammatoire, utilisation du récepteur soluble à la transferrine (en l'absence d'hyperhémolyse) ou du pourcentage de GR hypochromes (en cas d'hyperhémolyse associée) ;
  - en cas d'IRC, traitée ou non par ASE, utilisation de la ferritine + CST ou % de GR hypochromes ou concentration en Hb des réticulocytes.

## Interprétation du bilan

- Vue d'ensemble.

	Carence en fer	Inflammation	Mixte
Fer	↓	↓	↓
Ferritine	↓	↑	N ou ↓
Transferrine	↑ puis ↓	↓	variable
CsTF	↓	N ou ↓	↓
RsTF	↑	N	↑
RsTF/log ferritine	↑	↓	N ou ↑
Hepcidine	↓	↑	N ou ↓
% GR hypochromes CHb RET	↑ ↓	N N	N ou ↑ ↓

- Dosage de la ferritine.

Valeurs seuils proposées par le rapport WHO/UNICEF/UNU en 2001 <sup>3</sup>		
Carence martiale	Âge < 5 ans	< 12 µg/L
	Âge > 5 ans	< 15 µg/L
Carence martiale en présence d'une infection	Âge < 5 ans	< 30 µg/L
	Âge > 5 ans	/

❗ **REMARQUE** : la diminution de la ferritine sérique est 100 % spécifique de la carence martiale. Une carence martiale est très peu probable pour une ferritine sérique > 40 µg/L dans la population générale et > 70 µg/L en contexte inflammatoire ou hépatique. En cas d'IRC, on parle de carence martiale vraie si ferritine sérique < 100 µg/L, de carence martiale fonctionnelle si ferritine sérique > 100 µg/L avec un marqueur de disponibilité du fer pathologique et d'absence de carence martiale si ferritine > 100 µg/L avec un marqueur de disponibilité du fer normal. Le taux cible des patients hémodialysés est plus élevé avec un objectif à 200 µg/L.

- Dosage de la transferrine et coefficient de saturation de la transferrine.

	Transferrine	Coefficient de saturation de la transferrine
Valeurs de référence chez l'adulte	• Entre 1,6 et 3,2 g/L	• Entre 20 et 40 %
Diminution	• Surcharge en fer • Inflammation • IHC, dénutrition	• Carence en fer • Grossesse, contraception
Augmentation	• Carence en fer • Inflammation	• Surcharge en fer

❗ **REMARQUE** : en contexte inflammatoire, un CST très bas (typiquement < 10 %) oriente vers une carence martiale associée. En cas d'IRC, un stock suffisant en fer est défini par un CST > 20 % dans la majorité des recommandations.

- Dosage du récepteur soluble de la transferrine : ce marqueur est indépendant du contexte inflammatoire du patient (utile en cas de syndrome inflammatoire ou de pathologie hépatique). Il peut être faussement augmenté en cas d'hyperhémolyse (non recommandé en cas de suspicion de thalassémies, AHA1, carence en vitamines B9/B12, etc.). En contexte inflammatoire, le RsTF est plus sensible mais moins spécifique que la ferritine sérique. L'utilisation de l'index « RsTF/log ferritine » permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de la ferritine et du RsTF utilisés séparément.
- Pourcentage de GR hypochromes : un taux > 6 % est en faveur d'une carence martiale (indicateur d'érythropoïèse ferriprive à long terme car les GR ont une durée de vie de 120 jours). Ce marqueur est utile dans les situations cliniques complexes, notamment la suspicion de carence martiale chez un patient présentant un syndrome inflammatoire chronique et une hémolyse. Il est intégré dans certaines recommandations en lien avec l'insuffisance rénale chronique.
- Concentration en Hb des réticulocytes : un taux < 29 pg est en faveur d'une carence martiale (indicateur d'érythropoïèse ferriprive à court terme car les réticulocytes ont une durée de vie de 1-2 jours). Ce marqueur semble surtout intéressant pour évaluer la réponse à un traitement substitutif plus précocement que la crise réticulocytaire. Il est également intégré dans certaines recommandations en lien avec l'insuffisance rénale chronique.

## Impact sur l'hémogramme

- Cinétique des anomalies : diminution des réserves (ferritine ↓), puis diminution du fer sérique avec augmentation compensatoire de la transferrine (CST ↓), puis livraison insuffisante de fer aux précurseurs érythroblastiques entraînant une augmentation de la synthèse des récepteurs membranaires à la transferrine (RsTF ↑), puis diminution de la quantité en Hb et de la taille des GR (CCMH et VGM ↓) et enfin diminution quantitative de l'érythropoïèse (Hb ↓). Le remplacement progressif des GR « sains » par les GR « carencés en fer » est responsable d'une anisocytose progressive (IDR ↑).
- Intensité des anomalies : la diminution du taux d'Hb, du nombre de GR et des indices érythrocytaires (VGM, CCMH) sont corrélés. Le taux d'Hb peut être très bas (parfois < 4 g/dL). Les réticulocytes sont toujours bas. Une thrombocytose est parfois associée, voire une thrombopénie dans les formes très sévères.



## ➔ Bilan inflammatoire

### Prescription rapide

- Cas général : dosage de la CRP en première intention.
- Suspicion de sepsis : CRP + PCT en première intention.
- Suspicion de syndrome inflammatoire chronique ou maladie inflammatoire avec CRP « normale » : dosage de la CRP + une protéine à cinétique lente (fibrinogène, haptoglobine ou orosomucoïde).
- La VS est un mauvais marqueur de l'inflammation (peu spécifique et cinétique tardive) et donc ne devrait plus être utilisée.

### Interprétation du bilan

- Vue d'ensemble.

	Aigu (< 2-3 j)	Aigu (> 2-3 j)	Chronique ou régressif
CRP	↑ ou ↑ ↑ ↑	↑ ou ↑ ↑ ↑	N ou ↑
Haptoglobine Orosomucoïde Fibrinogène	N ou ↑	↑ ou ↑ ↑ ↑	↑ ou ↑ ↑ ↑
NFS	N	Thrombocytose	Anémie normo ou microcytaire + thrombocytose
Électrophorèse des protéines sériques	↑ α1	↑ α1 et α2 ↓ albumine ± ↑ γ	↑ α1 et α2 ↓ albumine ± ↑ γ
VS	N	↑ ou ↑ ↑ ↑	↑ ou ↑ ↑ ↑

**REMARQUE :** certaines maladies inflammatoires ont une CRP normale ou subnormale en phase d'état (lupus systémique, syndrome de Sjögren primitif, sclérodermie). Le fibrinogène et les plaquettes peuvent être diminués en cas de CIVD. L'accélération de la VS est peu spécifique de l'inflammation (augmente également en cas d'anémie, d'hypergammaglobulinémie, de grossesse, etc.). L'haptoglobine et l'orosomucoïde sont corrélées (hpto = 1,3 × oroso). En cas de discordance, il faut rechercher en priorité une hémolyse (↓ l'haptoglobine) et une insuffisance rénale (↑ l'orosomucoïde).

- Utilité de la PCT : c'est un marqueur spécifique d'infection bactérienne qui a une cinétique rapide (détectable dès 3 h et pic entre 6 et 12 h). Le seuil de positivité est situé entre 0,2 et 0,5 ng/mL ; il y a un risque élevé de sepsis sévère ou de choc septique pour une valeur > 2 ng/mL. Il existe des faux négatifs (infection précoce ou localisée, antibiothérapie efficace) et des faux positifs (nouveau-nés < 48 h, premiers jours des polytraumatisés et des grands brûlés).

- Inflammation chronique et amylose AA : liées à l'augmentation persistante de la protéine sérique amyloïde A (SAA). La découverte d'une protéinurie glomérulaire chez un patient ayant un syndrome inflammatoire chronique doit faire rechercher une amylose AA. La majorité des cas est liée à un rhumatisme inflammatoire (60 %) ou un sepsis chronique (15 %).

## Impact sur l'hémogramme

- Cinétique des anomalies : l'anémie arégénérative apparaît après quelques semaines d'évolution et se stabilise généralement après 1 à 2 mois. Son intensité est corrélée à la sévérité du syndrome inflammatoire. On observe une diminution progressive de la CCMH puis du VGM ; ainsi il n'est pas rare d'observer une anémie normocytaire hypochrome au cours de l'évolution.
- Intensité des anomalies : le taux d'Hb est rarement < 8 g/L et le VGM est rarement < 70 fL. L'hypochromie est présente dans plus de 50 % des cas mais reste le plus souvent modérée. Une thrombocytose et/ou une polynucléose neutrophile sont souvent associées.

## ➔ Électrophorèse de l'Hb

### Prescription rapide

- Cas général : en deuxième intention en cas de microcytose avec bilans martial et inflammatoire normaux. Dépistage du conjoint si femme en âge de procréer.
- Population à risque (Afrique noire, Maghreb, Asie) : dépistage systématique pendant la grossesse. En première intention, avec le bilan martial et inflammatoire, devant une microcytose.
- Cas difficiles : biologie moléculaire.

### Interprétation du bilan (adapté du DHOS PHE, 2010<sup>5</sup>)

- Présence d'une fraction anormale de l'Hb.

Variants	Interprétations
HbC < 35 %	• Variant HbC à l'état hétérozygote avec une probable $\alpha$ -thalassémie associée
HbC entre 35 et 40 %	• Variant HbC à l'état hétérozygote
HbC entre 40 et 80 %	• Hétérozygotie composite C/ $\beta$ -thal* HbC $\approx$ 45 % + HbF + HbA • Hétérozygotie composite S/C HbC $\approx$ 45 % + HbS $\approx$ 50 % + HbF
HbC > 90 %	• Variant HbC à l'état homozygote HbC > 90 % + HbF • Hétérozygotie composite C/ $\beta$ -thal HbC > 90 % + HbF
HbE < 25 %	• Variant HbE à l'état hétérozygote avec une probable $\alpha$ -thalassémie associée
HbE entre 25 et 30 %	• Variant HbE à l'état hétérozygote





Variants	Interprétations
HbE entre 30 et 60 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hétérozygotie composite E/β-thal+ HbE ≈ 50 % + HbF + HbA</li> <li>• Hétérozygotie composite E/β-thal0 HbE ≈ 60 % + HbF</li> <li>• Hétérozygotie composite S/E HbE ≈ 30 % + HbS ≈ 60 % ± HbF</li> </ul>
HbE > 85 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbE à l'état homozygote</li> </ul>
HbH entre 5 et 30 % ± HbCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobinose H délétionnelle HbH (5 à 30 %) ± diminution de l'HbA2 ± discrète augmentation de l'HbF</li> <li>• Hémoglobinose H non délétionnelle de type « CS » Idem + variant <i>constant spring</i> en petite quantité</li> </ul>

## ■ Augmentation de l'HbA2.

Pathologies	Interprétations
β-thalassémies mineures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation franche de l'HbA2 ± discrète ↑ de l'HbF (&lt; 5 %)</li> </ul>
β-thalassémies intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation franche de l'HbF + HbA2 N ou ↑</li> <li>• Persistance d'HbA dans la majorité des cas</li> </ul>
β-thalassémies majeures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbF majoritaire + HbA2 N ou ↑</li> <li>• Absence d'HbA dans la majorité des cas</li> </ul>

## ■ Absence de fraction anormale de l'Hb ou d'augmentation de l'HbA2 :

- absence d'hémoglobinopathie (profil normal) ;
- alpha-thalassémie silencieuse ou mineure (profil normal ou diminution isolée de l'HbA2) ;
- delta-bêta-thalassémie hétérozygote (diminution de l'HbA2 + HbF entre 5 et 15 %) ;
- autres cas exceptionnels.

**REMARQUE :** les interprétations sont valables pour les patients > 2 ans. L'HbA2 peut être faussement diminuée en cas de carence martiale et faussement augmentée en cas de trithérapie VIH, dysthyroïdie et carence en vitamines B9/B12. La présence d'un très faible taux d'HbC ou d'HbE est compatible avec une transfusion chez un patient porteur de cette anomalie à l'état hétérozygote ou un patient sain transfusé avec le sang d'un donneur porteur de cette anomalie à l'état hétérozygote. La présence d'un variant non identifié nécessite un avis spécialisé.

## Impact sur l'hémogramme

- Alpha-thalassémie silencieuse, HbC et HbE hétérozygote : hémogramme normal ou microcytose isolée.
- HbE homozygote, α ou β-thalassémie mineure, δ-β-thalassémie hétérozygote : présentation variable allant de la pseudo-polyglobulie microcytaire à la discrète anémie microcytaire.

La CCMH est normale ou discrètement diminuée (> 30 g/dL). Les réticulocytes sont normaux ou discrètement augmentés.

- HbC homozygote, hémoglobinose H ou  $\beta$ -thalassémie intermédiaire : on observe une anémie hémolytique microcytaire chronique (taux d'Hb de base souvent entre 7 et 11 g/dL) avec un taux de réticulocytes souvent plus bas que le degré de l'anémie. Les GR sont hyperchromiques pour le premier et hypochromiques pour les 2 derniers.
- Bêta-thalassémie majeure : on observe une anémie hémolytique microcytaire hypochrome chronique (taux d'Hb de base < 7 g/dL) avec un taux de réticulocytes souvent plus bas que le degré de l'anémie.

## ➔ Plombémie

### Prescription rapide

- Chez l'enfant < 6 ans et la femme enceinte : la plombémie est à prescrire au moindre doute (notamment en cas de « suspicion de carence martiale » ne se normalisant pas avec un traitement adéquat). À noter que l'intoxication est d'autant plus grave que l'enfant est jeune.
- Chez l'adulte : le suivi de la plombémie est indiqué pour les professions à risque.

### Interprétation de la plombémie (adapté du HCSP PB, 2017<sup>6</sup>)

- Chez l'enfant < 6 ans.

Taux	Interprétations	Anomalies de l'Hb
< 50 µg/L	• Absence de saturnisme	Absentes
Entre les 2	• Saturnisme avéré • Déclaration obligatoire • Prise en charge spécialisée	Négligeables
> 450 µg/L	• Saturnisme grave • Déclaration obligatoire • Prise en charge spécialisée et urgente	Possibles

**! REMARQUE** : une plombémie normale n'exclut pas une contamination importante dans le passé. Après avoir trouvé et supprimé la source de la contamination, la plombémie chute en 3 mois.

- Chez la femme enceinte : le plomb est fœtotoxique. Une plombémie > 50 µg/L nécessite une prise en charge spécialisée. La grossesse est considérée à haut risque en cas de plombémie > 250 µg/L et sera suivie comme telle jusqu'à son terme.

### Impact sur l'hémogramme

- La diminution de l'Hb débute pour une plombémie > 450 µg/L et l'anémie est visible pour des taux > 700-800 µg/L. Elle concerne essentiellement les formes cliniquement symptomatiques (troubles digestifs et/ou neurologiques) ou associées à une carence martiale.



- Principalement liée à une inhibition de la synthèse de l'hème, une hyperhémolyse et une inhibition du transport du fer.
- L'anémie est en général modérée. Elle sera souvent normocytaire et normochrome chez l'adulte (perturbation du métabolisme du fer négligeable) alors qu'elle sera plutôt microcytaire et hypochrome chez l'enfant (perturbation du métabolisme du fer significatif). Un excès d'hématies ponctuées est classique sur le frottis sanguin.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Exceptionnelle en cas d'anémie microcytaire.
- Elles concernent les anémies ayant un bilan étiologique négatif (bilan martial et inflammatoire normal, électrophorèse de l'Hb normale, plombémie normale) et sont utiles au diagnostic d'anémie sidéroblastique congénitale.

### Interprétation du bilan

- Présence de sidéroblastes en couronne :
  - on peut observer un excès de sidéroblastes en couronne à la coloration de Perls dans l'anémie sidéroblastique congénitale et l'alcoolisme chronique. Avec la coloration MGG, on observera des érythroblastes ayant un cytoplasme très feuilleté et contenant des ponctuations basophiles ;
  - dans l'alcoolisme chronique, l'anémie sidéroblastique est souvent associée à d'autres anomalies morphologiques. On observe souvent un excès d'histiocytes, de macrophages et de plasmocytes. Des anomalies morphologiques évocatrices de carence en vitamine B9 ainsi que des proérythroblastes vacuolés sont également souvent retrouvés.
- Autres anomalies non spécifiques :
  - dans la carence martiale et l'inflammation, les érythroblastes les plus matures ont un cytoplasme feuilleté avec contour cytoplasmique effrité. Le taux d'érythroblastes est souvent légèrement augmenté pour le premier (aux alentours de 30-40 %) et dans la limite inférieure de la normale pour le second (aux alentours de 10 %). La coloration de Perls montre des macrophages riches en fer dans les anémies inflammatoires et sans fer dans les carences martiales ;
  - dans les hémoglobinopathies qui régénèrent, la moelle sera érythroblastique et on observe souvent une dysérythropoïèse non spécifique.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les anémies microcytaires nécessitent rarement une prise en charge urgente.
- Les anémies inflammatoires sont le plus souvent modérées et d'installation progressive.
- Les anémies par carence martiale peuvent être très sévères mais sont d'installation progressive et donc bien tolérées cliniquement (pâleur et asthénie importante).

- Quelle que soit la cause de l'anémie sidéroblastique, l'arrêt de l'exposition au toxique (alcool en cas d'éthylisme chronique, toxique ou médicament dans les autres cas) permet un arrêt du processus pathologique en 8-14 jours.

❗ **REMARQUE** : transfusion sanguine non indiquée dans la grande majorité des cas.

---

## ➔ Carence martiale

### Rechercher la cause

- Rechercher un contexte évident :
  - apport insuffisant (dénutrition) ;
  - besoins augmentés (grossesse et allaitement).
- Si négatif, rechercher un saignement chronique :
  - l'interrogatoire recherchera notamment des manifestations hémorragiques (règles abondantes, rectorragies, melæna et épistaxis répétés) et un contexte à risque hémorragique (pose récente d'un stérilet, antécédent récent de chirurgie digestive, prise d'AINS associée à des épigastralgies et/ou un pyrosis) ;
  - explorations gynécologiques pour les femmes. Fibroscopie (avec biopsies) ± toucher rectal et coloscopie pour les hommes et les femmes en l'absence de cause gynécologique. Scanner abdominopelvien et transit du grêle à discuter au cas par cas.

### Traitement substitutif

- En première intention : supplémentation par du fer *per os*.
- Contrôle des réticulocytes à J7 :
  - en présence d'une crise réticulocytaire, continuer la substitution pendant 3 à 6 mois ;
  - en l'absence de crise réticulocytaire, rechercher un saignement occulte, une cause de malabsorption et une autre cause d'anémie associée ;
  - en cas de mauvaise tolérance digestive ou de malabsorption (ex. : maladie cœliaque), administration de fer par voie IV.
- Évolution :
  - augmentation d'environ 3 à 4 g/dL d'Hb après 1 mois de traitement ;
  - normalisation de la ferritine plus tardive.



# Macrocytose et anémie macrocytaire

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- L'anémie est un état pathologique qui se traduit par une incapacité de l'ensemble des GR à transporter une quantité suffisante d'oxygène pour répondre aux besoins de l'organisme. Elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction du sexe et de l'âge).
- La macrocytose est définie par un VGM supérieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction de l'âge).
- Une anémie macrocytaire est le plus souvent normochrome (CCMH entre 32 et 35 g/dL).



### EXPLORATION

- Si hémoglobine :
  - < 13 g/dL chez l'homme
  - < 12 g/dL chez la femme
  - < 10,5 g/dL en cas de grossesse (trimestres 2 et 3)
  - < 13,5 g/dL à la naissance
  - < 9 g/dL à 2 mois
  - Augmentation progressive jusqu'à la puberté
- Avec VGM > 100 fL chez l'adulte
  - Diminution progressive jusqu'à 6 mois
  - Augmentation progressive jusqu'à la puberté

**REMARQUE** : en l'absence d'hypochromie, il est possible d'estimer le taux d'hémoglobine avec l'hématocrite (Hb  $\approx$  1/3 Ht).

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : Elle est estimée à 3 % pour l'hémoglobine, 1,7 % pour le VGM et 0,9 % pour la CCMH.

- **Nouveau-né :**
  - polyglobulie néonatale (pouvant aller jusqu'à 23 g/dL) liée à l'hypoxie intra-utérine. Il s'ensuit une discrète augmentation du taux d'Hb par hémococoncentration les premiers jours, puis une diminution progressive jusqu'à atteindre le minimum à 2 mois. Le taux d'hémoglobine réaugmente jusqu'à la puberté où il atteint les valeurs de l'adulte (avec un taux d'Hb > 0,5 à 1 g/dL chez les garçons en raison de la sécrétion accrue de testostérone) ;
  - le taux d'Hb dépend du type de prélèvement. Il est légèrement augmenté en cas de prélèvement capillaire et significativement diminué en cas de prélèvement de sang de cordon ;
  - macrocytose physiologique (pouvant aller jusqu'à 120 fL) liée notamment au fait que la membrane plasmique est plus riche en lipide. Le VGM reste élevé les 2 premières semaines, puis diminue progressivement jusqu'à atteindre son minimum vers 6 mois et, enfin, réaugmente progressivement jusqu'à la puberté où il atteint les valeurs de l'adulte. Le VGM est inversement proportionnel au degré de prématurité et peut être > 130 fL dans certains cas extrêmes.
- **Grossesse :** anémie par hémodilution qui débute en général à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Elle est liée à une augmentation du volume plasmatique plus précoce et plus importante que l'augmentation du volume globulaire. Cette anémie est d'autant plus marquée que le poids et le nombre de fœtus sont importants.
- **Populations africaines :** taux moyen d'hémoglobine inférieur de 0,8 à 1 g/dL comparé aux populations caucasiennes.
- **Consommation d'alcool :**
  - l'alcoolisme chronique « pathologique » est associé à une macrocytose dans 90 % des cas (avec ou sans anémie) ;
  - les buveurs d'alcool « occasionnels » auront une augmentation du VGM qui sera proportionnelle à leur consommation. Tant que cette consommation reste dans les limites recommandées, elle n'est pas associée à une véritable macrocytose.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses anémies sont des artéfacts fréquents et sont liées à un problème pré-analytique dans la majorité des cas.

Causes	Conduite à tenir
Prélèvement coagulé (ex. : prélèvement difficile)	• Faire un nouveau prélèvement
Prélèvement dilué (ex. : patient perfusé)	• Faire un nouveau prélèvement

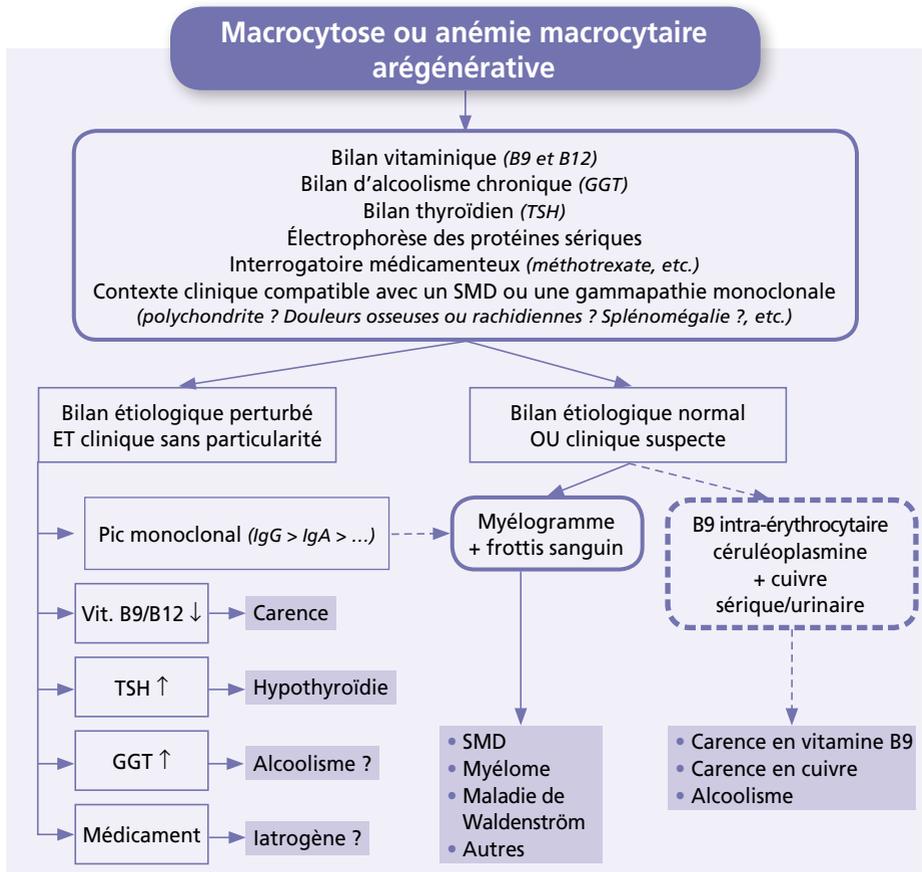
ⓘ **REMARQUE** : si un gaz du sang a été réalisé conjointement à l'hémogramme, on pourra comparer les valeurs d'Hb en cas de doute sur une fausse anémie.

- Les fausses macrocytoses sont plus rares. Le VGM est un paramètre très stable dans le temps. Une variation > 6 fL en moins de 8 jours (détermination sur le même automate) doit faire rechercher un erreur d'identification du tube et une interférence analytique.



Causes	Conduite à tenir
Prélèvement trop ancien (> 4-8 h)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faire un nouveau prélèvement</li> </ul>
Agglutinats d'hématies (essentiellement agglutinines froides)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chauffage du prélèvement de 30 minutes à plusieurs heures</li> <li>En dernier recours, prélèvement du patient au pied de l'automate avec matériel à 37 °C</li> </ul>
Hyperleucocytose majeure (hémopathie maligne avec GB > 100 G/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre de GB déduits des GR avec recalcul de l'hématocrite</li> </ul>
Hyperosmolarité plasmatique liée à une hyperglycémie ± hypernatrémie (complications du diabète, dilution dans une perfusion glucosée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nouveau prélèvement après correction de la cause de l'hyperosmolarité plasmatique</li> </ul>

### ➔ Algorithme décisionnel



## Chez l'adulte

- Une macrocytose est retrouvée chez environ 2 % des patients consultant en médecine générale.
- L'alcoolisme chronique et les médicaments sont les principales causes de macrocytose dans de nombreux pays.
- La carence en cuivre est très rare dans la population générale ; elle devra être recherchée essentiellement chez les patients ayant eu recours à une chirurgie bariatrique (incidence > 10 % dans plusieurs études) et en cas d'alimentation parentérale au long cours.

## En pédiatrie

- Les anémies macrocytaires sont rares en pédiatrie et principalement liées à une carence en acide folique d'origine alimentaire.
- Chez le nouveau-né, elles sont encore plus rares et d'origine mégaloblastique dans la quasi-totalité des cas. L'origine peut être maternelle (carence en vitamine B12 si la mère est végétarienne ou atteinte d'une maladie de Biermer), carencielle (essentiellement l'acide folique) ou congénitale (essentiellement la vitamine B12).

## En gériatrie

- L'anémie est l'anomalie de l'hémogramme la plus fréquente. Sa fréquence augmente significativement avec l'âge : elle est d'environ 5 % à 65 ans, 15 % à 80 ans et 30 % à 90 ans.
- L'anémie du sujet âgé ne doit pas être attribuée à un âge avancé et doit toujours faire rechercher une cause pathologique. Les causes les plus fréquentes sont les carences en vitamines B9/ B12 et l'hypothyroïdie.
- Les anémies du sujet âgé sont multifactorielles dans plus de la moitié des cas. La fréquence des syndromes inflammatoires chroniques, des carences en folate et de l'IRC augmente conjointement avec l'avancée en âge.
- Les hémopathies malignes représentent 10 à 15 % des causes d'anémie chez les sujets > 65 ans. Les hémopathies les plus fréquemment associées à une anémie normo ou macrocytaire sont les syndromes myélodysplasiques, le myélome multiple et la maladie de Waldenström.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

#### Signes liés à l'anémie

- Les anémies macrocytaires peuvent être d'installation progressive (ex. : carence en folates) ou subaiguës (ex. : hémopathie maligne)
- Les premières sont généralement bien tolérées et ne se manifestent que par une pâleur et une asthénie importante
- Les secondes sont souvent moins bien tolérées et pourront être associées à des symptômes plus graves ; notamment, angor, vertiges, dyspnée au moindre effort et tachycardie mal supportée





<b>Orientation vers une carence en vitamines B9/B12</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestations digestives (diarrhée, glossite, dyspepsie)</li> <li>• Manifestations neurologiques (paresthésies, ataxie, signe de Babinski, troubles du comportement)</li> <li>• Les carences en vitamine B9 pourront présenter des manifestations digestives similaires mais plus modérées et une absence de manifestation neurologique</li> </ul>
<b>Orientation vers une hypothyroïdie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome d'hypométabolisme (ralentissement physique et intellectuel, somnolence, frilosité, prise de poids, bradycardie, etc.)</li> </ul>
<b>Orientation vers une hémopathie maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG et hypertrophie des organes hématopoïétiques (notamment splénomégalie et adénopathie) → leucémie aiguë ? Maladie de Waldenström ?</li> <li>• Douleurs osseuses → myélome multiple ? LAL ?</li> <li>• Manifestations auto-immunes (notamment vascularite et polychondrite atrophiante) → SMD ?</li> </ul>

### Particularités de l'hémogramme

<b>VGM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VGM &lt; 105 fL dans l'hypothyroïdie</li> <li>• VGM pouvant être très élevé en cas de carence en vitamines B9/B12, de prise de médicaments interférant avec la synthèse de l'ADN ou de syndrome myélodysplasique</li> <li>• VGM &gt; 130 fL oriente vers une carence vitaminique dans presque 100 % des cas</li> </ul>
<b>Dégranulation des neutrophiles (Ne-SSC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une dégranulation moyenne des neutrophiles et une hétérogénéité de granulation des neutrophiles anormalement élevée orientent vers un syndrome myélodysplasique</li> <li>• Plusieurs études rapportent une bonne spécificité mais une sensibilité moyenne de ce paramètre</li> </ul>
<b>Fraction de réticulocyte immature (IRF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les syndromes myélodysplasiques et les anémies mégalo-blastiques présentent une diminution des réticulocytes associée à une augmentation de l'IRF ; cette particularité n'est pas retrouvée pour les autres causes d'anémie macrocytaire</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Hb < 7 g/dL (chez l'adulte) ou < 9 g/dL (chez l'enfant < 15 ans) avec VGM > 105 fL (chez l'adulte) ou > 95 fL (entre 2 et 15 ans) ou > 85 fL (entre 6 mois et 2 ans), chez un patient non connu et hors contexte hémorragique.

- IDR > 22 % non connu et hors contexte de transfusion de GR.

## Principales anomalies à rechercher

### ■ Hématies en rouleaux :

- la recherche d'hématies en rouleaux s'effectue au faible grossissement en partant de la zone sur-étalée vers la zone de lecture du frottis ;
- dans le contexte, leur présence fait suspecter celle d'un pic monoclonal.

### ■ Dysmyélopoïèse :

- la dysgranulopoïèse a une bonne valeur d'orientation. Un excès de PNN de taille augmentée et au noyau hypersegmenté (> 3 % avec 5 lobes ou 1 % avec 6 lobes) oriente vers une carence en vitamines B9/B12. Un excès de PNN hyposégmentés (1 ou 2 lobes) et/ou dégranulés oriente vers un syndrome myélodysplasique ;
- devant une anémie macrocytaire arégénérative, l'évaluation des anomalies des GR et des plaquettes est peu utile car en général non spécifique. Néanmoins, la présence d'un excès d'elliptocytes (> 20 %) oriente vers un SMD avec del(20q). Dans les carences en vitamines B9/B12, on retrouve des macro-ovalocytes et une poikilocytose qui est corrélée à l'intensité du déficit ; la présence d'hématies fragmentées et de quelques érythroblastes circulants est possible dans les formes sévères. Dans le cas particulier de la cirrhose éthylique, on pourra également observer des acanthocytes et des cellules cibles (en cas de forte cholestase associée), des hématies ponctuées et des corps de Pappenheimer (en cas d'anémie sidérolastique associée) et/ou un excès de stomatocytes.

### ■ Cellules anormales :

- la recherche de blastes est systématique. La présence d'une blastose sanguine oriente vers une leucémie aiguë ou un SMD avec excès de blastes (association à une dysmyélopoïèse significative pour ce dernier) ;
- la présence de lymphocytes à différenciation lymphoplasmocytaire oriente vers une maladie de Waldenström ;
- la plasmocytose sanguine est généralement absente dans le myélome ; la présence de plasmocytes circulants est un signe d'évolution de la maladie.

## ➔ Dosage des vitamines B9/B12

### Prescription rapide

- Cas général : dosage des vitamines B9 et B12 sériques en première intention. En cas de valeur ambiguë de vitamine B12 sérique, on pourra effectuer un dosage de l'homocystéine ± acide méthylmalonique. En cas de valeur ambiguë de vitamine B9 sérique, on pourra prescrire un dosage des folates intra-érythrocytaire.
- Grossesse : pas de dosage en première intention. En cas d'échec de la supplémentation en vitamine B9, dosage de l'homocystéine et recherche d'une autre cause d'anémie.
- Cas complexes (ex. : anémies multifactorielles chez un alcoolique) : traitement d'épreuve pendant 10 jours avec recherche d'une crise réticulocytaire à partir de J5.
- Patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique : ajouter le dosage de la céruléoplasmine sérique et du cuivre sérique et urinaire à la recherche d'une carence en cuivre.



## Interprétation du bilan

- Dosage de la vitamine B9 (acide folique).

Valeurs seuils proposées par l'OMS, 2012 <sup>7</sup>		
Folates sériques	Indicateur d'apport récent en folates	< 10 nmol/L
Folates intra-érythrocytaires	Indicateur des réserves en folates	< 340 nmol/L

❗ **REMARQUE** : en l'absence de carence, le taux d'acide folique sérique peut être diminué en cas de grossesse, d'éthylisme chronique ou de diminution transitoire de l'apport alimentaire en folates. En présence d'une carence, le taux d'acide folique sérique peut être normal après un repas copieux.

- Dosage de la vitamine B12.

Valeurs seuils proposées par Chatelier, 2003 <sup>8</sup>	
Carence improbable	> 221 pmol/L (spécificité de 95 à 99 %)
Carence probable	< 148 pmol/L (spécificité de 95 à 99 %)

❗ **REMARQUE** : en l'absence de carence, le taux de vitamine B12 peut être diminué en cas de grossesse, de carence en vitamine B9 ou surconsommation de vitamine C. Le taux de vitamine B12 peut être augmenté dans certaines hémopathies malignes (ex. : LMC).

- Interprétation du dosage de l'homocystéine : c'est un examen spécialisé qui n'est pas réalisé dans tous les centres. On observe une augmentation de l'homocystéine en cas de carence en vitamine B9 (Se > 90 %) et B12 (Se > 95 %). En l'absence de carence en vitamines B9/B12, le taux d'homocystéine peut être augmenté en cas d'insuffisance rénale et de carence en vitamine B6.
- Recherche d'un déficit en cuivre : la céruléoplasmine sérique, le cuivre sérique et le cuivre urinaire sont inférieurs aux valeurs de référence. L'interprétation de ces examens est délicate en cas de syndrome inflammatoire car la céruléoplasmine est une protéine de l'inflammation.

## Impact sur l'hémogramme

- La probabilité d'une carence vitaminique est de 50 % si le VGM est entre 115 et 130 fL et proche de 100 % si le VGM est > 130 fL.
- Le tableau va d'une discrète macrocytose isolée jusqu'à une pancytopénie macrocytaire arégénérative. Le taux d'Hb peut être très bas (parfois < 4 g/dL).
- Une carence en vitamines B9/B12 peut être normocytaire si elle est associée à une carence martiale ou une thalassémie.

## ➔ Bilan endocrinologique

### Prescription rapide

- Première intention : dosage de la TSH.
- En cas de TSH < 4 mUI/L : le diagnostic d'hypothyroïdie est écarté dans la majorité des cas (ou avis spécialisé).
- En cas de TSH > 4 mUI/L : contrôler le taux de TSH et doser la T4L 1 mois plus tard. En cas de macrocytose, il est indispensable de doser les Ac anti-TPO (confirmation du caractère auto-immun) et la vitamine B12 afin de dépister une maladie de Biermer associée (= polyendocrinopathie auto-immune).

### Interprétation du bilan

Taux	Interprétations	Anomalies biologiques
TSH < 4 mUI/L	Absence d'hypothyroïdie	/
TSH < 10 mUI/L et T4L N	Hypothyroïdie frustrée	Anomalies négligeables
TSH > 10 mUI/L et T4L N		
TSH > 4 mUI/L et T4L N ↓	Hypothyroïdie avérée	Anomalies possibles (notamment anémie et perturbation du métabolisme lipidique)

**REMARQUE** : l'hypothyroïdie est plus fréquente chez les sujets > 60 ans, ayant des antécédents thyroïdiens et en cas de prise de certains traitements (notamment amiodarone, lithium et interféron).

### Impact sur l'hémogramme

- Les anémies sont aussi fréquentes dans les hypothyroïdies frustrées que dans les formes avérées, avec une prévalence évaluée à 40 %.
- L'anémie est normocytaire dans la majorité des cas ; les hormones thyroïdiennes semblent avoir une influence sur le VGM expliquant ainsi que certaines hypothyroïdies soient associées à des anémies macrocytaires sans carence en vitamines B9 et/ou B12. Néanmoins, la présence d'une macrocytose doit faire rechercher une maladie de Biermer qui est associée dans environ 10 % des cas d'hypothyroïdies auto-immunes.
- L'anémie est beaucoup plus rare en cas d'hyperthyroïdie ; elle semble être liée à une perturbation du métabolisme du fer et pourra donc être normocytaire ou microcytaire.



## ➔ Électrophorèse des protéines sériques

### Prescription rapide

- Première intention : EPS.
- En cas de pic à l'EPS, réalisation d'un immunophénotypage ou d'une immunofixation pour confirmer le caractère monoclonal.

### Interprétation de l'EPS

- Éliminer un faux pic : les IgG migrent toujours dans la zone  $\gamma$ . Les IgM et IgA peuvent migrer dans la zone  $\beta$  ou  $\gamma$ , et très rarement en  $\alpha 2$ .
- Quantification : elle se fera directement sur l'EPS (et non par le dosage des Ig).
- Confirmer le caractère monoclonal : réalisation d'un immunotypage ou d'une immunofixation afin de définir la chaîne lourde (G, M, A, etc.) et légère ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ).
- Évaluer le retentissement sur les autres Ig : dosage pondéral des IgG, IgM et IgA afin de mettre en évidence une hypogammaglobulinémie associée.

Étiologies des variations de chaque fraction protéique		
Zone $\alpha 2$	Syndrome inflammatoire	↑ des $\alpha 1$ et 2 ± ↓ de l'albumine et ↑ de $\gamma$
	Tube sec mal coagulé	↑ des $\alpha 2$ (= fibrinogène)
	Syndrome néphrotique	↑↑ d' $\alpha 2$ ↓↓ de l'albumine ± ↓ de $\gamma$
	Phénotype HTZ de l'hapto	Dédoublement d' $\alpha 2$
Zone $\beta 1$	Carence martiale	↑ $\beta 1$ (= transferrine)
	Prélèvement hémolysé	Dédoublement $\alpha 2$ (= complexe Hb – hapto) ↑ de $\beta 1$ (= Hb libre)
Zone $\beta 2$	Cholestase Inflammation	↑ de $\beta 2$ (= C3)
	Produit de contraste	↑ de $\beta 2$
	Cirrhose	Bloc $\beta$ - $\gamma$
Zone $\gamma$	Infection Inflammation Auto-immunité	↑ polyclonale ou oligoclonale de $\gamma$

## Conduite à tenir devant une Ig monoclonale

- Pic monoclonal IgM et/ou suspicion clinique de LNH ou maladie de Waldenström (adénopathies superficielles, splénomégalie, hépatomégalie) :
  - faire pratiquer : immunophénotypage lymphocytaire + myélogramme + radiographie pulmonaire et échographie abdominopelvienne (ou scan TAP directement) ;
  - permet de faire le diagnostic différentiel entre une maladie de Waldenström, un LNH et un IMSI. À noter que l'Ig monoclonale peut être très élevée en cas de maladie de Waldenström et de LYM splénique. Un taux plus faible est possible dans tous les LNH à petites cellules et à grandes cellules ;
  - en cas d'IMSI, une surveillance de l'électrophorèse des protéines sériques tous les 6 mois puis tous les ans est nécessaire.
- Pic monoclonal non IgM et suspicion clinique de myélome (douleurs osseuses ou rachidiennes, insuffisance rénale, hypercalcémie) :
  - faire pratiquer : myélogramme + radiographies osseuses indispensables ;
  - permet de faire le diagnostic différentiel entre un myélome et une IMSI. Une Ig monoclonale > 30 g/dL pose le diagnostic de myélome. Un taux inférieur est à interpréter avec l'ensemble du bilan (signes CRAB) ;
  - en cas d'IMSI, une surveillance de l'électrophorèse des protéines tous les 6 mois puis tous les ans est nécessaire.
- Pic monoclonal non IgM sans point d'appel clinique :
  - la prise en charge n'est pas consensuelle. Par principe de précaution, il semble judicieux de faire myélogramme + immunophénotypage lymphocytaire + imagerie afin d'avoir un bilan de référence ;
  - un micro-pic sans conséquence sur le taux d'Ig totales et sans diminution des Ig polyclonales ne nécessite qu'une simple surveillance espacée.

## Impact sur l'hémogramme

- L'augmentation de la pression oncotique induite par une gammopathie monoclonale peut être responsable d'une hémodilution aboutissant à une anémie. Ce phénomène apparaît pour un taux d'Ig monoclonale modifiant significativement le taux de protéines plasmatiques et est plus fréquent avec l'isotype IgM.
- La présence d'une macrocytose signifie qu'une autre cause d'anémie est associée. Dans ce contexte, la suspicion d'envahissement médullaire par des cellules anormales est très forte (notamment cellules myélomateuses ou lymphomateuses).

## ➔ Bilan d'alcoolisme chronique

### Prescription rapide

- Dosage de la GGT en première intention.
- En cas de difficulté d'interprétation de la GGT, on peut utiliser la transferrine carboxydéficiente (CDT).



### Interprétation du bilan

Paramètres	Interprétations
GGT ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensible mais peu spécifique. Augmentation des GGT dans de nombreuses hépatopathies non alcooliques, le diabète, l'obésité, les dyslipidémies, l'hyperthyroïdie et la prise d'inducteurs enzymatiques (ex. : certains anticonvulsivants)</li> <li>• Diminution des GGT d'environ 50 % toutes les 2 semaines après arrêt de la consommation d'alcool</li> </ul>
CDT ↓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins sensible que la GGT mais très grande spécificité de l'imprégnation alcoolique chronique (89 à 100 %)</li> <li>• Normalisation après quelques semaines d'abstinence</li> </ul>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertriglycéridémie possible en cas d'éthylisme chronique mais également en cas d'alcoolisation aiguë</li> <li>• Hyperuricémie fréquente en cas d'éthylisme chronique</li> <li>• Cytolyse hépatique (ASAT &gt; ALAT) pour les formes avancées</li> </ul>

### Impact sur l'hémogramme

- La macrocytose apparaît pour une consommation quotidienne d'alcool > 80 g/j (ex. : 0,75 cL de vin, 1,5 L de bière, 20 cL d'alcool « fort »). Elle est retrouvée dans 90 % des cas d'éthylisme chronique (avec ou sans anémie).
- Le VGM est compris entre 100 et 110 fL dans la majorité des cas. Une valeur plus élevée doit faire rechercher une carence vitaminiqque associée (carence en vitamine B9 associée dans 35 % des cas).
- L'abstinence entraîne la normalisation du VGM après plusieurs mois.

### ➔ Interrogatoire médicamenteux

#### L'essentiel à connaître

- Rechercher l'instauration d'un nouveau médicament ou un changement de dose dans les 3 mois précédents. Certains *case-reports* rapportent l'apparition d'une macrocytose liée aux médicaments parfois plusieurs mois ou années après le début du traitement et sans facteur favorisat évident.
- Se manifeste le plus souvent par une macrocytose isolée. Une anémie voire une pancytopenie sont possibles dans les cas les plus sévères.
- Les complications neurologiques peuvent précéder l'atteinte hématologique pour les médicaments interférant avec la vitamine B12. Les manifestations neurologiques les plus fréquentes dans cette situation sont les paresthésies, l'ataxie et le signe de Babinski.

## Liste non exhaustive

Mécanismes	Médicaments
<b>Interférence avec la synthèse de l'ADN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticancéreux (hydroxyurée, cytosine arabinoside, thioguanine, mercaptopurine, fludarabine, cladribine, pentostatine, gemcitabine, capécitabine, fluorouracil)</li> <li>• Immunomodulateurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, léflunomide, tériflunomide)</li> <li>• Antirétroviraux (zidovudine, stavudine, lamivudine)</li> <li>• Autres (allopurinol)</li> </ul>
<b>Antifolique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticancéreux (méthotrexate, pémétréxed, raltitrexed)</li> <li>• Anti-infectieux (triméthoprimé, pyriméthamine, proguanil)</li> </ul>
<b>↑ Absorption vitamine B12</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiacides (IPP, anti-H2)</li> <li>• Autres (metformine, colchicine, néomycine)</li> </ul>
<b>↓ Absorption vitamine B9</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-épileptiques (phénytoïne, phénobarbital)</li> <li>• Anti-infectieux (aminopénicilline, érythromycine, tétracycline, chloramphénicol, quinine, chloroquine, primaquine, artéméther luméfanztrine)</li> <li>• Autres (contraceptifs œstroprogestatifs)</li> </ul>

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (ex. : douleurs osseuses ou rachidiennes non calmées par le repos ou un traitement antalgique).
- Découverte d'un pic monoclonal à l'EPS (hors patients très âgés avec pic non quantifiable sans diminution des Ig polyclonales qui nécessitent une simple surveillance).
- Présence de cellules anormales et/ou dysplasie myéloïde compatible avec un syndrome myélo-dysplasique sur le frottis sanguin.
- Bilan étiologique de la macrocytose-anémie macrocytaire négatif.

### Principales anomalies à rechercher

- Rechercher des cellules anormales :
  - un excès de cellules lymphoïdes (petits lymphocytes matures + lymphoplasmocytes + plasmocytes) oriente vers une maladie de Waldenström ;
  - un excès de blastes > 20 % signe une leucémie aiguë et un excès < 20 % oriente vers un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes ;
  - un excès de plasmocytes > 10 % oriente vers un myélome mais est également possible dans d'autres situations (ex. : lymphome T angio-immunoblastique). Dans le myélome, les plasmocytes présentent souvent des signes de dystrophie spécifique de la malignité.



- Évaluer la dysmyélopoïèse :
  - dans les carences en vitamines B9/B12, on observe une moelle de richesse augmentée avec hyperplasie de la lignée érythroblastique associée à une dysérythropoïèse (asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, corps de Jolly, irrégularités nucléaires, multinucléarité, excès de mitoses), une dysgranulopoïèse (métamyélocytes géants avec noyau « rubané », PNN de taille augmentée et hypersegmentés) et une dysmégacaryopoïèse (noyau hyperlobé). Dans les formes modérées, l'asynchronisme de maturation n'est visible que dans les érythroblastes les plus matures ;
  - il n'existe pas de dystrophie spécifique des syndromes myélodysplasiques. Les signes de dysplasie ayant le plus fort pouvoir diagnostic sont la présence de sidéroblastes en couronne, la dysgranulopoïèse associée à la del17p (PNN hyposegmentés avec une chromatine hypercondensée et un cytoplasme dégranulé et vacuolé) et la présence de micro-mégacaryocytes.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Évaluer la gravité d'une anémie

- Signes de gravité : dyspnée au moindre effort, tachycardie mal supportée, angor, vertiges, etc.
- Rapidité d'installation : signes de choc (hypotension et tachycardie, voire choc hémodynamique).
- Décompensation d'une pathologie préexistante : angor, insuffisance cardiaque congestive, claudication intermittente, insuffisance respiratoire, etc.

**! REMARQUE :** transfusion sanguine nécessaire si présence d'un de ces symptômes.

### ➔ Transfusion de concentrés érythrocytaires

#### Quel bilan prétransfusionnel ?

- Dans tous les cas : groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1 (2 déterminations indépendantes sont nécessaires).
- Selon le contexte : recherche de RAI (si antécédents de transfusion, de grossesse ou de greffe dans les 6 mois précédents), phénotype étendu (pathologies nécessitant des transfusions itératives de CE), épreuve directe de compatibilité (si RAI prétransfusionnelle positive ou syndrome drépanocytaire majeur) ou test direct à l'antiglobuline (si suspicion d'incompatibilité transfusionnelle ou MHNN).

#### Quel suivi en cas de dépendance transfusionnelle ?

- Dosage de la ferritine afin de dépister au plus tôt une hémochromatose post-transfusionnelle.
- Un traitement chélateur de fer est généralement débuté lorsque la ferritinémie est supérieure à 1 000 µg/L (soit environ 10 à 20 CE).

## Quel concentré érythrocytaire utiliser ?

Types	Indications
<b>Compatible ABO et RH1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anémie nécessitant une transfusion de CE</li> <li>Intervention chirurgicale à risque hémorragique intermédiaire ou élevé (en pratique, lors d'un choc hémorragique, la disponibilité des CE prévaut sur la compatibilité Rh)</li> </ul>
<b>Phénotypé RH-KEL1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patient ayant développé un ou des allo-Ac contre l'un des Ag suivants : RH2, RH3, RH4, RH5 ou KEL1</li> <li>Femmes (de la naissance jusqu'à la ménopause)</li> <li>Pathologies nécessitant des transfusions itératives de CE (ex. : SMD, etc.)</li> </ul>
<b>Compatibilisé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patient ayant développé un ou des allo-Ac contre l'un des Ag érythrocytaires autre que RH et KEL1</li> <li>Syndrome drépanocytaire majeur</li> </ul>
<b>Irradié</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grefe de CSH (3 mois après une autogreffe sans irradiation corporelle totale ou 1 an après une autogreffe avec irradiation corporelle totale ou une allogreffe)</li> <li>Certains déficits immunitaires congénitaux (ex. : DICS)</li> </ul>
<b>Déplasmatisé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ATCD de réactions allergiques sévères liées à une transfusion</li> </ul>

**REMARQUE** : en cas d'urgence et en l'absence de données, il est recommandé de transfuser des CE de groupe O Rh : 1 KEL : - 1 pour les hommes et les femmes ménopausées. Pour les femmes, de la naissance jusqu'à la ménopause, on utilisera des CE de groupe O Rh : - 1 KEL : - 1.

## Seuils transfusionnels (adapté de la HAS, 2014<sup>9</sup>)

■ En cas d'anémie chronique.

Contextes	Taux
Hémopathies malignes et cancers solides : <ul style="list-style-type: none"> <li>cas général</li> <li>pathologies cardiovasculaires associées ou mauvaise tolérance clinique</li> </ul>	8 g/dL 10 g/dL
Gériatrie (> 80 ans) : <ul style="list-style-type: none"> <li>cas général</li> <li>insuffisance cardiaque ou coronarienne</li> <li>mauvaise tolérance clinique</li> </ul>	7 g/dL 8 g/dL 10 g/dL



- En cas d'anémie aiguë.

Contextes	Taux
Réanimation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• cas général (y compris hémorragie digestive et patient traumatisé « hors TC »)</li> <li>• insuffisance coronarienne aiguë</li> </ul>	7 g/dL 10 g/dL
Période péri-opératoire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• cas général</li> <li>• ATCD cardiovasculaires</li> <li>• insuffisance coronarienne aiguë ou insuffisance cardiaque avérée ou <math>\beta</math>-bloquée</li> </ul>	7 g/dL 8-9 g/dL 10 g/dL

**REMARQUE :** ces seuils sont à adapter à la cinétique du saignement, le degré de correction de la volémie et à la tolérance clinique (notamment cardiaque et cérébrale).

## ➔ Utilisation des agents stimulants l'érythropoïèse

### Principales indications

- IRC : Hb < 10 g/dL associée à une asthénie gênante, une dyspnée et/ou un angor. Traitement utilisable chez les patients dialysés ou non.
- Cancérologie : Hb < 8 g/dL ou Hb < 10 g/dL associée à une asthénie gênante, une dyspnée et/ou un angor.
- SMD : Hb < 9 g/dL ou anémie symptomatique avec un taux d'EPO sérique < 500 UI/L. Permet de corriger l'anémie pendant 2 ans chez 50 % des patients.

### Utilisation

- L'objectif du traitement est une augmentation de l'Hb de 1 à 2 points par mois avec taux cible entre 10 et 12 g/dL.
- Surveillance mensuelle de la ferritine afin de dépister et corriger au plus vite une carence martiale (objectif : ferritine > 100 ng/mL).
- En cas de suspicion de résistance à l'EPO, il faut rechercher les autres causes d'anémies (carence en fer ou vitamines B9/B12, SMD, etc.).
- La chute soudaine de l'Hb associée à des réticulocytes < 20 G/L doit faire suspecter une érythroblastopénie auto-immune liée à des Ac anti-EPO (complication exceptionnelle).

## ➔ Anémies mégalo-blastiques

### Carence en vitamine B12

#### ■ Rechercher la cause :

- les causes les plus fréquentes de carences en vitamine B12 sont la maladie de Biermer et les syndromes de non-dissociation de la vitamine B12 (gastrite atrophique, IPP, infection à *Helicobacter pylori*, IPP, etc.). Plus rarement, la carence sera liée à une carence d'apport (végétarien strict) ou une MICI (ex. : maladie de Crohn) ;
- l'interrogatoire permettra de dépister les patients végétariens stricts et ceux sous IPP ou metformine au long cours ;
- la recherche des Ac antifacteur intrinsèque et anticellules pariétales gastriques est utilisée pour le diagnostic de la maladie de Biermer (avec une sensibilité de 72 % et une VPN de 92 %) ;
- la fibroscopie œsogastroduodénale permettra de confirmer une maladie de Biermer et également de mettre en évidence une gastrite atrophique ou une infection à *Helicobacter pylori*.

#### ■ Traitement substitutif :

- pour les végétariens stricts, supplémentation *per os*. Pour les autres étiologies, on utilisera préférentiellement la voie parentérale avec utilisation d'une dose de charge suivie d'une dose d'entretien ;
- la durée du traitement dépendra de l'étiologie ;
- contrôle des réticulocytes à J7 afin d'objectiver la crise réticulocytaire ;
- on observe généralement une correction de l'hémoglobine et du VGM après 2 mois de traitement.

### Carence en vitamine B9

#### ■ Rechercher la cause :

- les causes les plus fréquentes de carences en vitamine B9 sont les carences d'apport (quantité insuffisante ou cuisson trop importante des viandes et des légumes verts, alcoolisme chronique) et les besoins augmentés (grossesse et hémolyse chronique). Les carences en vitamine B9 peuvent également être liées à une malabsorption (ex. : maladie cœliaque) et à certains traitements au long cours (ex. : méthotrexate) ;
- l'interrogatoire permettra de dépister la majorité des causes ;
- la recherche des Ac anti-endomysium et antitransglutaminase est utilisée pour le diagnostic de la maladie de cœliaque. En cas de positivité, confirmation du diagnostic avec une biopsie de l'intestin grêle.

#### ■ Traitement substitutif :

- prise d'acide folique *per os* pendant 2 à 3 mois ;
- contrôle des réticulocytes à J7 afin d'objectiver la crise réticulocytaire ;
- on observe généralement une correction de l'hémoglobine et du VGM après 2 mois de traitement ;



- il est indispensable de s'assurer de l'absence de carence en vitamine B12 avant de commencer la supplémentation (car celle-ci corrigera les anomalies hématologiques mais sera sans effets sur la symptomatologie neurologique).

### Cas particuliers des médicaments

- Médicaments interférant avec l'absorption des vitamines B9/B12 :
  - les véritables carences sont très rares dans ce groupe. Ces médicaments interviennent plutôt comme un facteur favorisant au sein d'un contexte multifactoriel ;
  - les cas de carences avérés devront faire discuter l'arrêt du médicament en cause ou le *switch* avec une autre molécule. Si le médicament est indispensable et qu'il n'y a pas d'alternative acceptable, une supplémentation orale en vitamines B9/B12 pourra être proposée ;
  - une carence isolée en vitamine B9 est fréquente avec la phénytoïne. En l'absence d'anémie mégalo-blastique, il est déconseillé de supplémenter en vitamine B9 car cela peut diminuer l'efficacité de cet anti-épileptique ;
  - l'inhibition de l'absorption de la vitamine B12 induite par la metformine peut être contrôlée par une augmentation des apports calciques ;
  - l'apparition d'une anémie mégalo-blastique liée aux antiacides est très rare et ne survient qu'en cas de traitement continu et prolongé (> 2 ans).
- Médicaments antifoliques :
  - les anémies macrocytaires sont fréquentes en cas de traitement prolongé et/ou de l'utilisation d'une forte dose ;
  - la supplémentation en acide folique est inefficace pour ce groupe de médicament ; il faut utiliser de l'acide folinique (qui agit en aval des antifoliques). Il pourra être utilisé en curatif lorsque la carence est installée ou en préventif avec certains médicaments dont la toxicité hématologique est prévisible (ex. : méthotrexate à hautes doses utilisé dans les LAL, certains LNH et l'ostéosarcome).
- Médicaments interférant avec la synthèse de l'ADN :
  - les anémies macrocytaires sont très fréquentes dans ce groupe et peuvent apparaître rapidement après le début du traitement ;
  - dans la majorité des cas, il n'y a pas d'alternative, donc les complications hématologiques sont considérées comme un effet secondaire « acceptable » ;
  - la macrocytose induite par les antirétroviraux (notamment avec la zidovudine) est tellement fréquente qu'elle est parfois utilisée pour évaluer l'observance d'un patient.





# Anémie normocytaire arégénérative

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- L'anémie est un état pathologique qui se traduit par une incapacité de l'ensemble des GR à transporter une quantité suffisante d'oxygène pour répondre aux besoins de l'organisme. Elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction du sexe et de l'âge).
- La normocytose est définie par un VGM compris dans les valeurs de référence (seuil variable en fonction de l'âge).
- Le caractère arégénératif est lié à un nombre de réticulocytes normal ou bas par rapport au taux d'hémoglobine (seuil à adapter au degré de l'anémie).
- Une anémie normocytaire est le plus souvent normochrome (CCMH entre 32 et 35 g/dL).



### EXPLORATION

- Si hémoglobine :
  - < 13 g/dL chez l'homme
  - < 12 g/dL chez la femme
  - < 10,5 g/dL en cas de grossesse (trimestres 2 et 3)
  - < 13,5 g/dL à la naissance
  - < 9 g/dL à 2 mois
  - Augmentation progressive jusqu'à la puberté
- Avec VGM compris entre 80 et 100 fL chez l'adulte

❗ **REMARQUE** : en l'absence d'hypochromie, il est possible d'estimer le taux d'hémoglobine avec l'hématocrite (Hb  $\approx$  1/3 Ht).

## ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 3 % pour l'hémoglobine, 1,7 % pour le VGM et 6,5 % pour les réticulocytes.
- Nouveau-né :
  - polyglobulie néonatale (pouvant aller jusqu'à 23 g/dL) liée à l'hypoxie intra-utérine. Il s'ensuit une discrète augmentation du taux d'Hb par hémococoncentration les premiers jours, puis une diminution progressive jusqu'à atteindre le minimum à 2 mois. Le taux d'hémoglobine réaugmente jusqu'à la puberté où il atteint les valeurs de l'adulte (avec un taux d'Hb > 0,5 à 1 g/dL chez les garçons en raison de la sécrétion accrue de testostérone) ;
  - le taux d'Hb dépend du type de prélèvement. Il est légèrement augmenté en cas de prélèvement capillaire et significativement diminué en cas de prélèvement de sang de cordon.
- Grossesse : anémie par hémodilution qui débute en général à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Elle est liée à une augmentation du volume plasmatique plus précoce et plus importante que l'augmentation du volume globulaire. Cette anémie est d'autant plus marquée que le poids et le nombre de fœtus sont importants.
- Populations africaines : taux moyen d'Hb inférieur de 0,8 à 1 g/dL comparé aux populations caucasiennes.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

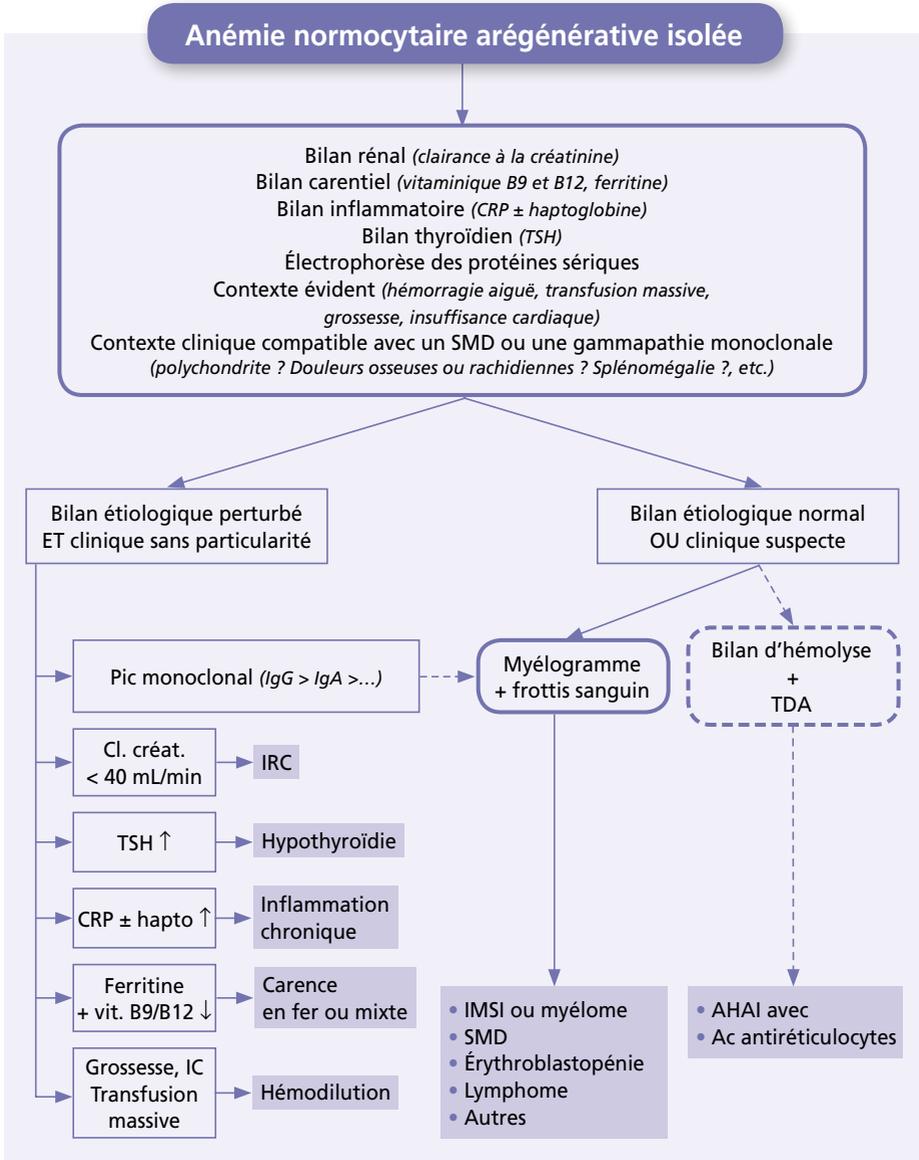
- Les fausses anémies sont des artéfacts fréquents et sont liées à un problème pré-analytique dans la majorité des cas.

Causes	Conduite à tenir
Prélèvement coagulé (ex. : prélèvement difficile)	• Faire un nouveau prélèvement
Prélèvement dilué (ex. : patient perfusé)	• Faire un nouveau prélèvement

- ❗ **REMARQUE** : si un gaz du sang a été réalisé conjointement à l'hémogramme, on pourra comparer les valeurs d'Hb en cas de doute sur une fausse anémie.



➔ **Algorithme décisionnel**



## Chez l'adulte

- L'anémie normocytaire arégénérative est le type d'anémie le plus fréquent.
- Les anémies associées aux syndromes inflammatoires chroniques sont les causes les plus fréquentes d'anémies normocytaires et la seconde cause d'anémie à travers le monde (après la carence martiale).

## En pédiatrie

- Les carences martiales sont la première cause d'anémie normocytaire arégénérative.
- Les anémies liées à un syndrome hémorragique sont également très fréquentes à cet âge (essentiellement liées à un traumatisme ou des saignements gastro-intestinaux).
- Lorsque le bilan étiologique de première intention est négatif et qu'un myélogramme est réalisé, les érythroblastopénies transitoires sont souvent mises en cause (l'anémie se normalise en général en 2-3 mois).
- Les leucémies aiguës sont rarement diagnostiquées sur une anémie isolée en pédiatrie.

## En gériatrie

- L'anémie est l'anomalie de l'hémogramme la plus fréquente. Sa fréquence augmente significativement avec l'âge ; elle est d'environ 5 % à 65 ans, 15 % à 80 ans et 30 % à 90 ans.
- L'anémie du sujet âgé ne doit pas être attribuée à un âge avancé et doit toujours faire rechercher une cause pathologique. Les causes les plus fréquentes sont les carences en vitamines B9/ B12 et l'hypothyroïdie.
- Les anémies du sujet âgé sont multifactorielles dans plus de la moitié des cas. La fréquence des syndromes inflammatoires chroniques, des carences en folate et de l'IRC augmente conjointement avec l'avancée en âge.
- Les hémopathies malignes représentent 10 à 15 % des causes d'anémie chez les sujets > 65 ans. Les hémopathies les plus fréquemment associées à une anémie normo ou macrocytaire sont les syndromes myélodysplasiques, le myélome multiple et la maladie de Waldenström.
- L'anémie est fréquemment observée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. L'OMS rapporte une fréquence de 40 % ; allant de moins de 10 % pour les ICG des classes NYHA I et II jusqu'à environ 80 % pour les ICG des classes NYHA III et IV. L'hémodilution liée à une surcharge volémique est présente dans la moitié des cas et est corrélée à un plus mauvais pronostic.



## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à l'anémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les anémies normocytaires peuvent être d'installation progressive (ex. : IRC) ou subaiguës (ex. : hémopathie maligne)</li> <li>• Les premières sont généralement bien tolérées et ne se manifestent que par une pâleur et une asthénie importante</li> <li>• Les secondes sont souvent moins bien tolérées et pourront être associées à des symptômes plus graves (notamment angor, vertiges, dyspnée au moindre effort et tachycardie mal supportée). Dans les cas extrêmes, on pourra observer des signes de choc hémodynamique</li> </ul>
<b>Orientation vers une carence mixte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestations cutanées et des phanères de la carence martiale</li> <li>• Manifestations digestives ± neurologiques des carences en vitamines B9/B12</li> </ul>
<b>Orientation vers une inflammation chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes généraux possibles dans les inflammations aiguës (fièvre, asthénie, trouble du sommeil) et chroniques (asthénie intense et cachexie dans les formes extrêmes)</li> <li>• Présence ou absence de point d'appel</li> </ul>
<b>Orientation vers une hypothyroïdie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome d'hypométabolisme (ralentissement physique et intellectuel, somnolence, frilosité, prise de poids, bradycardie, etc.)</li> </ul>
<b>Orientation vers une hémopathie maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG et hypertrophie des organes hématopoïétiques (notamment splénomégalie et adénopathie) → leucémie aiguë ? Maladie de Waldenström ?</li> <li>• Douleurs osseuses → myélome multiple ? LAL ?</li> <li>• Manifestations auto-immunes (notamment vascularite et polychondrite atrophiante) → SMD ?</li> </ul>

### Particularités de l'hémogramme

<b>CCMH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une hypochromie oriente vers une carence mixte ou une carence martiale isolée (VGM souvent à la limite inférieure de la normale)</li> </ul>
<b>IDR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Souvent augmenté dans la carence martiale et les carences mixtes</li> <li>• Souvent normal dans les autres causes</li> </ul>
<b>Dégranulation des neutrophiles (Ne-SSC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une dégranulation moyenne des neutrophiles et une hétérogénéité de granulation des neutrophiles anormalement élevée orientent vers un syndrome myélodysplasique</li> <li>• Plusieurs études rapportent une bonne spécificité mais une sensibilité moyenne de ce paramètre</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Hb < 7 g/dL (chez l'adulte) ou < 9 g/dL (chez l'enfant < 15 ans) avec VGM dans les limites des valeurs de référence pour l'âge, chez un patient non connu et hors contexte hémorragique.
- IDR > 22 % non connu et hors contexte de transfusion de GR.

#### Principales anomalies à rechercher

- Hématies en rouleaux :
  - la recherche d'hématies en rouleaux s'effectue au faible grossissement en partant de la zone sur-étalée vers la zone de lecture du frottis ;
  - dans le contexte, leur présence fait suspecter la présence d'un pic monoclonal ou d'une inflammation chronique.
- Dysmyélopoïèse :
  - la dysgranulopoïèse a une bonne valeur d'orientation. Un excès de PNN de taille augmentée et au noyau hypersegmenté (> 5 lobes) oriente vers une carence en vitamines B9/B12. Un excès de PNN hyposegmentés (1 ou 2 lobes) et/ou dégranulés oriente vers un syndrome myélodysplasique ;
  - la présence d'un excès d'elliptocytes (> 20 %) oriente vers un SMD avec del(20q) ;
  - dans les carences mixtes (vitamines B9/B12 + carence martiale et/ou hémoglobinopathie), on observe souvent une double population de GR (des macro-ovalocytes bien hémoglobinisés + des GR hypochromes pour la carence martiale ou un excès de cellules cibles pour une hémoglobinopathie) ;
  - un excès de sphérocytes oriente vers une AHAI avec présence d'Ac antiréticulocytes. La mise en évidence de GR phagocytés dans les PNN et/ou les monocytes est exceptionnelle mais très spécifique d'une hémolyse d'origine immune ;
  - des echinocytes et des acanthocytes sont parfois observés dans l'insuffisance rénale chronique.
- Cellules anormales :
  - la recherche de blastes est systématique. La présence d'une blastose sanguine oriente vers une leucémie aiguë ou un SMD avec excès de blastes (association à une dysmyélopoïèse significative pour ce dernier) ;
  - la présence de lymphocytes à différenciation lymphoplasmocytaire oriente vers une maladie de Waldenström ;
  - la plasmocytose sanguine est généralement absente dans le myélome ; la présence de plasmocytes circulants est un signe d'évolution de la maladie.

### ➔ Rechercher une carence mixte

- Se référer à la page 10 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan martial.
- Se référer à la page 24 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan vitaminique B9/B12.



### Particularités

- Le récepteur soluble à la transferrine ne peut pas être utilisé dans ce contexte car on observe souvent une hémolyse intramédullaire en cas de carence en vitamines B9 ou B12. Dans les cas complexes, un traitement d'épreuve pendant 10 jours avec recherche d'une crise réticulocytaire à partir de J5 peut être proposé.
- Les carences mixtes « fer + vitamines B9 et B12 » peuvent être normocytaires. La présence d'une hypochromie est en argument en faveur de cette étiologie. Les formes sévères peuvent aboutir à une pancytopenie arégénérative avec un taux d'Hb parfois très bas.
- Les anémies par carence martiale isolée peuvent également être normocytaires ; dans ce cas on observe souvent une hypochromie et un VGM dans les limites basses de la normale.

### ➡ Bilan endocrinologique

- Se référer à la page 26 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

### Particularités

- On peut retrouver une discrète anémie normocytaire arégénérative dans la maladie d'Addison et chez les hommes ayant subi une orchidectomie.

### ➡ Électrophorèse des protéines sériques

- Se référer à la page 27 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

### ➡ Bilan inflammatoire

- Se référer à la page 13 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

### ➡ Bilan rénal

#### Prescription rapide

- Clairance à la créatinine + évaluation du caractère chronique.

#### Interprétation du bilan

- Quand observe-t-on une anémie ? :
  - apparition d'une anémie lorsque la clairance à la créatinine devient inférieure à 40 mL/min, indépendamment de la cause de l'insuffisance rénale (sauf la polykystose rénale qui est associée à un taux d'Hb normal ou augmenté). L'intensité de l'anémie semble corrélée à la sévérité de l'IRC ;
  - le degré de l'anémie est parfois difficile à interpréter en raison des modifications de volume de plasma associées à l'insuffisance rénale (sous ou surestimation du taux d'Hb selon les cas) ;
  - typiquement, l'anémie est normocytaire normochrome arégénérative. Le nombre de réticulocytes est parfois légèrement augmenté, notamment lorsque l'urée plasmatique est élevée.

- Carence martiale associée :
  - elle est très fréquente en cas d'IRC. Dans ce cas, on observera une microcytose et/ou une hypochromie ;
  - carence vraie si ferritine < 100 µg/L ; carence fonctionnelle si ferritine > 100 µg/L avec CST < 20 % ou hypo % > 6 % ;
  - on utilisera le seuil de 200 µg/L en cas d'hémodialyse.
- Utilisation d'agents stimulants l'érythropoïèse :
  - indiquée si Hb ≤ 10 g/dL, sans autres étiologies pour l'anémie et accompagnée de symptômes gênants. L'objectif est une Hb comprise entre 10 et 12 g/dL (8 g/dL en cas de syndrome drépanocytaire majeur) ;
  - on suspecte une résistance à l'EPO si le taux d'Hb n'est pas atteint malgré l'utilisation de doses adéquates d'EPO. Dans ce cas, il est indiqué de rechercher d'autres causes d'anémie (ex. : carence martiale) ;
  - de rares cas d'érythroblastopénie auto-immune liée à des Ac anti-EPO ont été décrits (doit être suspectée devant une chute brutale de l'Hb avec réticulocytes < 20 G/L).

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (ex. : douleurs osseuses ou rachidiennes non calmées par le repos ou un traitement antalgique).
- Découverte d'un pic monoclonal à l'EPS (hors patients très âgés avec pic non quantifiable sans diminution des Ig polyclonales qui nécessitent une simple surveillance).
- Présence de cellules anormales et/ou dysplasie myéloïde compatible avec un syndrome myélo-dysplasique sur le frottis sanguin.
- Bilan étiologique de l'anémie normocytaire négatif.
- Résistance à l'EPO sans étiologie évidente retrouvée.

### Principales anomalies à rechercher

- Richesse de la lignée érythrocytaire :
  - une hypoplasie de la lignée érythrocytaire dans une moelle de richesse normale ou diminuée associée à un taux de réticulocytes < 5 % oriente vers une érythroblastopénie. Dans certains cas, on observe un pseudo-blocage de maturation au stade proérythroblastes-érythroblastes basophiles ;
  - une hyperplasie de la lignée érythrocytaire dans une moelle de richesse normale ou augmentée oriente vers un SMD ou une carence en vitamines B9/B12.
- Cellules anormales :
  - un excès de plasmocytes oriente vers un myélome mais est également possible dans d'autres situations (ex. : lymphome T angio-immunoblastique). Dans le myélome, les plasmocytes présentent souvent des signes de dystrophie spécifique de la malignité ;



- un excès de cellules lymphoïdes (petits lymphocytes matures + lymphoplasmocytes + plasmocytes) oriente vers une maladie de Waldenström ;
  - un excès de blastes > 20 % signe une leucémie aiguë et un excès de blastes < 20 % oriente vers un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes ;
  - des images d'hémophagocytose des érythroblastes au niveau des macrophages sont parfois observées dans les érythroblastopénies auto-immunes.
- Dysmyélopoïèse :
- dans les carences mixtes, les signes de dysérythropoïèse associés à la carence en vitamines B9/B12 peuvent être partiellement masqués par la carence martiale. En revanche, la dysgranulopoïèse persiste (métamyélocytes géants avec noyau « rubané », PNN de taille augmentée et hypersegmentés) ;
  - il n'existe pas de dystrophie spécifique des syndromes myélodysplasiques. Les signes de dysplasie ayant le plus fort pouvoir diagnostique sont la présence de sidéroblastes en couronne, la dysgranulopoïèse associée à la del17p (PNN hyposégmentés avec une chromatine hypercondensée et un cytoplasme dégranulé et vacuolé) et la présence de micro-mégacaryocytes ;
  - des signes de dysérythropoïèse sont également possibles en cas d'érythroblastopénie à parvovirus B19 (gigantisme, nucléoles volumineux, vacuoles).

## PRISE EN CHARGE

### ➡ Vue d'ensemble

- Se référer aux pages 31 et 33 pour l'évaluation de la gravité d'une anémie, les règles de transfusion de concentrés érythrocytaires et l'utilisation des agents stimulants l'érythropoïèse.
- Se référer à la page 34 pour la prise en charge des carences en vitamines B9/B12 et des syndromes myélodysplasiques.
- Se référer à la page 18 pour la prise en charge d'une carence martiale.

**ⓘ REMARQUE** : un taux d'Hb < 7 g/dL et/ou la présence de signes de gravité nécessitent très souvent une transfusion sanguine.

---



# Anémie non microcytaire régénérative et hyperchromie



## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- L'anémie est un état pathologique qui se traduit par une incapacité de l'ensemble des GR à transporter une quantité suffisante d'oxygène pour répondre aux besoins de l'organisme. Elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction du sexe et de l'âge).
- Le caractère non microcytaire est défini par un VGM compris ou supérieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction de l'âge).
- Le caractère régénératif est lié à un nombre de réticulocytes anormalement élevé par rapport au taux d'hémoglobine (seuil à adapter au degré de l'anémie).
- L'hyperchromie est définie par une CCMH supérieure aux valeurs de référence (CCMH > 35 g/dL).



### EXPLORATION

- Si hémoglobine :
  - < 13 g/dL chez l'homme
  - < 12 g/dL chez la femme
  - < 10,5 g/dL en cas de grossesse (trimestres 2 et 3)
  - < 13,5 g/dL à la naissance
  - < 9 g/dL à 2 mois
  - Augmentation progressive jusqu'à la puberté
- Avec réticulocytes > 120 G/L après 1 semaine de vie
- Si CCMH > 36 g/dL

## ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019') : elle est estimée à 3 % pour l'hémoglobine, 1,7 % pour le VGM et 6,5 % pour les réticulocytes.
- Nouveau-né :
  - polyglobulie néonatale (pouvant aller jusqu'à 23 g/dL) liée à l'hypoxie intra-utérine. Il s'ensuit une discrète augmentation du taux d'Hb par hémococoncentration les premiers jours, puis une diminution progressive jusqu'à atteindre le minimum à 2 mois. Le taux d'hémoglobine réaugmente jusqu'à la puberté où il atteint les valeurs de l'adulte (avec un taux d'Hb > 0,5 à 1 g/dL chez les garçons en raison de la sécrétion accrue de testostérone) ;
  - le taux d'Hb dépend du type de prélèvement. Il est légèrement augmenté en cas de prélèvement capillaire et significativement diminué en cas de prélèvement de sang de cordon ;
  - macrocytose physiologique (pouvant aller jusqu'à 120 fL) liée notamment au fait que la membrane plasmique est plus riche en lipide. Le VGM reste élevé les 2 premières semaines, puis diminue progressivement jusqu'à atteindre son minimum vers 6 mois, et enfin réaugmente progressivement jusqu'à la puberté où il atteint les valeurs de l'adulte. Le VGM est inversement proportionnel au degré de prématurité et peut être > 130 fL dans certains cas extrêmes.
- Grossesse : anémie par hémodilution qui débute en général à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Elle est liée à une augmentation du volume plasmatique plus précoce et plus importante que l'augmentation du volume globulaire. Cette anémie est d'autant plus marquée que le poids et le nombre de fœtus sont importants.
- Populations africaines : taux moyen d'Hb inférieur de 0,8 à 1 g/dL comparé aux populations caucasiennes.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses anémies sont des artéfacts fréquents et sont liées à un problème pré-analytique dans la majorité des cas.

Causes	Conduite à tenir
Prélèvement coagulé (ex. : prélèvement difficile)	• Faire un nouveau prélèvement
Prélèvement dilué (ex. : patient perfusé)	• Faire un nouveau prélèvement

**REMARQUE** : si un gaz du sang a été réalisé conjointement à l'hémogramme, on pourra comparer les valeurs d'Hb en cas de doute sur une fausse anémie.

- Les fausses hyperchromies sont également des anomalies fréquentes. La CCMH est calculée à partir du taux d'Hb, du nombre de GR et du VGM ; ainsi une estimation erronée de l'un de ces paramètres peut être responsable d'une fausse hyperchromie.



Causes	Conduite à tenir
<b>Agglutinats d'hématies</b> (essentiellement agglutinines froides)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chauffage du prélèvement pendant 30 minutes à plusieurs heures</li> <li>• En dernier recours, prélèvement du patient au pied de l'automate avec matériel à 37 °C</li> </ul>
<b>Prélèvement lactescent</b> (hypertriglycémie sévère, perfusion d'intralipide) <b>ou ictérique</b> (ictère néonatal pathologique, cholestase majeure)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation de l'Hb calculée à partir d'une CCMH mesurée (si disponible)</li> <li>• Centrifuger le tube puis remplacer le plasma par le diluant de l'automate et réanalyse de l'échantillon</li> <li>• Centrifuger le tube puis mesurer l'absorbance du plasma qui sera déduite de l'Hb rendue par l'automate</li> <li>• En dernier recours, estimer la valeur de l'Hb à l'aide de l'hématocrite (approximation possible si GR normochromes et normocytaires)</li> </ul>
<b>Prélèvement hémolysé lié à une hémolyse intravasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse rapide de l'échantillon</li> <li>• En dernier recours, mesure de l'Hb plasmatique qui sera déduite de l'Hb rendue</li> </ul>
<b>Hyperleucocytose majeure</b> (hémapathie maligne avec GB > 100 G/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilution manuelle ou automatique de l'échantillon avec le diluant de l'automate</li> </ul>

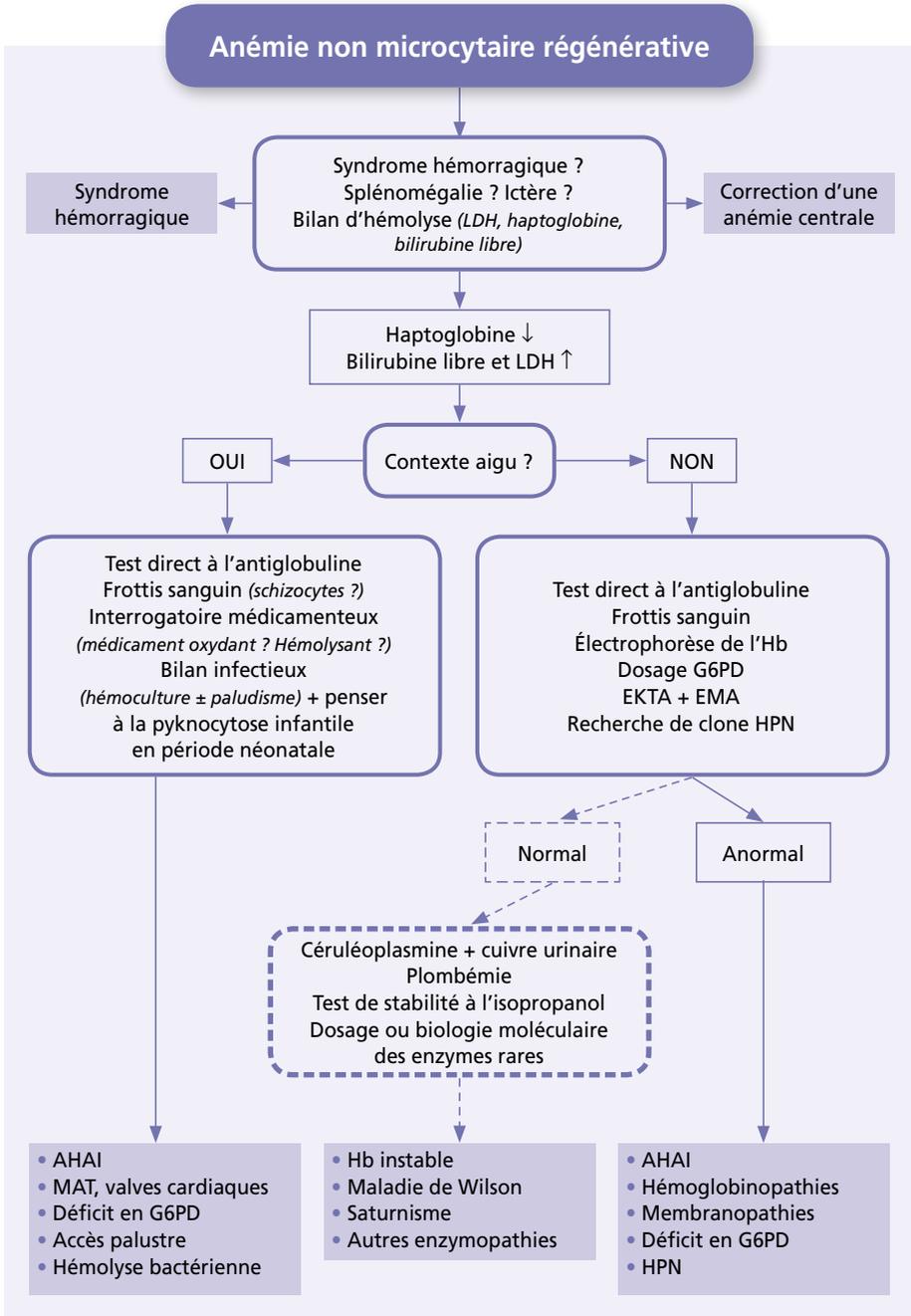
**REMARQUE :** la vraie hyperchromie existe (après avoir éliminé les erreurs techniques), une CCMH est possible jusqu'à 39 g/dL.

## ➔ Algorithme décisionnel

Voir l'algorithme page suivante.

## Évaluation du caractère régénératif de l'anémie

- Utilisation de la valeur absolue des réticulocytes : le taux de réticulocytes est à interpréter avec le degré de l'anémie. Néanmoins des seuils sont souvent utilisés en pratique par souci de simplification.
- Utilisation de l'index de production réticulocytaire (IPR) : il permet d'évaluer l'adéquation de la production médullaire de réticulocytes avec le degré de l'anémie. Cet index prend en compte la durée de vie estimée des réticulocytes (= maturation) qui sera d'autant plus élevée que l'anémie sera profonde.





$$\text{IPR} = \frac{\frac{\text{Ht}(\%)}{45} \times \text{Ret}(\%)}{\text{Maturation}}$$

Maturation = 1 pour Ht ≥ 40 % ; 1,5 pour Ht entre 30 et 40 % ;  
2 pour Ht entre 20 et 30 % ; 2,5 pour Ht < 20 %

- Fraction de réticulocytes immatures (IRF) : l'augmentation des réticulocytes est détectable après 3 à 5 jours en cas d'anémie régénérative. L'IRF sera modifié plus précocement et peut donc aider au diagnostic dans les premiers jours. Un taux de réticulocytes normal associé à une augmentation de l'IRF est en faveur d'une anémie régénérative... mais ce profil est également retrouvé dans les syndromes myélodysplasiques et les anémies mégalo-blastiques.

	Arégénératif	Incertain	Régénératif
Réticulocytes	< 100 G/L	Entre les 2	> 150 G/L
IPR	< 2	Entre les 2	> 3

## Causes d'hémolyses les plus fréquentes

- Hémolyses acquises :
  - les AHAI sont les hémolyses acquises les plus fréquentes ; elles représentent le tiers des cas. Ensuite on retrouve les hémolyses d'origines médicamenteuses, infectieuses et mécaniques. Enfin, les autres causes sont exceptionnelles (ex. : maladie de Wilson) ;
  - les hémolyses constitutionnelles les plus fréquentes sont la sphérocytose héréditaire (chez les Caucasiens) et la drépanocytose (chez les Africains, Maghrébins et Antillais).
- Nouveau-nés :
  - la cause d'anémie néonatale la plus fréquente est l'allo-immunisation fœtomaternelle qui représente 50 % des cas ;
  - après avoir éliminé cette étiologie, il faudra évoquer un déficit en G6PD, une pyknocytose infantile ou une membranopathie constitutionnelle.

## Situations particulières

- Hémorragies aiguës :
  - la diminution de l'hématocrite débute quelques heures après le début d'une hémorragie aiguë. En effet, la perte de sang concerne autant les GR que le plasma. La diminution de l'hématocrite est liée à la dilution des GR restants secondaire au passage du liquide interstitiel vers les vaisseaux sanguins ;
  - après l'arrêt du saignement, la diminution de l'hématocrite continuera pendant environ 2 jours ;
  - enfin, l'augmentation des réticulocytes est détectable après 3 à 5 jours et atteint un maximum vers le 10<sup>e</sup> jour post-hémorragie ;
  - une thrombocytose et une neutrophilie sont souvent observées avant que « l'anémie » ne soit visible à l'héogramme ;
  - les anémies post-hémorragies aiguës concernent essentiellement certains types de chirurgies (ex. : orthopédiques), les accidents de voies publiques, les hémorragies gastro-intestinales et les hémorragies liées à une fracture de la hanche.

### ■ Grands brûlés :

- dans les premières heures, on observe une polyglobulie par hémococoncentration ;
- après quelques jours, on observe une anémie (liée à l'hémolyse thermique dans les tissus brûlés et aux saignements péri-opératoires), une thrombopénie (liée à la formation de microthromboses dans les tissus brûlés) et une neutropénie (toxicité des antibactériens de certains pansements) ;
- enfin, jusqu'à la guérison, on aura une anémie chronique et une thrombocytose liée au syndrome inflammatoire chronique ;
- à noter que l'hémolyse thermique est souvent associée à la présence de schizocytes sur le frottis sanguin ; celui-ci a un aspect proche des MAT.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à l'anémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les anémies régénératives peuvent être chroniques (ex. : AHA), subaiguës ou aiguës (ex. : MAT)</li> <li>• Les premières sont généralement bien tolérées et ne se manifestent que par une pâleur et une asthénie importante</li> <li>• Les secondes sont souvent moins bien tolérées et pourront être associées à des symptômes plus graves (notamment angor, vertiges, dyspnée au moindre effort et tachycardie mal supportée). Dans les cas extrêmes, on pourra observer des signes de choc hémodynamique</li> </ul>
<b>Signes liés à l'hémolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictère possible dans tous les cas (détectable précocement au niveau du « blanc » de l'œil)</li> <li>• Association possible avec splénomégalie et/ou lithiase biliaire en cas d'hémolyse chronique</li> <li>• Association fréquente avec douleurs lombaires et urine « porto » en cas d'hémolyse aiguë</li> <li>• Attention à ne pas confondre l'ictère du processus hémolytique pathologique avec l'ictère cholestatique (présence de selles décolorées et d'un prurit généralisé) et avec l'ictère lié à la dégradation du sang quelques jours après une hémorragie interne importante</li> </ul>
<b>Signes liés à une hémorragie aiguë</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertes de 10 % : asymptomatique ou hypotension orthostatique dans de rares cas</li> <li>• Pertes <math>\geq</math> 20 % : tachycardie et hypotension puis tachypnée et pouls filants</li> <li>• Pertes <math>\geq</math> 50 % : peut entraîner le décès</li> </ul>



<b>Orientation vers une cause acquise non immune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre ± point d'appel ou retour d'une zone d'endémie palustre → infection ?</li> <li>• Diarrhée sanglante + insuffisance rénale aiguë → SHU ?</li> <li>• Signes neurologiques + insuffisance rénale aiguë et/ou fièvre → PTT ?</li> <li>• Thromboses veineuses classiques ou avec une localisation atypique (ex. : syndrome de Budd-Chiari) → HPN ?</li> <li>• Signes digestifs (constipation, douleurs abdominales) ± signes neurologiques (céphalées, troubles du comportement et paralysie antibrachiale) → saturnisme ?</li> <li>• Hépatite aiguë ou chronique ± signes neurologiques variés ± anneau cornéen → maladie de Wilson ?</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause acquise immune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs articulaires ± atteinte cutanée (rougeurs en « ailes de papillon » ou plaques rouges arrondies au niveau du visage) ± autres → lupus disséminé ?</li> <li>• AEG ± hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies, splénomégalie) → lymphome ?</li> <li>• Syndrome de Raynaud → AHA1 à Ac « froid » ?</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause constitutionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'âge du diagnostic est très variable ; les formes sévères peuvent être diagnostiquées dès la naissance devant un ictère néonatal pathologique, et les formes modérées peuvent être découvertes suite à un bilan de routine à un âge avancé</li> <li>• Ingestion récente de fève ou nouveau médicament → déficit en G6PD ?</li> <li>• Contexte pédiatrique + crises vaso-occlusives (syndrome pieds-mains, crise osseuse hyperalgique, syndrome thoracique aiguë) → syndrome drépanocytaire majeur ?</li> </ul>

## Particularités de l'hémogramme

<b>Hémoglobine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La sphérocytose héréditaire et les hémolyses d'origine immune ont une expression très variable, allant d'une hémolyse compensée jusqu'à une anémie hémolytique très sévère</li> <li>• L'elliptocytose a en général un taux d'Hb normal, avec une décompensation possible dans certaines situations (ex. : anémie néonatale en cas d'elliptocytose héréditaire)</li> <li>• La stomatocytose héréditaire et la CDA type II ont en général une anémie modérée</li> <li>• Un syndrome drépanocytaire majeur aura un taux d'Hb de base entre 6 et 10 g/dL dans la majorité des cas (ce taux étant plus proche de 10 g/dL chez les patients hétérozygotes composites de type SC)</li> </ul>
<b>Réticulocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'elliptocytose héréditaire a en général un taux de réticulocytes normal alors que la sphérocytose, la stomatocytose et la pyropoïkilocytose peuvent être très régénératives</li> <li>• La CDA type II se présente le plus souvent avec des réticulocytes faiblement augmentés</li> </ul>



<b>VGM des GR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les hémolyses d'origine immune et la stomatocytose héréditaire sont souvent discrètement macrocytaires</li> <li>• <i>A contrario</i>, la majorité des anémies constitutionnelles sont normocytaires. La pyropoikilocytose sera parfois microcytaire en raison de la présence de nombreux fragments d'hématies</li> </ul>
<b>VGM des réticulocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le VGM des réticulocytes est en moyenne 15 fL supérieur à celui des GR</li> <li>• Une plus faible différence entre les deux oriente vers une stomatocytose héréditaire ; une inversion du rapport oriente vers une stomatocytose avec mutation du canal Gardos</li> </ul>
<b>CCMH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une hyperchromie est possible dans les membranopathies associées à un excès de cellules hyperdenses (sphérocytose et stomatocytose) et dans les AHAI. Elle est très rarement supérieure à 39 g/dL</li> <li>• Une fausse augmentation de la CCMH est également possible dans ces contextes, en cas d'ictère néonatal lié à une elliptocytose héréditaire qui fragmente les GR ou en cas d'agglutinines froides</li> </ul>
<b>% de cellules hyperdenses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un léger excès de cellules hyperdenses (<math>\approx 5\%</math>) est possible dans la stomatocytose et le CDA type II</li> <li>• Le pourcentage de cellules hyperdenses est variable dans la sphérocytose héréditaire et les hémolyses d'origine immune (peut être très élevé dans les 2 cas)</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Hb < 7 g/dL (chez l'adulte) ou < 9 g/dL (chez l'enfant < 15 ans) avec réticulocytes > 120 G/L (ou réticulocytose isolée), chez un patient non connu et hors contexte hémorragique.
- CCMH > 36 ou 37 g/dL en l'absence d'interférences analytiques.
- IDR > 22 % non connu et hors contexte de transfusion de GR.

#### Principales anomalies à rechercher

- Schizocytes :
  - un nombre de schizocytes  $\geq 1\%$  est un argument fort pour une MAT en présence d'un contexte clinicobiologique évocateur. Les schizocytes peuvent être absents ; il faut donc répéter la recherche 3 jours de suite en cas de forte suspicion de MAT. Dans la majorité des cas, la thrombopénie est la première anomalie de l'hémogramme, mais elle peut parfois être masquée par une thrombocytose concomitante et l'anémie hémolytique sera au premier plan ;



- la reconnaissance des schizocytes est difficile, et il existe une forte variabilité interopérateur. De plus, l'incertitude statistique autour du seuil peut avoir un impact significatif sur l'interprétation (1 % de schizocytes parmi 1 000 GR correspond en fait à un nombre de schizocytes compris entre 0,8 % et 1,3 %) ;
- des microsphérocytes apparaissent après quelques jours d'évolution ( $\approx$  schizocytes sphérisés) ;
- les schizocytes peuvent également être retrouvés dans d'autres pathologies ; mais ils ne constitueront plus l'anomalie majoritaire (ex. : thalassémie majeure).

## Recommandations pour le compte des schizocytes (adapté de l'ICSH, 2012<sup>10</sup>)

1. Estimation effectuée en comptant au moins 1 000 GR
2. Décompte indiqué en cas de suspicion de MAT
3. Critères morphologiques positifs pour l'identification d'un schizocyte :
  - taille inférieure à celle d'un GR intact
  - fragments de GR avec angles et bordures francs (triangle, casque, croissant)
  - microsphérocytes pris en compte si d'autres formes sont présentes
4. Décompte utile si les schizocytes représentent l'anomalie morphologique majoritaire (hors signes de régénération médullaire)
5. Seuil de significativité clinique fixée à 1 % chez l'adulte
6. Estimation du nombre de fragments de GR par certains automates :
  - valeur prédictive négative souvent élevée (sauf en cas de macrocytose)
  - seuil variable selon l'automate utilisé
  - un résultat positif ou un VGM  $\geq$  105 fL impose la réalisation d'un frottis sanguin

- Hématies parasitées :
  - il est indispensable de différencier *Plasmodium falciparum* des autres espèces car celui-ci peut évoluer rapidement vers un accès palustre grave (ex. : neuroludisme) ;
  - les arguments en faveur de *Plasmodium falciparum* sont la présence d'une population monomorphe de trophozoïtes âgés, des hématies multiparasitées, une parasitémie élevée (> 2 %) et la présence de trophozoïtes avec un double noyau.
- Sphérocytes : la quantité de sphérocytes est variable dans les hémolyses d'origines immunes et dans certaines membranopathies (sphérocytose héréditaire, stomatocytose héréditaire et CDA type II). De nombreux sphérocytes ne sont pas synonymes de sphérocytose héréditaire.
- Érythroblastes circulants : la présence d'érythroblastes circulants est possible dans certaines hémolyses immunes et la drépanocytose alors qu'ils sont absents dans les membranopathies constitutionnelles (hormis la CDA type II).
- GR phagocytés dans les PNN et/ou les monocytes : leur présence est exceptionnelle mais très spécifique d'une hémolyse d'origine immune. Certains cas publiés dans la littérature rapportent une quantité de PNN phagocytant des hématies très importante (jusqu'à 50 % des PNN dans un cas d'hémoglobininurie paroxystique a frigore !).
- Agglutinats d'hématies : leur présence oriente vers une AHAI à Ac « froids » (de rares petits agglutinats d'hématies sont également possibles dans les AHAI à Ac « chauds »). Cette anomalie est corrigée si le sang est chauffé à 37 °C avant étalement du frottis sanguin.

Morphologies évocatrices d'une hémolyse constitutionnelle	
<b>Sphérocytose héréditaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantité variable de sphérocytes</li> <li>• Souvent associée à des acanthocytes ou des GR en forme de champignons (ces derniers orientent vers un déficit en bande 3)</li> <li>• Polychromatophilie (<math>\approx</math> réticulocytes)</li> </ul>
<b>Pyropoïkilocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aniso-poïkilocytose franche avec présence notamment de nombreuses hématies fragmentées et quelques elliptocytes</li> <li>• Polychromatophilie (<math>\approx</math> réticulocytes)</li> </ul>
<b>Stomatocytose héréditaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'une faible quantité de stomatocytes</li> <li>• Parfois quelques cellules cibles et/ou sphérocytes</li> <li>• Polychromatophilie (<math>\approx</math> réticulocytes)</li> <li>• Frottis sanguin normal dans certains cas</li> </ul>
<b>CDA type II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aniso-poïkilocytose</li> <li>• Souvent quelques sphérocytes</li> <li>• Parfois érythroblastes circulants</li> </ul>
<b>Drépanocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome drépanocytaire majeur (type SS) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– nombre variable de drépanocytes selon le patient et la situation (souvent augmenté en cas de crise vaso-occlusive)</li> <li>– corps de Jolly <math>\pm</math> cellules cibles et acanthocytes à partir de 5-10 ans (anomalies liées à l'asplénisme fonctionnel)</li> <li>– polychromatophilie (<math>\approx</math> réticulocytes) <math>\pm</math> érythroblastes circulants</li> </ul> </li> <li>• Autres syndromes drépanocytaires majeurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>– rares drépanocytes</li> <li>– nombreuses cellules cibles (souvent <math>&gt; 10\%</math>)</li> <li>– polychromatophilie (<math>\approx</math> réticulocytes)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Déficit en G6PD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence possible d'hématies mordues pendant les crises hémolytiques (ces cellules sont parfois difficiles à différencier des picnocytes et des schizocytes)</li> <li>• Polychromatophilie (<math>\approx</math> réticulocytes) <math>\pm</math> érythroblastes circulants</li> </ul>

**REMARQUE** : ne pas oublier de rechercher une pyknocytose infantile en cas d'anémie néonatale.

## ➔ Bilan d'hémolyse

### Prescription rapide

■ Cas général : haptoglobine + LDH + bilirubine libre.

■ Cas particuliers :

- nouveau-né : l'hémolyse est très difficile à objectiver car l'haptoglobine est absente (augmentation progressive jusqu'aux valeurs de l'adulte à 6 mois), présence d'un ictère physiologique à bilirubine libre dans 60 % des cas et réticulocytes souvent augmentés. C'est le taux d'Hb bas et le caractère pathologique de l'ictère néonatal (précoce, sévère ou persistant) qui font suspecter une hémolyse ;



- maladie de Gilbert : elle se manifeste par un ictère avec élévation isolée de la bilirubine libre et concerne 5 % de la population générale. Il faut donc utiliser l'haptoglobine et les LDH ;
- déficit congénital en haptoglobine : il concerne environ 3 % des sujets de race noire. Il faut donc utiliser la bilirubine libre et les LDH ;
- syndrome inflammatoire associé : en cas d'hémolyse intravasculaire, l'haptoglobine est effondrée. En cas d'hémolyse intratissulaire, l'haptoglobine peut être faussement normalisée par le syndrome inflammatoire. En cas de doute, il faut doser conjointement l'orosomucoïde afin d'étudier le rapport de ces 2 marqueurs (normalement haptο = 1,3 x oroso).

## Interprétation du bilan

### ■ Vue d'ensemble.

Paramètres		Intravasculaire (hémolyse aiguë)	Intratissulaire (hémolyse chronique)
Bilan d'hémolyse	Haptoglobine	Effondrée	↓
	LDH	↑	N ou ↑
	Bilirubine libre	↑	↑
NFS	Hb	↓	N ou ↓
	Réticulocytes	↑	↑
	Érythroblastes	±	–
Bilan rénal	Hémoglobinurie	↑ (sans hématurie)	N
	Cl à la créatinine	↓	N
Clinique	Ictère	+	+
	Urine	« Porto »	« Orangée »
	Splénomégalie ± lithiase biliaire	–	+
	Douleurs lombaires ± fièvres et frissons	+	–

- Concernant l'haptoglobine : c'est le marqueur d'hémolyse le plus sensible (sensibilité d'environ 95 % en l'absence de syndrome inflammatoire). Elle n'est pas influencée par l'hémolyse *in vitro* (artéfact souvent lié à un prélèvement difficile).
- Signes d'hémolyse présents mais réticulocytes bas : ce profil est compatible avec une anémie mégaloblastique (ictère et splénomégalie généralement absents), une érythroblastopénie aiguë dans un contexte d'hémolyse chronique (principalement liée au parvovirus B19) ou une AHA1 avec présence d'Ac antiréticulocytes (concernent 10 % des AHA1).
- Concernant la ferritine : elle est normale dans la majorité des cas. Elle pourra être diminuée en cas d'hémoglobinurie paroxystique nocturne et augmentée en cas de stomatocytose héréditaire et de CDA type II.

## ➔ Test direct à l'antiglobuline (TDA)

### Prescription rapide

#### ■ TDA en première intention :

- permet d'objectiver la présence d'auto-Ac anti-IgG et/ou anticomplément (témoin d'un IgM disparu) à la surface des hématies ;
- sensibilité > 98 % et spécificité = 95 % ;
- explorations complémentaires en cas d'association à une hémolyse ;
- présence d'un TDA positif sans manifestations hémolytiques cliniques chez 1 à 15 % des patients hospitalisés (notamment, transfusion de culots globulaires récente, hypergammaglobulinémie polyclonale, perfusion d'IgG polyvalentes et myélome) moins de 0,1 % des donneurs de sang.

#### ■ Examens à réaliser en deuxième intention en fonction du contexte :

- pas d'explorations complémentaires en l'absence de manifestations hémolytiques cliniques ;
- suspicion d'AHAI malgré TDA « standard » négatif : recherche d'Ac de type IgA (2 % des AHAI) et utilisation de test plus spécifiques (ex. : Elisa) afin de dépister les auto-Ac de basse affinité ;
- TDA positif de type complément : recherche d'agglutinines froides dans le sérum.

## Diagnostic différentiel des anémies hémolytiques auto-immunes

Types	AHAI à Ac « chauds »	AHAI à Ac « froids »
Fréquence	63 %	29 %
TCD	IgG ± C3d	C3 + fort titre d'agglutinines froides
Type d'Ig	IgG (très rarement IgA)	IgM
Optimum thermique de l'Ac	37 °C	4 °C
Spécificité de l'Ac	Souvent Rh	I > i et Pr
Étiologies	Plus fréquent chez l'adulte : <ul style="list-style-type: none"> <li>• AHAI isolée (35 %)</li> <li>• hémopathies lymphoïdes (33 %) : LLC, lymphome de la zone marginale, etc.</li> <li>• maladies auto-immunes (13 %) : lupus &gt; thyroïdite auto-immune, DID, etc.</li> <li>• autres (19 %) : tumeurs solides, déficits immunitaires congénitaux, etc.</li> </ul>	Adultes > 50 ans (chronique +++): <ul style="list-style-type: none"> <li>• MAF (30 %)</li> <li>• hémopathies lymphoïdes (70 %) : maladie de Waldenström, etc.</li> </ul> Enfants et jeunes adultes (aiguë +++): post-infectieux (EBV, CMV, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , etc.)



Types	AHAI à Ac « chauds »	AHAI à Ac « froids »
Bilan	<p>Première intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunophénotypage lymphocytaire</li> <li>recherche d'adénopathies périphériques + scanner TAP</li> <li>EPS ± immunofixation</li> <li>bilan auto-immun (AAN)</li> <li>sérologies virales (VIH, VHB, VHC, etc.)</li> <li>interrogatoire médicamenteux</li> </ul> <p>Deuxième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>recherche de déficit immunitaire primitif</li> <li>recherche d'autres maladies auto-immunes ou viroses</li> </ul>	<p>Adultes &gt; 50 ans (chronique +++):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunophénotypage lymphocytaire</li> <li>recherche d'adénopathies périphériques + scanner TAP</li> <li>EPS ± immunofixation</li> </ul> <p>Enfants et jeunes adultes (aiguë +++):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sérologies ± PCR, EBV et CMV</li> <li>sérologies <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>grippe en période d'endémie</li> </ul>

## Cas particuliers

- AHAI « mixte » (7 %) : caractérisée par l'association d'auto-Ac « chaud » et d'un titre faible d'agglutinines froides (IgG + IgM). Forme prédominante chez l'adulte et le plus souvent secondaire à un LNH B.
- Hémoglobinurie paroxystique *a frigore* (1 %) : caractérisée par la présence d'une hémolysine biphasique de type IgG (mise en évidence par le test de Donath-Landsteiner). Forme prédominante en pédiatrie et se traduisant par l'apparition brutale d'une hémolyse intravasculaire après exposition au froid, dans un contexte d'infection virale.
- AHAI avec Ac antiréticulocytes (concernent 10 % des AHAI).

## ➔ Interrogatoire médicamenteux

### L'essentiel à demander

- Rechercher l'instauration d'un nouveau médicament dans le mois précédent et déterminer si c'est la première fois que le patient utilise ce médicament.
- Il est indispensable de déterminer la cause de l'hémolyse (anémie hémolytique auto-immune, déficit en G6PD ou MAT) car la prise en charge est différente.

### Liste non exhaustive

- Anémie hémolytique auto-immune.

Familles	Médicaments
Antibiotiques	C3G (ex. céfixime) et pénicillines (ex. amoxicilline)



Familles	Médicaments
AINS	Aspirine
Antipaludéen	Hémolyse retardée à l'artésunate injectable
Antiparkinsoniens	Lévodopa
Antihypertenseur	Alpha-méthylidopa

! **REMARQUE** : l'hémolyse débute en moyenne 6 jours après une première administration ou à n'importe quel moment lors d'une réintroduction. Le phénotype va du TDA positif jusqu'à l'anémie hémolytique sévère (IgG > IgG + C3d).

■ Microangiopathies thrombotiques.

Mécanismes	Médicaments
MAT liée à une souffrance endothéliale	Mitomycine C, antagoniste du VEGF, gemcitabine, bléomycine, cisplatine
PTT acquis (avec présence d'Ac anti-ADAMTS13) ou autres	Ticlopidine, clopidogrel, ciclosporine, tacrolimus, œstroprogestatifs, quinine, interféron $\alpha$ , immunotoxine anti-CD22

■ Déficit en G6PD.

Liste des substances actives à risque (ANSM, 2014 <sup>11</sup> )	
Contre-indiquées	Acide nalidixique, bleu de méthylène, dapsone, nitrofurantoïne, noramidopyrine, primaquine, rasburicase, sulfadiazine, sulfafurazole, sulfaméthoxazole, sulfasalazine, triméthoprime
Déconseillées	Acide pipémidique, carbutamide, chloroquine, ciprofloxacine, dimercaprol, énoxacine, fluméquine, glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, hydroxychloroquine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine, phénazone, prilocaïne, quinine, spiramycine, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfaméthizole, vitamine K1
Utilisation possible sous condition du strict respect des doses maximales	Acide acétylsalicylique, acide ascorbique, paracétamol

## ➔ Électrophorèse de l'hémoglobine

### Prescription rapide

- Première intention : anémie hémolytique non microcytaire chez un patient à risque de syndrome drépanocytaire majeur (Afrique noire, Maghreb) ou de variant *constant spring* (Chine et Sud-Est asiatique).



- Deuxième intention : en cas d'anémie hémolytique avec bilan étiologique de première intention négatif, toujours garder à l'esprit que le brassage des populations peut conduire au diagnostic d'un syndrome drépanocytaire majeur ou d'un variant *constant spring* chez un patient « d'apparence caucasienne ». Cet examen permet également la mise en évidence d'une hémoglobine instable.

## Interprétation du bilan (adapté du DHOS PHE, 2010<sup>5</sup>)

- Présence d'une fraction anormale de l'hémoglobine.

Variant	Interprétation
HbS > 70 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome drépanocytaire majeur de type SS HbS entre 80 et 90 % + HbF &lt; 20 % (absence d'HbA)</li> <li>• Variant S à l'état hétérozygote associé à une persistance héréditaire de l'Hb fœtale HbS &gt; 70 % + HbF entre 15 et 35 % (absence d'HbA)</li> </ul>
HbS entre 33 et 40 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant S à l'état hétérozygote</li> </ul>

ⓘ **REMARQUE** : ces interprétations sont valables pour les patients > 2 ans. La présence d'un très faible taux d'HbS est compatible avec une transfusion chez un patient porteur de cette anomalie à l'état hétérozygote ou avec un patient sain transfusé avec le sang d'un donneur porteur de cette anomalie à l'état hétérozygote.

## Impact sur l'hémogramme

- Syndrome drépanocytaire majeur (SS) : on observe une anémie hémolytique normocytaire chronique (taux d'Hb basal entre 6 et 10 g/dL) avec un taux de réticulocytes classiquement entre 200 et 300 G/L.
- HbS hétérozygote ± PHHF : hémogramme normal dans tous les cas lorsque le variant S à l'état hétérozygote est isolé et dans la majorité des cas lorsqu'il est associé à une PHHF.

## ➔ Dosage enzymatique (G6PD et autres)

### Prescription rapide

- Première intention : dosage de la G6PD.
- Deuxième intention : les autres déficits enzymatiques sont exceptionnels. Leur recherche est indiquée en cas de négativité de l'ensemble du bilan étiologique de l'hémolyse et est réalisée dans des laboratoires spécialisés (ex. : pyrimidine 5' nucléotidase).

### Interprétation du bilan (G6PD)

- Dosage enzymatique par spectrophotométrie ± biologie moléculaire pour identifier le variant en cas de déficit confirmé.
- À réaliser à distance de la crise hémolytique et de toute transfusion de CE.

- Pour s'affranchir d'un taux de réticulocytes élevé, on dose une autre enzyme érythrocytaire en même temps (pyruvate kinase ou hexokinase).

	Crise hémolytique	À distance
Hémogramme	Tableau d'hémolyse intravasculaire	Normal
Bilan d'hémolyse	Tableau d'hémolyse intravasculaire	Normal
Frottis sanguin	Présence de sphérocytes et hématies mordues (MGG) et de corps de Heinz (bleu de crésyl)	Normal
Dosage G6PD	« Normal » le plus souvent (car réticulocytes plus riches en G6PD que les GR)	Diminution (variable en fonction du type de déficit)

## ➔ Ektacytométrie

### Prescription rapide

- Examen de deuxième intention à prescrire en cas de difficultés d'interprétation de l'EMA.

### Interprétation du bilan

- Mesure la déformabilité des GR dans un milieu en suspension soumis à une force de cisaillement constante et à une osmolarité croissante.

Paramètres	Descriptions	Valeurs de référence
Courbe	Allure générale de la courbe	En forme de cloche
ID max	Correspond à l'index de déformabilité maximale des GR	Normal > 0,4 (unité arbitraire)
Point « hypo »	Osmolarité où la déformabilité des GR est nulle (= GR sphériques)	Normal entre 130 et 145 mOsm/kg (adulte) ou entre 120 et 135 mOsm/kg (nouveau-né)
Point « hyper »	Osmolarité où la déformabilité des GR = ½ ID max (corrélée avec la CCMH et donc l'état d'hydratation cellulaire)	Normal > 330 mOsm/kg

- Cet examen est utilisé pour confirmer une sphérocytose héréditaire en cas d'EMA atypique ou d'EMA normale avec contexte clinique suspect. De plus, c'est le seul examen (hormis la biologie moléculaire) permettant d'objectiver une stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées.



Principaux profils d'intérêts	
<b>Sphérocytose héréditaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil d'allure triangulaire</li> <li>• Diminution de la déformabilité (ID max &lt; 0,4) associée à une fragilité osmotique (hypo ↑) et/ou une déshydratation (hyper ↓) des GR</li> <li>• On observe une déformabilité normale des GR dans de rares cas</li> </ul>
<b>Elliptocytose héréditaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil d'allure trapézoïdale</li> <li>• Diminution de la déformabilité (ID max ↓) modérée dans les formes simples et importantes dans les pyropoïkilocytoses et les elliptocytoses qui fragmentent (par exemple à la naissance)</li> </ul>
<b>Ovalocytose mélanésienne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil plat de la courbe</li> </ul>
<b>Stomatocytose (DHS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil décalé sur la gauche associé à une déshydratation des GR (hyper ↓)</li> <li>• Profil parfois normal (seul la biologie moléculaire permet un diagnostic de certitude dans cette situation)</li> </ul>
<b>CDA type II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil généralement normal</li> <li>• Peut simuler une sphérocytose atypique dans de rares cas</li> </ul>

■ Ne pas confondre avec :

- hémolyse immune : peut simuler un profil de sphérocytose héréditaire ;
- hémoglobinopathies : un syndrome drépanocytaire majeur peut être confondu avec une DHS. Les thalassémies sont souvent associées à un hypo ↓ ± ID max ↓ ;
- carence martiale sévère : on observe souvent une courbe aplatie avec ID max ↓.

## ➔ Cytométrie en flux

### Prescription rapide

- Le test de liaison à l'EMA est l'examen de première intention à réaliser en cas de suspicion de sphérocytose héréditaire. En cas d'EMA atypique ou d'EMA normal avec un contexte clinique de membranopathies (sphérocytose héréditaire ou autre), la réalisation d'une ektacytométrie est indispensable.
- Cet examen permet également, dans certains cas, d'orienter un diagnostic de déficit en G6PD ou d'une pyknoctose infantile.

### Interprétation du bilan

- Test de liaison à l'EMA : la diminution de l'intensité de fluorescence est corrélée à la diminution de la fixation de l'EMA aux protéines de surface du GR (notamment bande 3). Cet examen n'est pas influencé par la présence d'une hémoglobinopathie, d'Ac à la surface des GR ou par une microcytose.

Valeurs seuils proposées par Girodon et al. (2008)<sup>12</sup>

↓ de fluorescence > 21 %	Confirme une SH dans la majorité des cas (spécificité à 96 % et sensibilité à 89 %)
↓ de fluorescence < 16 %	Élimine une SH dans la majorité des cas
Entre les deux	Diagnostic incertain, nécessité d'examen complémentaires (ektacytométrie ± électrophorèse des protéines de membranes du GR)

- Autofluorescence des GR : l'autofluorescence des GR est corrélée à la présence d'un fort stress oxydant dans les GR. On la retrouve classiquement lors d'une crise hémolytique d'un patient porteur d'un déficit en G6PD et dans la pyknocytose infantile.

## ➔ Bilan infectieux

## Prescription rapide

- Hémoculture : en cas d'hémolyse aiguë isolée ou avec point d'appel infectieux.
- Paludisme : toute anémie hémolytique chez un patient fébrile de retour d'une zone d'endémie palustre doit faire suspecter un paludisme (ou une hémolyse retardée à l'artésunate en cas d'antécédent récent d'accès palustre traité).

❗ **REMARQUE** : voir p. 92 les recommandations de la SPLIF publiées en 2007.

- Autres : selon le contexte.

## Interprétation du bilan

Causes classiques	
Sepsis sévère	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium perfringens</i> : rare mais grave. À rechercher en cas d'infections biliaires et digestives ou d'avortement</li> <li>• Autres : streptocoque, entérocoque, staphylocoque, salmonelle, <i>Escherichia coli</i>, etc.</li> </ul>
Paludisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'intensité de l'anémie est approximativement corrélée à la sévérité et à la durée avant traitement de l'accès palustre. Les taux d'Hb les plus bas sont observés avec <i>Plasmodium falciparum</i> et <i>Plasmodium vivax</i></li> <li>• Un taux d'Hb &lt; 7 g/dL chez l'adulte ou &lt; 5 g/dL chez l'enfant est un critère de paludisme grave d'importation. Ainsi, la SPLIF recommande de demander l'avis d'un réanimateur pour l'hospitalisation en urgence en réanimation ou en unité de surveillance continue</li> <li>• L'utilisation d'artésunate nécessite la réalisation d'un hémogramme à J7, J14, J21 et J28 afin de dépister une hémolyse retardée post-artésunate (concerne 13 % des cas)</li> </ul>



Causes plus rares	
<i>Bartonella bacilliformis</i>	• Tableau associant anémie hémolytique aiguë, fièvre, arthralgies et polyadénopathies chez un patient de retour d'Amérique du Sud (transmission par une piqûre de phlébotome)
Trypanosomiase africaine	• Tableau associant anémie hémolytique chronique et fièvre « anarchiques », polyadénopathies et prurit (phase lymphaticosanguine) ou troubles du sommeil + troubles sensitivomoteurs + troubles du comportement (phase méningo-encéphalique) chez un patient de retour d'Afrique subsaharienne (transmission par une piqûre de mouche tsé-tsé)
<i>Babesia divergens</i>	• Tableau associant anémie hémolytique aiguë, fièvre, myalgie et céphalée chez un patient splénectomisé vivant en zone rurale (transmission par une piqûre de tique)

## ➔ Recherche de clone HPN

### Prescription rapide

- La méthode de référence pour la recherche d'un clone HPN est la CMF. On analyse généralement les neutrophiles et les monocytes en première intention ; les hématies seront analysées en seconde intention si les premiers résultats sont douteux ou positifs.
- La recherche d'un clone HPN est indiquée en cas :
  - d'anémie hémolytique acquise, après avoir exclu une origine immune (Coombs négatif) et une MAT (absence de schizocytes) ;
  - d'anémie hémolytique acquise associée à une autre cytopénie, une thrombose, une carence en fer ou une douleur abdominale inexplicée.

### Interprétation du bilan

- Évaluation de la taille du clone :
  - il est nécessaire d'évaluer au moins 200 000 cellules afin d'obtenir une sensibilité < 0,01 % (car un clone est considéré comme significatif > 20 cellules) ;
  - la taille du clone peut varier en fonction du sous-type cellulaire (en général, le clone est plus élevé sur les PNN et les monocytes que sur les GR) ;
  - c'est le clone le plus important qui est utilisé pour la classification.

Taux	Interprétations	Présentation clinique
< 0,01 %	Absence de clone HPN	Asymptomatique
Entre 0,01 et 0,1 %	Mise en évidence d'un déficit en protéines GPI ancrées	Généralement non associée à la maladie HPN hémolytique classique
Entre 0,1 et 1 %	Présence d'un clone HPN minoritaire	Généralement, manifestations thrombotiques sans hémolyse



Taux	Interprétations	Présentation clinique
Entre 1 et 20 %	Présence d'un clone HPN	Maladie HPN hémolytique classique
> 20 %	Présence d'un clone HPN majoritaire	Maladie HPN hémolytique classique

#### ■ Répartition entre les clones type 2 et type 3 :

- le déficit en protéines GPI ancrées est partiel dans les cellules de type 2 et total dans les cellules de type 3. Les GR sont la meilleure option pour différencier type 2 et type 3 ;
- la présence d'un clone type 3 isolé ou en association à un clone type 2 est évocatrice de la présence d'un clone HPN. La proportion des types 2 et 3 n'influence pas le phénotype de la maladie ;
- au niveau de l'analyse des PNN, la présence d'une myélémie ou de PNN hyposegmentés peut être confondue avec un clone type 2. Au niveau de l'analyse des monocytes, la présence de monocytes immatures, de cellules dendritiques et de LHB peut être responsable de la présence d'une population CD14<sup>-</sup> mais FLAER<sup>+</sup>.

## ➔ Plombémie

- Se référer à la page 16 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Pas d'indication dans la majorité des cas.
- Le myélogramme est indiqué en cas de suspicion de CDA type II, pour rechercher une localisation médullaire de lymphome en cas d'AHAI et pour rechercher un SMD ou une aplasie médullaire en cas de clone HPN.

### Interprétation du bilan

- Dans la majorité des anémies hémolytiques, on observe une moelle de richesse normale ou augmentée associée à une hyperplasie de la lignée érythroblastique et pouvant être associée à des signes de dysérythropoïèse non spécifique.
- En cas de CDA type II, on observe classiquement une moelle de richesse normale ou augmentée associée à une hyperplasie de la lignée érythroblastique et des images de dysérythropoïèse caractéristiques (environ 10 % d'érythroblastes binucléés concernant essentiellement les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles et possédant 2 noyaux de taille et de densité chromatiniennes similaires).

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Se référer aux pages 31 et 33 pour l'évaluation de la gravité d'une anémie, les règles de transfusion de concentrés érythrocytaires et l'utilisation des agents stimulants l'érythropoïèse.



## ➔ Hémolyses immunes

### AHAI à Ac « chauds » (adapté de la HAS, 2017<sup>13</sup>)

- Première intention :
  - corticothérapie *per os* à forte dose (ex. : prednisone 1 mg/kg/j chez l'adulte ou 2 mg/kg/j chez l'enfant) ;
  - association systématique à de l'acide folique pour prévenir une carence liée à l'hyperhémolyse et favoriser la régénération médullaire ;
  - la phase d'hémolyse aiguë augmente le risque de thrombotique. Une prophylaxie par HBPM est à discuter chez l'adulte en fonction des autres FDR de MTEV présents.
- Évaluation de l'efficacité après 4 semaines :
  - si arrêt de l'hémolyse et correction partielle de l'anémie : décroissance progressive des doses jusqu'à la dose minimale efficace avec maintien du traitement pendant au moins 3 mois après la normalisation du taux d'Hb et du bilan d'hémolyse (minimum : 3-6 mois) ;
  - en cas de corticorésistance (persistance d'une hémolyse active avec une anémie pouvant nécessiter un support transfusionnel) ou de corticodépendance (réapparition de l'hémolyse lors de la diminution des doses de corticoïdes) : d'autres traitements sont possibles (splénectomie, immunosuppresseurs, rituximab, etc.). Le choix sera adapté au cas par cas.
- Indication de la transfusion de CE :
  - elle est indiquée uniquement en cas d'anémie aiguë associée à une mauvaise tolérance clinique ;
  - le rendement transfusionnel est généralement faible car les GR transfusés sont détruits par les auto-Ac du patient.
- En cas de grossesse :
  - le maintien d'un taux d'Hb > 10 g/dL est conseillé ;
  - dépistage systématique d'une hémolyse chez le nouveau-né (anémie hémolytique transitoire dans de rares cas).

### AHAI à Ac « froids »

- Formes aiguës post-infectieuses (enfants et jeunes adultes +++):
  - l'évolution est généralement favorable en quelques semaines ;
  - la corticothérapie n'est pas indiquée et la transfusion de CE est à discuter en cas d'anémie mal tolérée.
- Formes chroniques (adultes > 50 ans +++):
  - la principale mesure à appliquer est d'éviter autant que possible de s'exposer au froid ;
  - la transfusion de CE réchauffés à 37 °C est indiquée en cas d'anémie mal tolérée.

### Cas particuliers des médicaments

- La prise en charge est variable pour les hémolyses immunes.
- Simple surveillance en cas de test de Coombs direct positif isolé.
- Arrêt du médicament ± associé à une corticothérapie ou une perfusion d'IgG polyvalentes IV dans les formes sévères.

## ➔ Hémolyses constitutionnelles

### Syndromes drépanocytaires majeurs

- Les patients ayant une anémie chronique stable (Hb de base entre 7 et 9 g/dL) ne nécessitent généralement pas de transfusions sanguines ni d'échanges transfusionnels.
- La transfusion sanguine est indiquée en cas d'aggravation aiguë de l'anémie. La valeur cible d'Hb ne doit pas dépasser de 1 ou 2 g/dL le taux de base du patient.
- Les échanges transfusionnels peuvent être indiqués de façon temporaire (grossesse, certaines interventions chirurgicales et crises drépanocytaires non contrôlées) ou au long cours (défaillance chronique d'organe ou vasculopathie cérébrale). Le but est d'obtenir un taux d'HbS < 30 %.
- L'hydroxyurée est indiquée en cas de syndrome drépanocytaire majeur (type SS ou Sbêta0) associée à 3 hospitalisations dans l'année pour CVO, 1 STA grave ou la récurrence d'un STA.

### Membranopathies

- Elliptocytose héréditaire simple et ovalocytose mélanésienne : pas de prise en charge particulière.
- Sphérocytose héréditaire et stomatocytose héréditaire :
  - nécessitent une prise en charge spécialisée ;
  - la transfusion de CE peut être proposée ponctuellement ou au long cours pour les formes les plus sévères ;
  - la splénomégalie est une alternative intéressante pour les formes sévères de sphérocytose mais elle est contre-indiquée dans la stomatocytose (risque de complications thromboemboliques veineuses) ;
  - la stomatocytose héréditaire peut être associée à une surcharge martiale qu'il faudra également prendre en charge.

## ➔ Ictère hémolytique néonatal

- Mise en place d'une photothérapie intensive ou d'une exsanguino-transfusion.
- Le choix sera fait en fonction du taux de bilirubine totale et de la présence ou non d'un contexte à risque d'encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë.
- Les valeurs seuils de bilirubine totale indiquant l'exsanguino-transfusion les plus couramment utilisées sont issues des recommandations américaines de 2004<sup>14</sup>.



# Polyglobulie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La polyglobulie est définie par une augmentation du VGT > 25 % du VGT théorique. Cet examen n'est pas réalisé en première intention ; la suspicion de polyglobulie est définie sur les valeurs de l'hématocrite ou de l'hémoglobine.
- Plusieurs publications montrent que l'hématocrite est plus fiable que le taux d'hémoglobine (manque de sensibilité).



#### POLYGLOBULIE

- **Possible, si hématocrite :**
  - > 54 % chez l'homme
  - > 47 % chez la femme
- **Très probable, si hématocrite :**
  - > 60 % chez l'homme
  - > 54 % chez la femme`

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 3 % pour l'hémoglobine et 2,3 % pour l'hématocrite.
- Nouveau-né :
  - polyglobulie néonatale (pouvant aller jusqu'à 23 g/dL) liée à l'hypoxie intra-utérine. Il s'ensuit une discrète augmentation du taux d'Hb par hémococoncentration les premiers jours, puis une diminution progressive jusqu'à atteindre le minimum à 2 mois. Le taux d'Hb réaugmente jusqu'à la puberté où il atteint les valeurs de l'adulte (avec un taux d'Hb > 0,5 à 1 g/dL chez les garçons en raison de la sécrétion accrue de testostérone) ;
  - le taux d'Hb dépend du type de prélèvement. Il est légèrement augmenté en cas de prélèvement capillaire et significativement diminué en cas de prélèvement de sang de cordon.
- Tabagisme chronique : parfois associé à une discrète polyglobulie. Celle-ci est corrélée avec la durée et l'intensité d'exposition du CO.
- Haute altitude (> 3 000 m) : peut être responsable d'une polyglobulie. Elle apparaît en général après 1 semaine en haute altitude et peut atteindre des valeurs assez élevées.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses polyglobulies sont rares pour les échantillons sanguins passés en mode automatique et plus fréquentes pour les échantillons passés en mode manuel sur les automates d'hématologie (dans la majorité des cas ces derniers concernent les prélèvements urgents ou les tubes contenant une faible quantité de sang).

Causes	Conduite à tenir
Prélèvement mal homogénéisé et analysé en manuel sur un automate	• Réanalyse de l'échantillon après homogénéisation
Un garrot posé plus de 60 secondes peut entraîner une hémococoncentration	• Effectuer un nouveau prélèvement en cas de doute

### ➔ Algorithme décisionnel

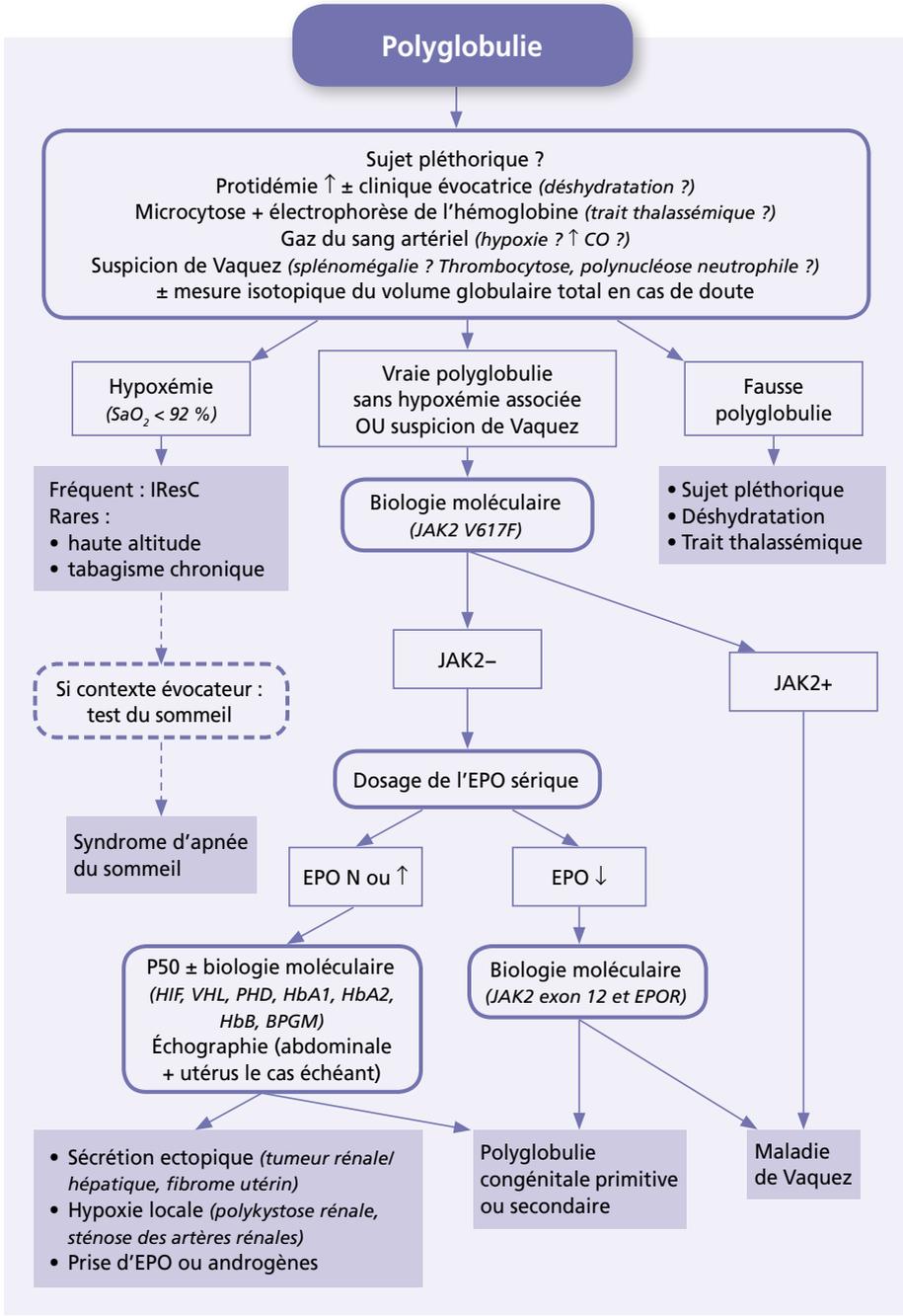
Voir l'algorithme page suivante.

### Polyglobulies néoplasiques et congénitales

- Une polyglobulie « inexplicée » doit faire rechercher en priorité une cause constitutionnelle chez l'enfant et le jeune adulte et une maladie de Vaquez chez l'adulte > 40 ans.
- Dans la population générale, la prévalence de la maladie de Vaquez est estimée à 30 cas pour 100 000 habitants ; 60 % des cas ont plus de 60 ans et 10 % ont moins de 40 ans. Elle est exceptionnelle chez l'enfant et le jeune adulte.
- Les polyglobulies constitutionnelles sont diagnostiquées en priorité chez l'enfant et le jeune adulte mais sont très rares comparées aux causes secondaires. Elles représentent moins de 5 % des causes de polyglobulies chez l'enfant et l'adulte de moins de 40 ans.
- Chez les femmes, une polyglobulie constitutionnelle peut passer inaperçue pendant de nombreuses années en raison des règles et donc être diagnostiquée tardivement (âge médian du diagnostic proche de celui de la maladie de Vaquez !).

### Polyglobulies réactionnelles

- Les hypoxémies chroniques sont responsables de plus de la moitié des polyglobulies secondaires. La cause la plus fréquente est la BPCO.
- Les polyglobulies liées à une « mauvaise hygiène de vie » (obésité + tabagisme chronique) peuvent représenter jusqu'à 10-15 % des cas dans certaines études.
- Les fausses polyglobulies liées à une hémococoncentration sont principalement retrouvées en cas de prise de diurétiques, de diarrhée chronique et chez les grands brûlés.
- Le dopage à l'EPO (pour les « sports d'endurance ») et le dopage aux androgènes (pour les « sports de force ») doivent être évoqués chez les sportifs de hauts niveaux. Les androgènes peuvent également être utilisés à visée thérapeutique (déficit androgénique lié à l'âge, transsexualité femme → homme).



- On observe une polyglobulie chez 5 à 20 % des greffés rénaux. Classiquement, elle apparaît durant la première année après la transplantation et disparaît spontanément après une période de 1 à 4 ans.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à la polyglobulie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Érythrose cutanée, particulièrement visible au niveau du visage et des mains</li> <li>• Signes neurologiques (céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies, etc.)</li> <li>• Érythromyalgies (douleurs au niveau des extrémités des pieds et des mains s'accompagnant de sensations de brûlures)</li> </ul>
<b>Risque thrombotique lié à la polyglobulie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La maladie de Vaquez augmente significativement le risque de thromboses. Les thromboses artérielles sont plus fréquentes que les thromboses veineuses (AVC et IDM sont les plus fréquents). De plus, on observe une proportion anormalement élevée de thromboses des veines splanchniques et cérébrales</li> <li>• Les polyglobulies congénitales sont également associées à une augmentation du risque thrombotique</li> <li>• Le risque thrombotique des polyglobulies secondaires est controversé. Néanmoins, le risque de thrombose artérielle semble plus élevé en cas de tabagisme chronique et le risque d'embolie pulmonaire semble plus élevé en cas de maladie pulmonaire chronique obstructive</li> <li>• Il ne semble pas y avoir d'association entre la valeur de l'hématocrite et le risque thrombotique</li> </ul>
<b>Orientation vers une maladie de Vaquez</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit aquagénique dans 85 % des cas (sensation intense de picotements après contact avec de l'eau chaude)</li> <li>• Syndrome tumoral modéré (splénomégalie dans 70 % des cas et hépatomégalie dans 40 % des cas)</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause secondaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sécheresse buccale, persistance du pli cutanée, oligurie, hypoTA, tachycardie → déshydratation ?</li> <li>• Association toux chronique + expectorations + dyspnée (d'effort puis de repos) → BPCO ?</li> <li>• Somnolence diurne, ronflement, agitation nocturne → syndrome d'apnée du sommeil ?</li> <li>• Homme d'âge mur, pléthorique, stressé et hypertendu ± consommation excessive d'alcool et de tabac → syndrome de Gaïsböck ?</li> <li>• Femme présentant pesanteur pelvienne et ménorragies ± métrorragies → fibrome utérin ?</li> <li>• Signes rénaux (douleurs lombaires, hématurie, etc.) → polykystose rénale AD ? Tumeur rénale ?</li> <li>• Contexte de cirrhose, VHB ou VHC + signes de décompensation (ictère, ascite) → tumeur hépatique ?</li> </ul>



## Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la polyglobulie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'intensité de la polyglobulie n'a pas de valeur d'orientation entre cause réactionnelle et clonale</li> <li>• Des valeurs extrêmes sont possibles dans les 2 cas</li> </ul>
<b>Microcytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traits thalassémiques : la microcytose induite par la diminution de la synthèse d'Hb est compensée par une augmentation de l'EPO qui entraînera une augmentation du nombre de GR : c'est ce qu'on appelle une pseudo-polyglobulie microcytaire</li> <li>• Maladie de Vaquez : une microcytose est possible en cas de carence martiale associée. Elle concerne environ 10 % des patients et est souvent associée à une thrombocytose &gt; 1 000 G/L (thrombopathie ? Willebrand acquis ?) ou à la présence d'une thrombose des veines splanchniques (rupture de varices œsophagiennes ?)</li> <li>• Autres causes : absence de microcytose</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence d'une thrombocytose et/ou d'une neutrophilie oriente vers une maladie de Vaquez ou un syndrome paranéoplasique</li> <li>• Les « gros fumeurs » peuvent également présenter une polyglobulie associée à une discrète neutrophilie</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin et myélogramme/BOM

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- L'examen du frottis sanguin et médullaire n'apporte pas de valeur ajoutée.
- En cas de suspicion de maladie de Vaquez, une BOM pourra être indiquée afin de confirmer le diagnostic.

#### Interprétation du bilan

- Dans la maladie de Vaquez, on observe une moelle de richesse augmentée pour l'âge (avec quasi-disparition des adipocytes) associée à une panmyélose (hyperplasie des 3 lignées myéloïdes sans signes de dysplasie associée). Les mégacaryocytes sont souvent pléomorphes et regroupés en petits amas lâches.

## ➔ Gaz du sang

### Prescription rapide

- Première intention : gaz du sang artériel et veineux (détermination de la P50).
- Deuxième intention :
  - en cas de doute sur un syndrome d'apnée du sommeil : effectuer un test du sommeil ;
  - après avoir éliminé « fausses polyglobulies, hypoxémies et maladie de Vaquez » : détermination de la P50. Une diminution de la P50 oriente vers une polyglobulie secondaire congénitale qui devra être confirmée par des examens de biologie moléculaire.

### Interprétation du bilan

- Évaluer la qualité du prélèvement :
  - prélèvement artériel ou veineux ?

	Artériel	Veineux
Aspect	Rouge	Noir
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80-100	≈ 40
SaO <sub>2</sub> (%)	97-100	≈ 80

- contamination par des bulles d'air ? La présence de bulle d'air dans la seringue peut entraîner une ↑ de la pO<sub>2</sub> et une ↓ de la pCO<sub>2</sub> ;
- conditions de transport correctes ? L'échantillon doit être transporté dans la glace et analysé en moins de 30 minutes. Une mauvaise conservation de l'échantillon peut entraîner une ↓ du pH et de la pO<sub>2</sub> et une ↑ de la pCO<sub>2</sub>.
- Hypoxémies chroniques : toute hypoxémie importante et prolongée (SaO<sub>2</sub> < 92 %) peut être responsable d'une polyglobulie. C'est une cause fréquente de polyglobulie secondaire.

Causes	Descriptions
Haute altitude (> 3 000 mètres)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Habitants permanents (Tibet, Andes) : la polyglobulie est variable et peut devenir très importante en cas d'association à d'autres complications liées à la haute altitude (ex. : cœur pulmonaire chronique)</li> <li>• Séjour temporaire : la polyglobulie apparaît en général après 1 semaine en haute altitude. Elle est réversible</li> </ul>
Tabagisme chronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Défini par une SaO<sub>2</sub> &lt; 92 % et une HbCO &gt; 5 %</li> <li>• La polyglobulie est rare dans ce contexte. Elle concerne essentiellement les « gros fumeurs » ayant d'autres FDR de polyglobulie associés</li> <li>• On peut citer le syndrome de Gaisbock qui concerne classiquement des hommes d'âge mûr, pléthoriques, stressés, hypertendus et pouvant associer une consommation abusive d'alcool et de tabac</li> </ul>





Causes	Descriptions
IResC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définie par une <math>PaO_2 &lt; 60</math> mmHg. C'est à partir de cette valeur que de faibles variations de <math>PaO_2</math> entraînent de fortes variations de <math>SaO_2</math></li> <li>• L'apparition d'une polyglobulie dans ce contexte est un facteur de gravité de l'insuffisance respiratoire faisant discuter la mise sous oxygénation longue durée du patient</li> <li>• La cause la plus fréquente est la BPCO. On retrouve aussi le syndrome « obésité-hypoventilation », l'emphysème pulmonaire, l'asthme chronique, les pneumopathies interstitielles chroniques, etc.</li> </ul>
Syndrome d'apnée du sommeil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Défini par des valeurs de <math>SaO_2</math> nocturnes <math>&lt; 92\%</math> associées à des valeurs de <math>SaO_2</math> diurnes normales dans certains cas</li> <li>• Les symptômes associent somnolence diurne, ronflement, agitation nocturne</li> <li>• Cause fréquente de polyglobulie « inexpliquée »</li> </ul>

- Diminution de la P50 : c'est une cause rare de polyglobulie secondaire caractérisée par une diminution de la  $PaO_2$  pour laquelle l'hémoglobine est à mi-saturation. Cet examen est utile au diagnostic des hémoglobines hyperaffines, déficit en 2,3 DPG et méthémoglobinémies congénitales.

Causes	Descriptions
Hémoglobine hyperaffine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doit être suspectée en cas de polyglobulie chez un sujet jeune, avec bilan étiologique négatif + le cas échéant une histoire familiale suspecte</li> <li>• Plus de 200 Hb anormales ayant une affinité augmentée pour l'<math>O_2</math> ont été décrites. C'est la plus fréquente des polyglobulies congénitales secondaires. On observe une polyglobulie secondaire dans un tiers des cas</li> <li>• Confirmation du diagnostic par biologie moléculaire. La mise en évidence d'une Hb anormale à l'électrophorèse est un argument en faveur de ce diagnostic, mais cette méthode ne devrait pas être utilisée en dépistage car de nombreux variants ne sont pas détectés</li> </ul>
Déficit en 2,3-DPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lié à un déficit congénital en BPGM dans le GR</li> <li>• Confirmation du diagnostic par dosage du 2,3-DPG, mesure de l'activité de la DPGM ou biologie moléculaire</li> </ul>
Méthémoglobinémies congénitales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de gravité variable mais le plus souvent diagnostiquée très tôt</li> <li>• Confirmation du diagnostic par mise en évidence de méthémoglobinémie</li> </ul>

## ➔ Échographie abdominale

### Prescription rapide

- Échographie abdominale : recherche de kystes rénaux, d'une splénomégalie et d'une tumeur hépatique/rénale.

### Interprétation du bilan

- Polykystose rénale autosomique dominante :
  - liée principalement à une hypoxie « locale » ;
  - le diagnostic est généralement posé devant la mise en évidence de kystes dans les 2 reins ( $\pm$  associés à une insuffisance rénale, une hématurie, des calculs rénaux, des douleurs lombaires et/ou des kystes hépatiques) et la notion d'antécédents familiaux pour cette pathologie ;
  - elle est dépistée à un âge très variable. En général, les kystes ont une taille suffisante pour être dépistés à l'échographie rénale dans 50 % des cas à l'âge de 10 ans et dans presque 100 % des cas à l'âge de 30 ans ;
  - responsable de 8 % des cas d'IReSC. L'atteinte rénale débute en général vers 40 ans et évolue en 10 à 20 ans vers une insuffisance rénale terminale ;
  - la polyglobulie est surtout visible dans les stades précoces. On observera plutôt une hémoglobine normale ou légèrement diminuée dans les stades les plus avancés de la maladie ;
  - la sténose des artères rénales peut également entraîner une hypoxie « locale » qui sera exceptionnellement responsable d'une polyglobulie.
- Syndrome paranéoplasique :
  - lié à une sécrétion ectopique d'EPO ;
  - concerne 5 à 10 % des hépatocarcinomes hépatiques, < 5 % des cancers du rein et très rarement d'autres tumeurs ;
  - la polyglobulie se normalise rapidement après résection de la tumeur. Une persistance ou récurrence de la polyglobulie doit faire suspecter une résection incomplète de la tumeur primitive ou la présence de métastases sécrétant de l'EPO ;
  - certaines tumeurs des surrénales (ex. : phéochromocytome) peuvent également entraîner une polyglobulie, mais liée à une hémococoncentration.
- Mise en évidence d'une splénomégalie :
  - dans cette indication, l'échographie est particulièrement utile pour les patients dont la rate est difficilement palpable, notamment en cas d'obésité ;
  - présence d'une splénomégalie dans plus de 75 % des maladies de Vaquez ;
  - en l'absence de pathologie hépatique, l'association polyglobulie + splénomégalie est un très bon signe d'orientation. Néanmoins, dans de rares cas, cette association peut correspondre à un autre syndrome myéloprolifératif (LMC, thrombocythémie essentielle ou myélofibrose primitive).

## ➔ Dosage de l'EPO sérique

### Prescription rapide

- Dosage de l'EPO sérique : toutes les techniques dosent EPO endogène + EPO de synthèse. Les concentrations d'EPO ne sont pas influencées par l'âge ou l'ethnie.



## Interprétation du bilan

Taux	Étiologies
EPO élevé (polyglobulie secondaire)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxie chronique (IResC, tabac, syndrome d'apnée du sommeil, haute altitude)</li> <li>• Sécrétion ectopique d'EPO (tumeurs rénales et hématiques, fibrome utérin hémangioblastome du cervelet)</li> <li>• Hypoxémie « locale » (polykystose rénale, sténose des artères rénales)</li> <li>• Il faut toujours garder à l'esprit la possibilité du dopage à l'EPO chez les sportifs de haut niveau (notamment dans les sports d'endurance)</li> <li>• Certaines polyglobulies congénitales (hémoglobine hyperaffine et déficit en 2,3-DPG)</li> </ul>
EPO basse (polyglobulie primitive)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Vaquez</li> <li>• Certaines polyglobulies congénitales (ex. : mutation du gène du récepteur de l'EPO responsable d'une hypersensibilité à l'EPO)</li> </ul>
EPO normale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indéterminée</li> </ul>

## ➔ Biologie moléculaire

### Prescription rapide

- Première intention : recherche de la mutation JAK2 V617F.
- Deuxième intention : recherche de mutation sur l'exon 12 de JAK2.
- Polyglobulie avec bilan étiologique négatif et/ou histoire familiale douteuse : panel NGS à la recherche d'une polyglobulie congénitale primitive (EPOR) ou secondaire (VHL, BPGM, EGLN1, EPAS1, HbA1 et 2, HbB).

## Interprétation du bilan

- Maladie de Vaquez.

Causes	Descriptions
JAK2 V617F	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positif dans 97 % des maladies de Vaquez mais retrouvé également dans d'autres hémopathies myéloïdes (thrombocytémie essentielle, la myélofibrose primitive et l'ARSI-T)</li> <li>• La charge allélique médiane dans la maladie de Vaquez est &gt; 50 % (mais des charges alléliques allant de 1 à 100 % sont possibles). Elle est corrélée avec le taux d'Hb, l'hyperleucocytose, l'intensité de la splénomégalie et le risque de transformation en myélofibrose primitive</li> <li>• On observe une perte de la mutation dans 50 % des acutisations en LAM</li> </ul>
JAK2 exon 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % spécifique de la maladie de Vaquez mais positif dans 2 % des cas</li> <li>• On observe souvent une polyglobulie isolée</li> </ul>

■ Polyglobulies congénitales.

Causes	Descriptions
Primitives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mutation <i>EPOR</i> est responsable d'une activation constitutive du récepteur à l'EPO</li> <li>• Environ 10 % des polyglobulies congénitales</li> </ul>
Secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIF, VHL, PHD : anomalie de la voie de l'hypoxie. Elles concernent environ 50 % des polyglobulies congénitales (les plus fréquentes étant PHD2 et HIF2). Ces mutations sont associées à un risque augmenté de paragangliome et de phéochromocytome</li> <li>• HbA1, HbA2, HbB : variants d'Hb ayant une hyperaffinité pour l'O<sub>2</sub>. Elles sont associées à une diminution de la P50 et parfois à la présence d'une Hb anormale à l'électrophorèse de l'Hb</li> <li>• BPGM : entraîne un déficit en 2,3-DPG dans le GR. Ce sont les plus rares</li> </ul>

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les fausses polyglobulies ne nécessitent aucune prise en charge.
- Les polyglobulies secondaires nécessitent le traitement de la cause. Des saignées sont parfois proposées.
- La polyglobulie de Vaquez et les polyglobulies congénitales nécessitent une prise en charge spécialisée.

### ➔ Gestion du risque thrombotique

#### Maladie de Vaquez (Tefferi et Barbui, 2019<sup>15</sup>)

- Traitement d'attaque :
  - réalisation de saignées en urgence afin d'obtenir un hématoците < 45 % ;
  - ces saignées seront en général répétées tous les 2 jours jusqu'à obtenir l'hématoците cible. Elles peuvent entraîner une carence martiale qu'il ne faudra pas supplémenter.



■ Traitement de fond.

Risque	Critères	Traitements
Faible	Âge ≤ 60 ans ET pas d'ATCD de thromboses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirine (1 prise par jour ; 2 prises par jour en cas de FDR, CV ou de leucocytose)</li> </ul>
Élevé	Âge > 60 ans ET/OU ATCD de thromboses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirine (1 prise par jour ; 2 prises par jour en cas d'ATCD de thromboses artérielles)</li> <li>• Association systématique d'un cytoréducteur (hydroxyurée en première intention)</li> <li>• Association avec une anticoagulation au long cours en cas d'ATCD de thromboses veineuses</li> </ul>

❗ **REMARQUE** : le clopidogrel est une alternative à l'aspirine. L'interféron  $\alpha$  (sujets jeunes) et le busulfan (sujets âgés) sont des alternatives à l'hydroxyurée. Les inhibiteurs de JAK2 (ex. : ruxolitinib) ne sont pas recommandés en première intention.

## Autres situations (adapté de la BSH, 2019<sup>16</sup>)

■ Polyglobulies congénitales :

- le risque thrombotique est variable en fonction de la mutation retrouvée (les hémoglobines hyperaffines semblent être les plus à risque) ;
- aspirine au long cours pour les patients ayant un risque thrombotique élevé ;
- la diminution de l'hématocrite n'est pas toujours associée à une diminution du risque thrombotique ; en revanche, elle améliore les symptômes d'hyperviscosité dans la majorité des cas ;
- les saignées sont recommandées chez les patients ayant des symptômes d'hyperviscosité sanguine et en cas d'antécédents personnels ou familiaux de thromboses liées la polyglobulie. L'objectif est de maintenir un hématocrite < 52 %.

■ IResC :

- évaluation par un pneumologue afin d'évaluer l'utilité d'une oxygénothérapie au long cours. En cas de persistance de la polyglobulie, une prise en charge symptomatique est envisagée ;
- les saignées sont recommandées chez les patients ayant un hématocrite > 56 % et/ou des symptômes d'hyperviscosité sanguine ;
- l'objectif est de maintenir un hématocrite aux alentours de 50-52 %.

■ Greffés rénaux :

- le risque thrombotique lié à la polyglobulie est faible ;
- l'utilisation d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 permet de réduire l'Ht dans la majorité des cas. La diminution atteint son nadir à 3 mois et persiste pendant plusieurs années ;
- les saignées ne sont pas associées à une diminution du risque thrombotique mais améliore les symptômes d'hyperviscosité dans la majorité des cas. Les saignées sont à discuter chez les patients ayant des symptômes d'hyperviscosité sanguine, avec un hématocrite cible < 50 %.



## Anomalies de la lignée plaquettaire

- Thrombopénie
- Thrombocytose





# Thrombopénie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur aux valeurs de référence (le seuil est le même pour les hommes et les femmes).
- Une thrombopénie peut avoir un VMP compris ou supérieur aux valeurs de références (seuil variable en fonction de l'automate utilisé).



#### EXPLORATION

- Si plaquettes < 150 G/L chez l'adulte et l'enfant
- Si VMP > normes de l'automate

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 5,1 % pour le taux de plaquettes et 2 % pour le VMP.
- Grossesse :
  - diminution du taux de plaquettes, débutant à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Cela aboutit à une thrombopénie dite « gestationnelle » dans 5 à 10 % des cas. Le mécanisme n'est pas totalement élucidé (hémodilution + clairance plaquettaire au niveau du placenta ?), et le taux est rarement inférieur à 80 G/L ;
  - augmentation du VMP dans certains cas.
- Séjours prolongés en haute altitude (> 3 000 m) : association probable à une diminution du taux de plaquettes de l'ordre de 10 à 20 %. Cette diminution est modérée et donc rarement responsable d'une véritable thrombopénie.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses thrombopénies sont très fréquentes et la recherche de caillots et d'amas plaquettaires n'est pas fiable à 100 %. Il est donc recommandé de contrôler une thrombopénie sur un premier bilan avant de prescrire des examens complémentaires.

Causes	Conduite à tenir
Prélèvement coagulé ou amas plaquettaire liés à un prélèvement difficile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faire un nouveau prélèvement</li> </ul>
Prélèvement dilué (ex. : patient perfusé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faire un nouveau prélèvement</li> </ul>
Amas plaquettaires ou satellitisme plaquettaire liés à l'EDTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendre une estimation des plaquettes (supérieures à... G/L) si suffisant</li> <li>• Utilisation de gentamycine pour désagréger les plaquettes</li> <li>• Faire un nouveau prélèvement avec un autre anticoagulant (ex. : citrate de sodium)</li> <li>• En dernier recours, prélèvement capillaire avec décompte en cellule de Malassez</li> </ul>
Plaquettes géantes (syndrome de Bernard-Soulier ou MYH9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réanalyse de l'échantillon avec une autre méthode (ex. : utilisation du CD61, si disponible)</li> <li>• En dernier recours, prélèvement capillaire avec décompte en cellule de Malassez</li> </ul>

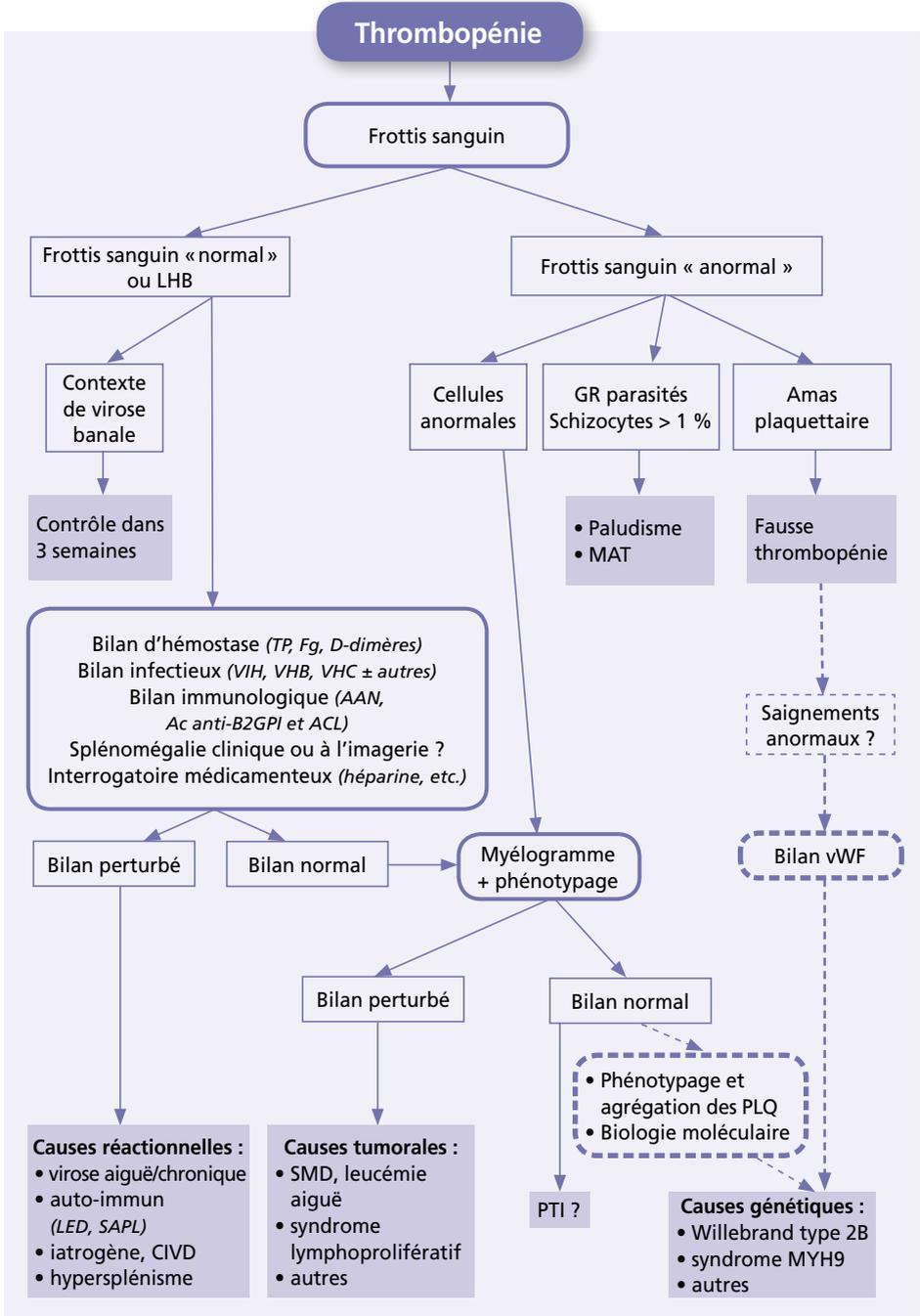
- Dans la majorité des cas, le VMP mesuré par un automate d'hématologie cellulaire est fiable pour les valeurs normales et basses. La cytologie est plus fiable pour rechercher un excès de grandes plaquettes et de plaquettes géantes.

### ➔ Algorithme décisionnel

Voir l'algorithme page suivante.

### Chez l'adulte

- Une thrombopénie est retrouvée chez environ 1 % des adultes hospitalisés dans une unité de soins classique, 10 % des femmes enceintes et près de 50 % des patients hospitalisés en soins intensifs.
- Une thrombopénie peut être observée dans toutes les hémopathies malignes en cas d'envahissement médullaire. Parfois, d'autres mécanismes sont associés (PTI, SAM, spléno-mégalie, etc.).



- Au cours de la grossesse, une thrombopénie est retrouvée dans environ 10 % des cas. La thrombopénie est dite « gestationnelle » dans 70 à 80 % des cas. Celle-ci apparaît généralement à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre et descend rarement en dessous de 80 G/L. Un taux < 80 G/L, un début précoce ou un contexte clinique particulier doivent faire rechercher une autre cause. La pré-éclampsie concerne 20 % des cas et le PTI 2-3 % des cas.
- En unité de soins intensifs, les thrombopénies immunes liées à un médicament représentent 20 % des cas (les antibiotiques sont les plus fréquemment mis en cause) ; celles-ci peuvent être isolées ou associées à une autre cause. La diminution rapide et profonde des plaquettes doit faire rechercher une cause immune liée à un médicament, un purpura post-transfusionnel et un PTT. À l'inverse, le sepsis et la CIVD sont la cause de nombreuses thrombopénies mais le taux de plaquettes est rarement inférieur à 20 G/L.
- Une thrombopénie est classique dans les 3 premiers jours après un traumatisme majeur ou une chirurgie lourde. Elle est en général rapidement résolutive ; la persistance ou l'aggravation de la thrombopénie à J5 doit faire suspecter une complication. À noter que les TIH sont graves mais en réalité très rares (< 1 %).
- Les patients ayant subi une chirurgie cardiaque majeure avec circulation extracorporelle présentent souvent une thrombopénie liée à une hémolyse mécanique, une hémodilution ou aux médicaments utilisés (anti-GP2b3a, héparine, etc.).

## En pédiatrie

- Les viroses sont les causes les plus fréquentes de thrombopénie. Elles sont généralement modérées et se normalisent en 2 à 3 semaines.
- L'apparition brutale d'une thrombopénie profonde de façon concomitante ou peu de temps après un épisode infectieux doit faire suspecter un PTI.
- La persistance de la thrombopénie au-delà de quelques semaines fait suspecter une cause constitutionnelle et peut justifier une consultation en hématologie.
- Il est rare de dépister une leucémie aiguë sur une thrombopénie isolée à cet âge.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

#### Signes liés à la thrombopénie

- Plaquettes > 50 G/L : généralement asymptomatique
- Plaquettes entre 20 et 50 G/L : risque hémorragique faible, notamment purpura pétéchial et ecchymoses. Ce risque est présent essentiellement en cas d'association à d'autres facteurs de risque (ex. : trouble de la coagulation)
- Plaquettes < 20 G/L : risque hémorragique important
- L'apparition soudaine d'une hémorragie en nappe et prolongée doit faire suspecter une CIVD



<p><b>Risque thrombotique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIH de type 2 et SAPL : thromboses artérielles et veineuses sont possibles. De plus, les complications obstétricales sont fréquentes dans le SAPL (ex. : FCS)</li> <li>• CIVD : on observe principalement des thromboses veineuses (ex. : localisation cutanée)</li> </ul>
<p><b>Orientation vers une cause secondaire</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre ± point d'appel ou retour d'une zone d'endémie palustre → infection ?</li> <li>• Douleurs articulaires ± atteinte cutanée (rougeurs en « ailes de papillon » ou plaques rouges arrondies au niveau du visage) ± autres → lupus disséminé ?</li> <li>• Diarrhée sanglante + insuffisance rénale aiguë → SHU ?</li> <li>• Signes neurologiques + insuffisance rénale aiguë et/ou fièvre → PTT ?</li> </ul>
<p><b>Orientation vers une hémopathie maligne</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG ± hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathie, splénomégalie, hépatomégalie) → leucémie aiguë ? Syndrome lymphoprolifératif ?</li> <li>• Manifestations auto-immunes (notamment vascularite et polychondrite atrophiante) → SMD ?</li> </ul>
<p><b>Orientation vers une cause constitutionnelle</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'âge du diagnostic est très variable ; les formes sévères peuvent être diagnostiquées dès la naissance et les formes modérées peuvent être découvertes suite à un bilan de routine à un âge avancé</li> <li>• À suspecter quand la thrombopénie s'intègre dans un contexte syndromique ou si ATCD familiaux</li> </ul>

## Particularités de l'hémogramme

<p><b>Intensité de la thrombopénie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La thrombopénie gestationnelle est rarement &lt; 80 G/L</li> <li>• Un taux de plaquettes &lt; 20 G/L doit faire suspecter en priorité un PTI, une cause médicamenteuse immuno-allergique, un purpura post-transfusionnel, un PTT, voire une cause constitutionnelle (en pédiatrie)</li> </ul>
<p><b>VMP</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VMP augmenté dans les thrombopénies d'origine périphérique (ex. : PTI) et certaines thrombopénies constitutionnelles (ex. : syndrome MYH9)</li> <li>• VMP normal dans la majorité des thrombopénies d'origine centrale liées à un envahissement médullaire par des cellules anormales (ex. : leucémies aiguës)</li> </ul>



<p><b>Fraction de plaquettes immatures (IPF %)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains automates déterminent la fraction des plaquettes immatures (IPF %), correspondant plus ou moins aux plaquettes réticulées</li> <li>• Les valeurs moyennes d'IPF % chez les sujets sains s'échelonnent entre 1,2 et 3,5 % selon les études</li> <li>• Les valeurs d'IPF % sont augmentées dans tous les cas de thrombopénies ; c'est l'intensité de l'augmentation qui varie selon l'étiologie. Le pouvoir discriminant de l'IPF est d'autant plus important que la thrombopénie est sévère (notamment pour les valeurs &lt; 50 G/L)</li> <li>• L'augmentation est modérée dans les thrombopénies d'origine centrale et les thrombopénies périphériques par hypersplénisme ; les valeurs moyennes s'étendent de 3,5 à 11,9 % selon les études</li> <li>• L'augmentation de l'IPF est significativement plus importante dans les thrombopénies périphériques par hyperdestruction périphérique des plaquettes (notamment PTI, CIVD et MAT) ; les valeurs moyennes s'étendent de 7,7 à 17,4 % selon les études</li> <li>• L'augmentation est encore plus importante dans certaines thrombopénies constitutionnelles à plaquettes géantes (notamment le syndrome MYH9 et le syndrome de Bernard-Soulier) ; les valeurs d'IPF sont en moyenne 3 à 5 fois supérieures à celui des autres thrombopénies périphériques (très souvent &gt; 25 %)</li> <li>• L'utilisation de l'IPF % n'est pas adaptée aux patients semblant avoir une thrombopénie d'origine multifactorielle (ex. : patients en réanimation)</li> </ul>
<p><b>Anomalies des autres lignées</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence d'autres cytopénies est possible dans de nombreuses étiologies (hémopathies malignes, viroses, immunes, hypersplénisme, etc.)</li> <li>• Une hyperlymphocytose oriente vers une virose ou un syndrome lymphoprolifératif</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Plaquettes < 100 G/L ou < 150 G/L avec VMP > normes de l'automate chez l'adulte et l'enfant pour un patient non connu.
- Variation significative du nombre de plaquettes comparée aux antécédents.
- Alarme « suspicion d'amas plaquettaire ».



## Principales anomalies à rechercher

- Éliminer une fausse thrombopénie :
  - selon les cas, les amas plaquettaires peuvent être de très grande taille et localisés au niveau des franges (visibles au faible grossissement) ou de petites tailles et régulièrement répartis sur l'ensemble du frottis sanguin (visibles au fort grossissement) ;
  - il est important de différencier les amas plaquettaires et les micro-coagulums (réseau de fibrine visible pour le second) car la conduite à tenir est différente ;
  - en cas de fausse thrombopénie liée à l'EDTA, on peut parfois observer un satellitisme plaquettaire autour des PNN et, exceptionnellement, des plaquettes phagocytées par les PNN ;
  - exceptionnellement, la présence d'amas plaquettaires est due à une maladie de Willebrand de type 2B. Dans ce cas, la présence de signes hémorragiques et la grande taille des plaquettes peuvent orienter le diagnostic.
- Schizocytes :
  - un nombre de schizocytes  $\geq 1\%$  est un argument fort pour une MAT en présence d'un contexte clinicobiologique évocateur. Les schizocytes peuvent être absents, il faut donc répéter la recherche 3 jours de suite en cas de forte suspicion de MAT. Dans la majorité des cas, la thrombopénie est la première anomalie de l'héogramme, mais elle peut parfois être masquée par une thrombocytose concomitante et l'anémie hémolytique sera au premier plan ;
  - la reconnaissance des schizocytes est difficile et il existe une forte variabilité interopérateur (qui est d'autant plus élevée que l'utilisateur est inexpérimenté) ;
  - des microsphérocytes apparaissent après quelques jours d'évolution ( $\approx$  schizocytes sphérisés) ;
  - les schizocytes peuvent également être retrouvés dans d'autres pathologies, mais ils ne seront pas l'anomalie majoritaire (ex. : SMD sévère).

**REMARQUE** : voir page 55 pour les recommandations de l'ICSH publiées en 2012.

- Hématies parasitées :
  - il est indispensable de différencier *Plasmodium falciparum* des autres espèces car celui-ci peut évoluer rapidement vers un accès palustre grave (ex. : neuropoludisme) ;
  - les arguments en faveur de *Plasmodium falciparum* sont la présence d'une population monomorphe de trophozoïtes âgés, des hématies multiparasitées, une parasitémie élevée ( $> 2\%$ ) et la présence de trophozoïtes avec un double noyau.
- Cellules anormales :
  - la présence de lymphocytes hyperbasophiles oriente vers un contexte réactionnel. Une quantité  $> 10\%$  est évocatrice d'un syndrome mononucléosique ;
  - théoriquement, tous les syndromes lymphoprolifératifs et les leucémies aiguës peuvent se présenter avec une thrombopénie isolée. En pratique, cette présentation est très rare pour les leucémies aiguës pédiatriques et les syndromes lymphoprolifératifs sont exceptionnels avant 30 ans. La présence de lymphocytes atypiques ou de blastes oriente vers ces hypothèses ;
  - un syndrome myélodysplasique peut se manifester par une thrombopénie isolée. Les anomalies morphologiques des GR et des plaquettes sont souvent non spécifiques alors que les anomalies des PNN ont un meilleur potentiel diagnostic (notamment l'hyposegmentation et la dégranulation des PNN).

### ■ Morphologie des plaquettes :

- le PTI ainsi que de nombreuses thrombopénies constitutionnelles sont associés à un excès de macroplaquettes. Une grande quantité de plaquettes géantes est plus en faveur d'un syndrome de Bernard-Soulier ou d'un syndrome MYH9 ;
- la présence de plaquettes phagocytées dans les PNN ou les monocytes est un argument en faveur d'un PTI ;
- certaines thrombopénies constitutionnelles seront associées à la présence de plaquettes anormales. Si la quasi-totalité des plaquettes sont « optiquement vides », il faut évoquer un syndrome des plaquettes grises. La présence de plaquettes contenant un granule  $\alpha$  géant doit faire évoquer le syndrome Paris-Trousseau.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Contexte clinique faisant suspecter une hémopathie maligne.
- Frottis sanguin montrant des signes de dysplasie potentiellement compatible avec un SMD ou des cellules anormales (notamment des blastes circulants).
- Macrocyte associé (avec dosage des vitamines B9/B12 conjointement).
- Thrombopénie persistante avec bilan étiologique négatif.
- CIVD inexpliquée.
- « PTI » résistant au traitement de première intention (recherche conjointe d'une thrombopénie constitutionnelle) ou lorsqu'il existe un doute sur une hémopathie maligne associée.

### Principales anomalies à rechercher

#### ■ Analyse des mégacaryocytes :

- l'absence ou la présence de très rares mégacaryocytes est compatible avec un prélèvement hémodilué ou une thrombopénie d'origine centrale (ex. : liée à un envahissement médullaire) ;
- la présence d'une quantité normale ou augmentée de mégacaryocytes est compatible avec une thrombopénie d'origine périphérique ou centrale ;
- en cas de syndrome myélodysplasique, on peut observer une dysmégacaryopoïèse (notamment micro-mégacaryocytes, mégacaryocytes multinucléés et mégacaryocytes monolobés) ;
- dans la majorité des cas, le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle sera posé sans la réalisation d'un myélogramme. Si celui-ci est réalisé, on peut observer une absence de mégacaryocytes (amégacaryocytose congénitale) ou une dysmégacaryopoïèse (ex. : mégacaryocytes faiblement granuleux dans le syndrome des plaquettes grises).

#### ■ Dysmyélopoïèse :

- il n'existe pas de dystrophie spécifique des syndromes myélodysplasiques. Les signes de dysplasie ayant le plus fort pouvoir diagnostique sont la présence de sidéroblastes en couronne, la dysgranulopoïèse associée à la del17p (PNN hyposegmentés avec une chromatine hypercondensée et un cytoplasme dégranulé et vacuolé) et la présence de micro-mégacaryocytes ;

## Thrombopénies induites par la chimiothérapie

### ■ Généralités :

- thrombopénie d'origine centrale et souvent associée à d'autres cytopénies ;
- elle apparaît généralement entre J7 et J14 après la chimiothérapie et dure en moyenne 1 à 3 semaines. Elle survient chez les patients traités pour une hémopathie maligne ou un cancer solide ; avec une fréquence plus élevée pour les premiers. La thrombopénie est constante et profonde après une greffe de CSH ;
- les caractéristiques de la thrombopénie dépendent du type de chimiothérapie, du schéma thérapeutique (dose et nombre de cycles), de l'existence d'une thrombopénie ou d'une lymphopénie avant le traitement, de l'âge et de l'état général du patient.

### ■ Évaluation de la sévérité de la thrombopénie selon l'OMS :

Grades	Taux de plaquettes
0	> 100 G/L
1	entre 75 et 99 G/L
2	entre 50 et 74 G/L
3	entre 25 et 49 G/L
4	< 25 G/L

- entre J7 et J10 : les grades 1 et 2 ne nécessitent pas de prise en charge particulière. Les grades 3 et 4 peuvent nécessiter l'hospitalisation du patient et des transfusions plaquettaires. L'ASCO recommande la transfusion de plaquettes systématique en cas de thrombopénie < 10 G/L et en cas d'association à des signes hémorragiques pour les thrombopénies < 20 G/L ;
- avant le prochain cycle de chimiothérapie : les grades 1 et 2 peuvent nécessiter de décaler le cycle suivant, de diminuer la dose ou de réduire le nombre de cycles prévus. Les grades 3 et 4 peuvent nécessiter le changement de molécules. Ces informations sont généralement détaillées dans les RCP des médicaments concernés. La modification d'un protocole de chimiothérapie est évaluée à 30 % en cas de thrombopénie sévère et 22 % en cas de syndrome hémorragique.

### Médicaments les plus souvent mis en cause

Grade 0-1 le plus souvent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthracyclines et anthracène-diones</li> <li>• Amsacrine, dacarbazine, dactinomycine, procarbazine</li> <li>• Cisplatine à fortes doses, ifosfamide, chlorambucil</li> <li>• Cytarabine, 5-fluorouracile, méthotrexate, hydroxyurée</li> <li>• Alcaloïdes de la pervenche, thalidomide</li> </ul>
Grade 2-3 le plus souvent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carmustine, lomustine, fotémustine, mitomycine C, témozolomide</li> <li>• Carboplatine, gemcitabine, topotécane, busulfan</li> <li>• Cyclophosphamide à fortes doses</li> <li>• Melphalan en traitement continu ou à fortes doses</li> </ul>

**REMARQUE :** les nouveaux anticancéreux spécifiques d'une cible cellulaire peuvent également entraîner une thrombopénie.



## ➔ Bilan d'hémostase

### Prescription rapide

- Chez l'adulte : TP + fibrinogène + 1 marqueur d'activation de la fibrinolyse en première intention. Dosage des cofacteurs du TP en cas de diminution de celui-ci.
- Chez le nouveau-né : cofacteurs du TP + fibrinogène + 1 marqueur d'activation de la fibrinolyse en première intention.
- À quelle fréquence répéter les dosages :
  - si diagnostic négatif mais forte suspicion : dosage quotidien pour suivre la cinétique des différents marqueurs ;
  - en cas de CIVD biologique : dosage quotidien dans la majorité des indications ; ce dosage devra être effectué toutes les 4 h dans les LAM promyélocyaires et pourra être plus espacé dans les « CIVD chroniques » liées par exemple à une tumeur solide.
- Examens spécialisés : dans certains cas particuliers, il peut être utile de réaliser d'autres explorations (complexes solubles, temps de lyse des euglobulines, dosage de l'AT, thromboélastographie, etc.).

### Interprétation du bilan

- Définitions :
  - CIVD biologique : activation systémique et excessive de la coagulation se traduisant par des anomalies du bilan biologique (consommation excessive des plaquettes et des facteurs de coagulation associée à une formation exagérée de fibrine) ;
  - CIVD clinique : CIVD biologique associée à des manifestations cliniques hémorragiques et/ou thrombotiques. Les manifestations hémorragiques sont le plus souvent d'apparition soudaine, prolongées et en nappe (saignement au point de ponction, hémorragie de la délivrance, etc.). Les manifestations thrombotiques sont le plus souvent cutanées ;
  - CIVD compliquée : CIVD clinique s'associant à au moins une défaillance d'organe et/ou menaçant le pronostic vital (hémorragies cérébrales, embolie pulmonaire, ischémie des extrémités, infarctus viscéraux, etc.). Le type et l'intensité des symptômes dépendent parfois de l'étiologie (ex. : thromboses diffuses du *purpura fulminans* méningococcique, hémorragie de la délivrance dans les CIVD obstétricales, etc.).
- Différentes causes.

Principales causes de CIVD	
Infectieuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis bactérien :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– première cause de CIVD biologique, concerne autant les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif</li> <li>– certaines étiologies sont plus souvent associées à des manifestations cliniques (<i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella typhi</i> et pneumocoque)</li> </ul> </li> <li>• Autres :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– virales (EBV, CMV, VIH, HTLV-1, dengue, Ebola, etc.)</li> <li>– parasitaires (CIVD dans 30 % des accès palustres à <i>Plasmodium falciparum</i>)</li> </ul> </li> </ul>



Principales causes de CIVD	
Obstétricales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquentes : hématome rétroplacentaire, mort fœtale et rétention <i>in utero</i></li> <li>• Plus rares : pré-éclampsie, HELLP syndrome, stéatose hépatique aiguë gravidique, embolie amniotique</li> </ul>
Cancéreuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs solides riches en facteur tissulaire (risque thrombotique) : ovaire, pancréas, poumons, prostate, rein, sein</li> <li>• Hémopathies malignes (risque hémorragique) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– LAM promyélocytaire (responsables de 20 % des décès par hémorragies massives dans les 3 premiers jours)</li> <li>– possibles également dans les autres leucémies aiguës</li> </ul> </li> </ul>
Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Association à une MAT dans 10 à 15 % des cas</li> <li>• Traumatisme crânien associé à une CIVD dans 10-20 % des cas</li> <li>• Possible mais très rare en cas de brûlures étendues (0,1 %)</li> <li>• Polytraumatisme avec fracas osseux</li> <li>• Malformations vasculaires (anévrismes aortiques, hémangiomes géants)</li> <li>• Le <i>purpura fulminans</i> néonatal doit faire évoquer un déficit homozygote ou hétérozygote composite en protéine C ou S</li> </ul>

#### ■ Évolution des différents paramètres :

- tests globaux (TP et TCA) : le TP ou le TCA sont nettement perturbés dans 50 à 70 % des cas. En cas de forte suspicion clinique, un TP ou un TCA normal ou subnormal n'exclut pas une CIVD, et il faudra répéter ces examens. On observe souvent une diminution du FV plus prononcée que les autres cofacteurs du TP. Les tests globaux ne sont pas utilisables chez le nouveau-né en raison de l'immaturation hépatique (analyse du FV, du fibrinogène et des plaquettes) ;
- thrombopénie : la thrombopénie est l'anomalie la plus sensible de la CIVD ; elle est retrouvée dans 98 % des cas. On retrouve un taux de plaquettes < 50 G/L dans 50 % des cas ;
- hypofibrinogénémie : le taux de fibrinogène est diminué dans 28 à 43 % des cas. L'hypofibrinogénémie est retrouvée le plus souvent dans les cas sévères de CIVD. L'association à un syndrome inflammatoire important peut masquer la chute du fibrinogène. La répétition des examens afin d'étudier la cinétique du fibrinogène est donc indispensable dans les cas difficiles ;
- marqueurs d'activation de la fibrinolyse (MAF) : le dosage des D-dimères est le plus utilisé. Ils sont très sensibles mais peu spécifiques. Ils ne peuvent donc pas être utilisés seuls comme marqueur de CIVD. Les D-dimères sont augmentés dans de nombreuses situations (notamment grossesse, ETEV, chirurgie récente, traumatisme, cancers et infections). Les complexes de fibrine solubles sont liés plus spécifiquement à la formation intravasculaire de fibrine et seraient donc plus spécifiques pour le diagnostic de CIVD ;
- frottis sanguin : une MAT est associée à la CIVD dans 10 à 15 % des cas. On observe alors une anémie hémolytique avec une quantité significative de schizocytes sur le frottis sanguin (> 1 %).

#### ■ Utilisation du « DIC score » (ISTH, 2013<sup>23</sup>) :

- ce score est utilisable pour les patients ayant une pathologie connue comme pouvant se compliquer d'une CIVD ;



- un score  $\geq 5$  est compatible avec une CIVD « décompensée » (répéter le score quotidiennement). Un score  $< 5$  est compatible avec une « CIVD compensée » ou une autre étiologie (répéter le score après 24-48 h).

Paramètres	Interprétations	Points
Plaquettes	$> 100$ G/L	0
	Entre les 2	1
	$< 50$ G/L	2
MAF (ex. : D-dimères)	Normal	0
	↑ modérée ( $< 5N$ )	1
	↑ importante ( $> 5N$ )	2
Allongement du TQ	$< 3$ s	0
	Entre les 2	1
	$> 6$ s	2
Fibrinogène	$> 1$ g/L	0
	$< 1$ g/L	1

## ➔ Immunophénotypage lymphocytaire

### Prescription rapide

- Thrombopénie sans cause évidente chez un patient  $> 30$  ans.
- Présence de lymphocytes atypiques sur le frottis sanguin.
- Contexte clinique faisant suspecter un lymphome.

**REMARQUE** : se référer à la page 191 pour l'interprétation de l'immunophénotypage lymphocytaire.

### Impact sur l'hémogramme

- Théoriquement, tous les SLP peuvent présenter une thrombopénie liée à un envahissement médullaire.
- Un PTI est possible dans la LLC et la leucémie à LGL.
- Un hypersplénisme est possible dans les SLP associés à une splénomégalie.

## ➔ Rechercher une thrombopénie constitutionnelle

### Prescription rapide

- Quand suspecter une thrombopénie constitutionnelle ? :
  - « PTI » réfractaire aux traitements usuels ;
  - antécédents familiaux de thrombopénie et/ou de syndrome hémorragique ;
  - anomalies cliniques faisant suspecter une maladie syndromique.

- Examens à prescrire dans tous les cas :
  - morphologie plaquettaire et analyse du VPM ;
  - temps d'occlusion plaquettaire (PFA) ;
  - bilan Willebrand (FVIII, vWF : Rco et vWF : Ag) + RIPA ;
  - agrégation plaquettaire sur plasma riche en plaquettes ;
  - cytométrie en flux plaquettaire.
- Examens à discuter au cas par cas :
  - myélogramme en cas de doute avec une hémopathie maligne ou en cas de suspicion de thrombopénie liée à l'X avec dysérythroïèse ;
  - biologie moléculaire afin de confirmer le diagnostic ou pour prédire l'évolution de la maladie (une anomalie génétique est retrouvée dans environ 50 % des cas) ;
  - immunohistochimie (mise en évidence des agrégats de chaînes lourdes de myosine non musculaire retrouvée dans le syndrome MYH9) ;
  - autres.

## Morphologie plaquettaire et analyse du VPM

- Permet de différencier les thrombopénies microcytaires, normocytaires et macrocytaires. Parmi les thrombopénies macrocytaires, on distinguera les cas avec majorité de macroplaquettes et les cas avec un nombre significatif de plaquettes géantes. On parle d'excès de macroplaquettes si > 5 % et d'excès de plaquettes géantes si > 1 %.
- Permet de rechercher des anomalies de la granulation. Une majorité de plaquettes dégranulées oriente vers un syndrome des plaquettes grises. La présence de macroplaquettes associées à quelques plaquettes possédant un granule  $\alpha$  géant oriente vers un syndrome de Jacobsen.
- Il est également utile d'analyser les autres lignées. La présence de corps de Döhle dans les PNN oriente vers un syndrome MYH9. La présence de signes de dysérythroïèse et/ou de dysgranulopoïèse oriente vers une thrombopénie liée à l'X avec dysérythroïèse.

## Temps d'occlusion plaquettaire (PFA)

- Test de dépistage pouvant être utile dans certains cas mais non obligatoire.
- Ce test sera réalisé en l'absence de cause évidente d'allongement (plaquettes < 100 G/L, hémato-crite < 30 %, prise d'AINS, aspirine ou ATB).
- Bonne sensibilité pour dépister une maladie de Willebrand (allongement avec la cartouche ADP), un pseudo-Willebrand et une maladie de Bernard-Soulier.
- Concernant les thrombopénies constitutionnelles d'intensité modérée, l'utilité du PFA est discutable car le test peut être allongé ou normal.



## Bilan Willebrand

- Bilan d'hémostase standard (TP, TCA, fibrinogène) :
  - on observe un allongement isolé du TCA chez 50 % des patients ;
  - l'allongement du TCA est corrélé avec l'importance du déficit en FVIII lui-même lié à la concentration plasmatique de vWF.
- Dosage des FVIII, Willebrand Ag (vWF : Ag) et activité (vWF : Rco) : permet d'objectiver la maladie de Willebrand et de déterminer si le déficit est quantitatif partiel (type 1), quantitatif total (type 3) ou qualitatif (type 2).

	vWF : Rco (UI/dL)	vWF : Ag (UI/dL)	FVIII	Rco/Ag
Normal	50-200	50-200	N	> 0,7
Taux bas	30-50	30-50	N ou ↓	> 0,7
Type 1	< 30	< 30	N ou ↓	> 0,7
Type 3	< 3	< 3	↓ ↓ ↓	Non calculable
Type 2	< 30	< 30 à 200	N ou ↓	≤ 0,7

- Agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (RIPA) :
  - la présence d'une agrégation plaquettaire aux faibles doses de ristocétine (< 0,8 mg/mL) permet d'objectiver un Willebrand type IIb ou un pseudo-Willebrand. Ces deux pathologies sont différenciées par des épreuves croisées ou d'emblée par biologie moléculaire ;
  - dans les deux cas, on observe une affinité excessive du vWF à la GPIb, liée à une anomalie du vWF (Willebrand type IIb) ou de la GPIb (pseudo-Willebrand). Toute augmentation du vWF (notamment syndrome inflammatoire et grossesse) pourra être responsable d'une thrombopénie.

	Plaquettes témoin + plasma malade	Plaquettes malades + plasma témoin
Willebrand type IIb	Positif	Négatif
Pseudo-Willebrand	Négatif	Positif

## Agrégation plaquettaire

- Permet de rechercher une thrombopathie associée.
- Examen parfois difficile à réaliser car nécessite un nombre significatif de plaquettes. De plus, il est dépendant des conditions pré-analytiques ; tout résultat semblant aberrant par rapport au contexte devra donc être contrôlé sur un nouveau prélèvement.
- Pour le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles, le panel de base est suffisant. Les agonistes utilisés sont l'ADP, le collagène, l'épinéphrine, l'acide arachidonique et la ristocétine à faible et forte concentration.

	ADP	Collagène	Épinéphrine	Acide arachidonique	Ristocétine faible [c]	Ristocétine forte [c]
Normal	N	N	N	N	Négatif	N
Willebrand type IIb Pseudo-Willebrand	N	N	N	N	Paradoxal	N
Bernard-Soulier	N	N	N	N	Négatif	Négatif
Québec	N	N	↓	N	Négatif	N
Plaquettes grises	N	↓	N	N	Négatif	N

## Cytométrie en flux

- Le principal intérêt de la cytométrie en flux est la quantification de la GPIb afin d'objectiver un syndrome de Bernard-Soulier.
- L'immunophénotypage plaquettaire objectivera alors une diminution du CD42a (GP IX), CD42b (GP Ib $\alpha$ ), CD42c (GP Ib $\beta$ ), CD42d (GPV) et du CD42b (= GPIb $\alpha$ ) à la surface des plaquettes. Le taux est généralement < 30 %.
- Une légère diminution de ces Ag peut être liée à un problème analytique, à un polymorphisme bénin ou un syndrome de Bernard-Soulier à l'état hétérozygote. Dans tous les cas, il est indispensable de corréler les résultats de l'immunophénotypage à la clinique et de répéter les analyses en cas de doute.

## Classification des thrombopénies constitutionnelles

- Généralités : les thrombopénies constitutionnelles peuvent être classées en fonction du VPM (microcytaire, normocytaire ou macrocytaire), de la clinique (isolée ou syndromique) et de la génétique. En routine, la clinique et le VPM sont les paramètres les plus facilement accessibles.
- Proposition de classification en 2 niveaux (selon la clinique et le VPM) :
  - thrombopénies syndromiques ;

Pathologies	Thrombopénie	Autres manifestations
MYH9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensité variable</li> <li>• Très macrocytaire (plaquettes géantes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas ou peu symptomatique</li> <li>• Différents syndromes pouvant associer surdité, cataracte et/ou insuffisance rénale</li> <li>• Inclusions basophiles dans les PNN (variable)</li> </ul>
Di Georges	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modérée</li> <li>• Peu macrocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de thymus</li> <li>• Cardiomégalie</li> <li>• Dysmorphie faciale</li> </ul>





Pathologies	Thrombopénie	Autres manifestations
Jacobsen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modérée</li> <li>• Peu macrocytaire</li> <li>• Granule <math>\alpha</math> géant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard mental</li> <li>• Dymorphie faciale et anomalies des extrémités</li> <li>• Bi ou pancytopénie néonatale dans 20 % des cas</li> </ul>
TAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sévère</li> <li>• Normocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplasie radiale bilatérale</li> <li>• Syndrome hémorragique sévère en période néonatale (amélioration fréquente après 1 an)</li> </ul>
ATRUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sévère</li> <li>• Normocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synostose radiocubitale</li> <li>• Hypoplasie des hanches et troubles auditifs</li> <li>• Évolution fréquente vers une aplasie médullaire</li> </ul>
Wiskott-Aldrich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sévère</li> <li>• Microcytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmission liée à l'X (touche les garçons)</li> <li>• Syndrome hémorragique parfois important</li> <li>• Infections récurrentes (lymphopénie T globale ou sélective, IgG et IgM N ou ↓, IgA et IgE ↑)</li> <li>• Eczéma</li> <li>• Manifestations immunes (cytopénies, etc.)</li> <li>• Risque augmenté de LNH précoce</li> </ul>

- thrombopénies isolées.

Pathologies	Thrombopénie	Autres manifestations
Bernard-Soulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensité variable</li> <li>• Très macrocytaire (plaquettes géantes +++)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome hémorragique sévère dès l'enfance : exceptionnelle (consanguinité)</li> </ul>
Plaquettes grises	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensité variable</li> <li>• Macrocytaire</li> <li>• Plaquettes dégranulées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome hémorragique dès l'enfance</li> <li>• Splénomégalie parfois associée</li> </ul>
Méditerranéenne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modérée</li> <li>• Macrocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le plus souvent asymptomatique</li> <li>• Correspondrait à des variants hétérozygotes du syndrome de Bernard-Soulier (variant Bolzano ou autre)</li> </ul>
Pseudo-Willebrand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluctuante</li> <li>• Macrocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proche de la maladie de Willebrand type IIb sauf que l'anomalie est localisée au niveau de la GPIIb</li> </ul>
Liée à l'X avec dysérythropoïèse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sévère</li> <li>• Macrocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome hémorragique sévère dès l'enfance</li> <li>• Anémie avec dysérythropoïèse fréquente</li> <li>• Mutation du gène <i>GATA1</i></li> </ul>
Québec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modérée</li> <li>• Normocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome hémorragique modéré</li> </ul>



Pathologies	Thrombopénie	Autres manifestations
Amégacaryocytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut évoluer vers une aplasie médullaire</li> </ul>
Prédisposition aux leucémies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modérée</li> <li>• Normocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apparition d'une hémopathie chez 40 % des patients entre 30 et 60 ans (LAM +++)</li> <li>• Mutations du gène <i>RUNX1</i></li> </ul>
XLT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmission liée à l'X</li> <li>• Forme hématologique du syndrome de Wiskott-Aldrich</li> </ul>

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Évaluer la gravité d'une thrombopénie

#### Signes de gravité clinique

- Syndrome hémorragique responsable d'une déglobulisation significative et nécessitant la transfusion de concentrés érythrocytaires.
- Suspicion d'hémorragie cérébrale (céphalée intense, trouble de la conscience, etc.). Dans ce cas, la réalisation d'un scanner cérébral est indispensable.
- *Purpura* cutanéomuqueux extensif ± nécrotique.
- Hématome extensif, douloureux ou compressif.
- Bulles hémorragiques buccales ou franches gingivorragies.
- Hémorragie extériorisée quel qu'en soit le siège.
- Hémorragie rétinienne.

ⓘ **REMARQUE** : hospitalisation en urgence en cas de signes de gravité clinique.

#### Signes de gravité biologique

- Taux de plaquettes < 20 G/L : il existe un risque hémorragique important.
- Taux de plaquettes entre 20 et 50 G/L : il existe un risque hémorragique théorique ; essentiellement purpura pétéchial et ecchymoses. Celui-ci peut être plus important en cas d'association avec d'autres facteurs de risques (ex. prise concomitante d'antiplaquettaire ou d'anticoagulants).
- Taux de plaquettes entre 50 et 150 G/L : absence de risque hémorragique dans la majorité des cas.

ⓘ **REMARQUE** : avis hématologique indispensable en cas de thrombopénie < 20 G/L.



## ➔ Transfusion de concentrés plaquettaires

### Quel concentré plaquettaire pratiquer ?

- Choix du produit.

Types	Indications
Cas général	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation au choix d'un concentré plaquettaire « poolé » (MCP) ou d'un concentré plaquettaire de donneur unique (CPA)</li> <li>• La compatibilité ABO et un temps de conservation des plaquettes &lt; 72 h sont recommandés pour une efficacité optimale</li> </ul>
CPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CPA phénotypé : patient porteur d'Ac anti-HLA et/ou HPA responsables d'une inefficacité transfusionnelle</li> <li>• Préparation pédiatrique : néonatalogie</li> </ul>
Irradié	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Greffe de CSH (3 mois après une autogreffe sans irradiation corporelle totale ou 1 an après une autogreffe avec irradiation corporelle totale ou une allogreffe)</li> <li>• Déficits immunitaires de la lignée lymphoïde T d'origine congénitale (ex. : DICS) ou acquise (ex. : utilisation d'anti-CD52)</li> <li>• Transfusion d'un CP issu d'un don intrafamilial</li> </ul>
Déplasmatisé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATCD de réactions allergiques sévères liées à la transfusion</li> <li>• Déficit en IgA sériques avec présence d'Ac anti-IgA</li> <li>• Transfusion de plaquettes « mère → enfant » en cas d'allo-immunisation maternofoetale</li> </ul>

**REMARQUE :** la recherche d'une allo-immunisation anti-HLA est recommandée pour les patients préalablement transfusés et les femmes ayant des antécédents obstétricaux avant de débiter un support transfusionnel répété (notamment avant certains protocoles de chimiothérapies).

- Choix de la dose :

- la posologie habituelle est de 0,5 à 0,7 × 10<sup>11</sup> plaquettes par 10 kg de poids ;
- utilisation de la limite supérieure en cas de saignement actif ou d'obésité et de la limite inférieure chez le jeune enfant ;
- utilisation d'une dose plus faible chez le nouveau-né (0,1 à 0,2 × 10<sup>11</sup>/10 kg), sans dépasser 20 mL/kg ;
- utilisation d'une dose plus importante (> 1 × 10<sup>11</sup>/10 kg) en cas d'inefficacité transfusionnelle associée à un syndrome hémorragique ou la nécessité de réaliser un acte invasif ou chirurgical en urgence.

## La transfusion plaquettaire est-elle efficace ?

- Définition : inefficacité transfusionnelle si *corrected count incrément* (CCI) < 7 après une 2<sup>e</sup> transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO compatible et conservés depuis moins de 72 h.

$$CCI = \frac{(PLQ \text{ après } T - PLQ \text{ avant } T) \times \text{surface corporelle (m}^2) \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées} \times 10^{-1}}$$

- Rechercher la cause :
  - en première intention : éliminer une cause secondaire. Elle peut être liée au patient (fièvre, CIVD, splénomégalie, complication d'une greffe de CSH) ou au produit (dose adaptée, compatibilité ABO, durée de conservation, interférence médicamenteuse) ;
  - enquête négative : rechercher une allo-immunisation anti-HLA et anti-HPA.
- Transfusions ultérieures :
  - les transfusions prophylactiques ne sont pas recommandées ;
  - en cas d'urgence (saignements ou acte invasif/chirurgical urgent), utilisation de CPA HLA/HPA compatibles et de doses plus importantes.

## Seuils transfusionnels (adapté de la HAS, 2015<sup>24</sup>)

- Avant un geste invasif ou chirurgical.

Contextes	Taux
<b>Gestes avec effraction cutanée :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ponction lombaire et rachianesthésie</li> <li>• endoscopie digestive avec biopsie</li> <li>• biopsie hépatique et transbronchique</li> <li>• cathéter central</li> </ul>	50 G/L
<b>Chirurgie :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cas général</li> <li>• neurochirurgie/traumatisme crânien</li> <li>• chirurgie ophtalmologique du segment postérieur</li> </ul>	50 G/L 100 G/L Entre 50 et 100 G/L
<b>Hématologie :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ponction médullaire (sternal)</li> <li>• ponction médullaire (iliaque)</li> <li>• biopsie médullaire et ganglionnaire</li> </ul>	Pas d'indication 50 G/L 50 G/L
Odontologie : avulsion dentaire	50 G/L



■ Hématologie et cancérologie.

Contextes	Taux
Cas général	10 G/L
Taux entre 10 et 20 G/L associé à une cinétique décroissante en 72 h Lésions à potentiel hémorragique Fièvre $\geq 38,5$ °C et/ou infection HTA, mucite de grade $\geq 2$ SMD (thrombopathie souvent associée)	20 G/L
CIVD-fibrinolyse Prise concomitante d'anticoagulant	50 G/L

■ Avant l'accouchement.

Contextes	Taux
Thrombopénie $> 75$ G/L isolée et stable (gestationnelle, HELLP syndrome, PTI)	Pas d'indication
Anesthésie péridurale	80 G/L
Accouchement par césarienne	50 G/L

■ Période néonatale.

Contextes	Taux
<b>Cas général :</b> • nouveau-né stable • geste invasif ou chirurgie mineure • chirurgie majeure	30 G/L 50 G/L 100 G/L
<b>Thrombopénie immune :</b> • allo-immunisation maternofoetale • PTI maternel	30 G/L (J1) 20 G/L
<b>Cas particuliers :</b> • âge gestationnel $< 28$ SA • poids de naissance $< 1$ kg • hémorragie ou instabilité hémodynamique • CIVD • exsanguino-transfusion	50 G/L

❗ **REMARQUE :** ces seuils sont à adapter aux autres facteurs de risque d'hémorragie (notamment prise d'AAP, Ht  $< 30$  %, hypothermie, sepsis et état de choc persistant).

Transfusion en urgence si présence d'un syndrome hémorragique associé aux critères de gravité clinique ayant nécessité l'hospitalisation du patient.

## ➔ Thrombopénies immunes

### Purpura thrombopénique immunologique (adapté de la HAS, 2017<sup>25</sup>)

#### ■ En contexte aigu :

	Indications	Traitements
Adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie &lt; 30 G/L</li> <li>• Thrombopénie associée à des signes hémorragiques OU lésion susceptible de saigner OU prise d'AAP/ACG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticothérapie <i>per os</i> (ex. : prednisone 1 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines)</li> <li>• Ajout d'Ig polyvalentes par voie IV (0,8 à 1 g/kg à J1 ± tous les 3 jours selon l'évolution) en cas de syndrome hémorragique sévère</li> </ul>
Enfant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie &lt; 10 G/L</li> <li>• Thrombopénie associée à des signes hémorragiques OU lésion susceptible de saigner OU traumatisme récent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticothérapie <i>per os</i> (ex. : prednisone 2 mg/kg/j pendant 1 semaine) ou Ig polyvalente par voie IV (0,8 g/kg en 1 prise)</li> <li>• Association des 2 (avec possibilité d'augmenter les doses de corticoïdes et/ou de répéter l'injection d'IgIV) en cas de syndrome hémorragique sévère</li> </ul>

- un syndrome hémorragique sévère est défini par un score de Buchanan  $\geq 3$  chez l'enfant et un score de Khellaf  $> 8$  chez l'adulte (voir p. 374) ;
- la transfusion de plaquettes est indiquée uniquement en cas de syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital et sera associée aux traitements précédents afin d'éviter la destruction immédiate des plaquettes.

#### ■ En contexte chronique :

- d'autres stratégies sont à envisager dans les formes persistantes (3-12 mois) ou chroniques (> 12 mois) avec une thrombopénie < 30 G/L associée à des manifestations hémorragiques récurrentes et/ou ne répondant pas aux traitements ci-dessus ;
- le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable à la prescription d'une corticothérapie à fortes doses au long cours ;
- plusieurs options sont possibles (splénectomie, rituximab, eltrombopag, dapson, danazol). Le choix sera adapté au cas par cas.

#### ■ En cas de grossesse :

- aggravation du PTI rapportée dans environ 15 % des cas ;
- accouchement programmé avec obtention d'un taux de plaquettes  $> 80$  G/L ;
- dépistage systématique d'une thrombopénie chez le nouveau-né à la naissance et au 5<sup>e</sup> jour. Utilisation d'IgIV en cas de thrombopénie  $< 20$  G/L.

**! REMARQUE :** en cas d'urgence, les seuils de plaquettes classiquement utilisés pour la réalisation de gestes invasifs ou chirurgicaux peuvent être abaissés (ex. : seuil  $\geq 30$  G/L pour une ponction lombaire ; seuil  $\geq 50$  G/L pour une anesthésie péridurale).



### Autres thrombopénies d'origine immune

- Concernent les thrombopénies associées aux maladies auto-immunes, les thrombopénies iatrogènes de mécanisme immuno-allergique et le *purpura* post-transfusionnel.
- En cas de thrombopénie  $< 20$  G/L ou de syndrome hémorragique, une transfusion plaquettaire et/ou l'administration d'Ig polyvalentes ou de fortes doses de corticoïdes peut se discuter.
- En revanche, dans la TIH type 2, la transfusion plaquettaire est fortement déconseillée en phase aiguë car elle risque d'alimenter le processus thrombotique.





# Thrombocytose

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La thrombocytose est définie par un taux de plaquettes supérieur aux valeurs de référence (le seuil est le même pour les hommes et les femmes).



#### EXPLORATION

Si plaquettes > 450 G/L



#### THROMBOCYTOSE EXTRÊME

Si plaquettes > 1 000 G/L

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 5,1 % pour le taux de plaquettes.
- Nourrisson : à la naissance, le taux de plaquettes est semblable à celui de l'adulte. Au bout de quelques jours, le taux moyen de plaquettes augmente et reste supérieur aux valeurs de l'adulte jusqu'à 6 mois. On parle de thrombocytose physiologique fluctuante, avec un pic vers la 2<sup>e</sup> semaine et un pic vers la 6<sup>e</sup> semaine de vie (liée à une augmentation de la TPO).

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

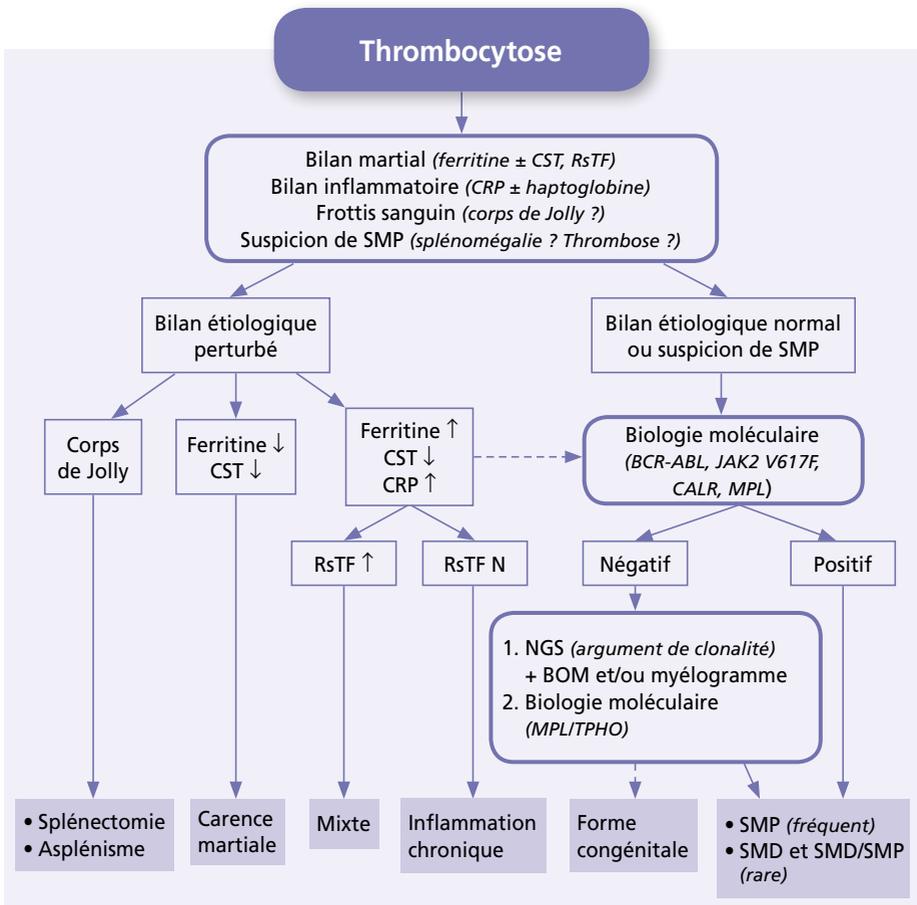
- Les fausses thrombocytoses sont assez fréquentes. Il est donc nécessaire de rechercher constamment les principales situations cliniques pouvant perturber le compte des plaquettes.

Causes	Conduite à tenir
Fragments de GR (schizocytes, microcytose < 60 fL, grands brûlés)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réanalyse de l'échantillon avec une méthode permettant une meilleure séparation des GR et des plaquettes (ex. : utilisation du CD61)</li> </ul>



Causes	Conduite à tenir
Fragments de GB (contexte d'hémopathie maligne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réanalyse de l'échantillon avec une méthode permettant une meilleure identification des plaquettes (ex. : utilisation du CD61)</li> </ul>
Micro-organismes (tube de prélèvement non stérile ou bactériémie importante)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réanalyse de l'échantillon avec une méthode permettant une meilleure identification des plaquettes (ex. : utilisation du CD61)</li> </ul>
Cryoglobulines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réanalyse après chauffage à 37° C pendant au moins 30 minutes</li> </ul>

## ➔ Algorithme décisionnel





### Chez l'adulte

- Les thrombocytoses sont réactionnelles dans plus de 90 % des cas et clonales dans moins de 10 % des cas. Les formes familiales sont exceptionnelles.
- Les causes de thrombocytoses réactionnelles les plus fréquentes sont les dommages tissulaires (principalement chirurgie orthopédique, cardiovasculaire et digestive) et les infections (notamment respiratoires et digestives). Plus rarement, on peut retrouver les anémies par carence martiale, les maladies inflammatoires (MICI, polyarthrite rhumatoïde) et les cancers (cancers digestifs, cancers du poumon, LNH). L'asplénisme est très rare.
- Une thrombocytose d'entraînement est possible en cas de régénération médullaire intense (ex. : hémorragie sévère) et avec la prise de certains médicaments (ex. : corticothérapie, adrénaline).
- Les hémopathies les plus fréquemment associées à une thrombocytose sont les syndromes myéloprolifératifs, notamment la thrombocythémie essentielle. D'autres hémopathies sont possibles mais dans ce cas on observera rarement une thrombocytose isolée (ex. : syndrome 5q-).
- Une CRP élevée n'élimine pas une thrombocytose clonale ; en effet, environ 10 % des SMP ont une CRP supérieure aux valeurs de référence.

### En pédiatrie

- Plus de la moitié des thrombocytoses réactionnelles sont liées à une infection bactérienne ou virale, les plus fréquentes étant les infections respiratoires suivies des infections gastro-intestinales et urinaires. Viennent ensuite les dommages tissulaires (traumatismes, brûlures et actes chirurgicaux majeurs), les anémies (hémolyse, carence martiale) et les maladies inflammatoires (syndrome de Kawasaki chez les enfants de moins de 7 ans, arthrite rhumatoïde juvénile, MICI, périartérite noueuse). Les thrombocytoses réactionnelles secondaires à un cancer solide sont très rares et concernent essentiellement les tumeurs hépatiques.
- Les thrombocytoses primitives sont 60 fois moins fréquentes que chez l'adulte avec une incidence annuelle estimée à 1 par million d'enfants (50 % de thrombocythémies essentielles et 50 % de formes congénitales).

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

#### Risque thrombotique de la thrombocytose

- Les thrombocytoses clonales sont associées à un risque thrombotique important. La PV a le risque le plus important (probablement en raison de la polyglobulie associée, d'un âge généralement plus avancé, et de l'association constante avec une mutation de JAK2)
- Les thromboses congénitales sont associées à un risque thrombotique plus faible
- Les thrombocytoses réactionnelles ne semblent pas être associées à une augmentation du risque thrombotique (néanmoins, celui-ci pourra être augmenté en raison de la cause de la thrombocytose, par exemple en cas de cancer solide)
- Les thromboses artérielles sont plus fréquentes que les thromboses veineuses ; AVC et IDM sont les plus fréquents. De plus, on observe une proportion anormalement élevée de thrombose des veines splanchniques et cérébrales
- Il ne semble pas y avoir d'association entre le taux de plaquettes et le risque thrombotique



<b>Risque hémorragique de la thrombocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le risque hémorragique est possible dans les thrombocytoses clonales et congénitales. Les hémopathies malignes le plus souvent incriminées sont la TE et la LMC</li> <li>• Il est principalement associé aux thrombocytoses extrêmes (<math>&gt; 1\,500</math> G/L) et/ou à un Willebrand acquis</li> <li>• Hémorragies cutanéomuqueuses principalement</li> </ul>
<b>Orientation vers une carence en fer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes cutanés et des phanères (peau sèche, cheveux secs et cassants, ongles fendillés, etc.)</li> <li>• Pica (envie irrésistible d'ingérer des substances non alimentaires). La relation cause/conséquence entre les deux est controversée</li> </ul>
<b>Orientation vers une inflammation chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes généraux possibles dans les inflammations aiguës (fièvre, asthénie, trouble du sommeil) et chroniques (asthénie intense et cachexie dans les formes extrêmes)</li> <li>• Présence ou absence de point d'appel</li> </ul>
<b>Orientation vers une hémopathie maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG et hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie, hépatomégalie) → SMP ? LMMC ?</li> <li>• Manifestations auto-immunes (notamment vascularite et polychondrite atrophiante) → SMD ? LMMC ?</li> </ul>

## Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la thrombocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elle n'a pas de valeur d'orientation entre une cause réactionnelle et clonale</li> <li>• Un taux de plaquettes <math>&gt; 1\,000</math> G/L concerne 2-3 % des cas de thrombocytoses et peut être retrouvé dans les 2 cas</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence d'une neutrophilie oriente vers une inflammation chronique</li> <li>• La présence d'une polyglobulie suggère fortement une maladie de Vaquez</li> <li>• La présence d'une microcytose oriente vers une carence martiale ou plus rarement un SMP associé à une thrombocytose <math>&gt; 1\,000</math> G/L (thrombopathie ? Willebrand acquis ?)</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Plaquettes  $> 1\,000$  G/L chez l'adulte et l'enfant pour un patient non connu.

#### Principales anomalies à rechercher

- Anomalies des GR :

- la présence d'une hypochromie marquée est un argument en faveur d'une carence martiale. Si la carence est en cours d'installation ou de correction, on observera parfois une double



population (hypochrome + normochrome). Une aniso-poïkilocytose est possible dans les formes majeures ;

- la présence de corps de Jolly oriente vers un asplénisme fonctionnel ou chirurgical. On retrouve souvent des cellules cibles et/ou des acanthocytes.

#### ■ Morphologie des plaquettes :

- un excès de plaquettes de taille augmentée (macroplaquettes, voire plaquettes géantes) est classique dans la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose ;
- la morphologie des plaquettes est souvent normale dans les thrombocytoses réactionnelles (carence martiale, inflammation et asplénisme).

#### ■ Cellules anormales :

- la présence de micro-mégacaryocytes oriente vers un SMP (sauf chez le nouveau-né chez qui il est possible d'observer des micro-mégacaryocytes les premiers jours de vie) ;
- une blastose sanguine peut être retrouvée dans les formes avancées de myélofibrose primitive et dans la LAM avec inversion ou translocation du chromosome 3 ;
- le syndrome 5q- et le SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose peuvent être associés aux signes de dysplasie myéloïde classiquement observés dans les SMD.

## ➔ Myélogramme/BOM

### Prescription rapide

- Le myélogramme est rarement indiqué en cas de thrombocytose isolée. La BOM est en général plus informative.
- La BOM est préférée en cas de suspicion de syndrome myéloprolifératif, alors que le myélogramme sera préféré en cas de suspicion de syndrome myélodysplasique, de syndrome mixte dysplasique/prolifératif ou de leucémie aiguë.

### Principales anomalies à rechercher

#### ■ Évaluation de la richesse :

- une moelle de richesse augmentée pour l'âge avec hyperplasie de la lignée granuleuse (sans hiatus de maturation) oriente vers une LMC ou une myélofibrose de stade préfibrotique ;
- une moelle de richesse augmentée pour l'âge avec une lignée érythroblastique normale ou augmentée oriente vers un syndrome 5q- ou un SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose ;
- la moelle est de richesse normale dans la thrombocytémie essentielle.

#### ■ Analyse des mégacaryocytes :

- dans la LMC, les mégacaryocytes sont souvent de petite taille et majoritairement hypo ou monlobés ;
- dans la TE : la MFP et les SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose, les mégacaryocytes sont souvent de très grande taille avec un noyau hyperlobé ;
- dans le syndrome 5q-, la majorité des mégacaryocytes sont de petite taille et possèdent un noyau monlobé et souvent excentré ;
- dans la LAM avec inversion ou translocation du chromosome 3, on pourra observer des petits amas de micro-mégacaryocytes.

### ■ Autres anomalies possibles :

- dans la carence martiale et l'inflammation, on observe souvent un taux d'érythroblastes dans la limite inférieure de la normale (aux alentours de 10 %). Les érythroblastes les plus matures ont un cytoplasme feuilleté avec contour cytoplasmique effrité. La coloration de Perl montre des macrophages riches en fer dans les anémies inflammatoires et sans fer dans les carences martiales ;
- dans le syndrome 5q- et les SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose, les signes de dysmyélopoïèse classiquement observés dans les SMD devront être recherchés ;
- dans la LAM avec inversion ou translocation du chromosome 3, par définition on observera une blastose médullaire > 20 %.

## ➔ Bilan martial

- Se référer à la page 10 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

### Particularités

- Une carence martiale peut se manifester par une thrombocytose « isolée ». Dans ce cas, le taux d'hémoglobine, le VGM et la CCMH sont généralement proches des limites inférieures.

## ➔ Bilan inflammatoire

- Se référer à la page 13 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

### Particularités

- Une CRP élevée n'élimine pas une thrombocytose clonale ; en effet, environ 10 % des SMP ont une CRP supérieure aux valeurs de référence. La présence de signes cliniques suspects (notamment splénomégalie et complications thrombotiques artérielles et/ou veineuses) doit donc faire rechercher une hémopathie maligne associée.
- La thrombocytose est associée aux syndromes inflammatoires évoluant depuis au moins 2 ou 3 jours. Le taux de plaquettes est corrélé à l'intensité du syndrome inflammatoire.

## ➔ Biologie moléculaire

### Prescription rapide

- En première intention : transcrite de fusion BCR-ABL (recherche d'une LMC) + mutations JAK2 V617F, CALR et MPL (recherche d'une polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle ou myélofibrose primitive).
- En deuxième intention :
  - NGS à la recherche d'un argument de clonalité pour confirmer un SMP (hors LMC) ;
  - une thrombocytose est possible dans d'autres hémopathies malignes ; néanmoins, elle est exceptionnellement isolée (notamment le syndrome 5q-, l'ARSI-T et la LAM avec inversion ou translocation du chromosome 3). Le myélogramme + caryotype est indispensable si on suspecte une de ces étiologies.
- En troisième intention : mutations au niveau de TPHO et MPL (il est indispensable de définir l'origine acquise ou constitutionnelle pour cette dernière).



### Interprétation du bilan

#### ■ Hémogramme typique des hémopathies avec thrombocytose.

	Hb	PLQ	PNN	PNE	PNB	Myélémie	Dysplasie
LMC	N ou ↓	N ou ↑	N ou ↑↑	N ou ↑	↑	+	-
PV	↑	N ou ↑	N ou ↑	N	N	-	-
TE	N	↑ ou ↑ ↑	N ou ↑	N	N	-	-
MFP	↓	N, ↓, ↑	N, ↓, ↑	N	N	+	±
Syndrome 5q-	↓	N ou ↑	N ou ↓	N	N	-	+
SMD/SMP-RS-T	↓	↑	N	N	N	-	+
LAM inv. ou t(3)	↓	N, ↓, ↑	N ou ↓	N	N	-	+

+ : présent ; - : absent ; ↑ : augmenté ; ↓ : diminué ; N : normal ou anomalie discrète.

❗ **REMARQUE** : la thrombocytose est généralement modérée dans la LMC, la polyglobulie de Vaquez, le syndrome 5q-, le SMD/SMP-RS-T et la LAM avec inversion ou translocation du chromosome 3. La thrombocytose peut être très élevée (parfois > 1 000 G/L) dans la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive. On ne retrouve généralement pas de thrombocytose dans les autres syndromes myéloprolifératifs (leucémie chronique à PNN ou PNE et mastocytose systémique).

#### ■ Fréquence relative des différentes mutations.

	BCR-ABL	JAK2 V617F	JAK2 exon 12	CALR	MPL exon 10	Aucune
Leucémie myéloïde chronique	100 %	/	/	/	/	/
Polyglobulie de Vaquez	/	97 %	2 %	/	/	1 %
Thrombocytémie essentielle	/	60 %	/	25 %	3 %	12 %
Myélofibrose primitive	/	60 %	/	30 %	5 %	5 %

❗ **REMARQUE** : BCR-ABL et JAK2 V617F sont mutuellement exclusifs (seuls une dizaine de cas avec les 2 transcrits sont décrits dans la littérature). Dans la LMC, le transcrit BCR-ABL est souvent très élevé au diagnostic (> 30 %). Concernant les mutations JAK2 V617F, la charge allélique peut aider au diagnostic différentiel des SMP Phi-. La charge allélique médiane est élevée dans la maladie de Vaquez (> 50 %) et la myélofibrose primitive (> 75 %). En revanche, elle est faible dans la TE (rarement > 40 %). Un taux de JAK2 V617F > 50 % dans une thrombocytose doit donc faire suspecter une polyglobulie de Vaquez masquée ou une myélofibrose. Concernant les mutations de CALR, les plus fréquentes sont celle de type 1 (del 52pb) et celle de type 2 (del 5pb). Le type 1 est prédominant dans la myélofibrose primitive alors que les types 1 et 2 ont une répartition équivalente dans la thrombocytémie essentielle.

- Thrombocytoses congénitales : les anomalies les plus souvent recherchées sont les mutations de THPO (responsable d'une augmentation du taux de TPO) et de MPL (responsable d'une activation constitutive du récepteur à la TPO). Cependant, ces mutations ne sont responsables que d'une minorité de thrombocytoses congénitales et, dans la majorité des cas, l'anomalie génétique à l'origine de la maladie reste indéterminée.

## ➔ Rechercher un asplénisme

### Comment objectiver un asplénisme ?

- Recherche de corps de Jolly sur le frottis sanguin : c'est la méthode la plus utilisée. Les corps de Jolly peuvent être absents en cas d'asplénisme mineur. Néanmoins, tout asplénisme assez important pour être associé à une thrombocytose et une augmentation du risque infectieux présentera des corps de Jolly dans les GR. On peut retrouver des corps de Jolly dans certaines dysérythropoïèses importantes (ex. : carence sévère en vitamines B9/B12).
- Autres : il existe d'autres méthodes mais qui sont peu utilisées en pratique (quantification des corps de Jolly en cytométrie en flux, décompte des *pitted cells* en microscope à contraste de phase, etc.).

### Causes d'asplénisme

- Principales causes de splénectomies :
  - hémopathie maligne, tumeur solide et cytopénie auto-immune (54 %) ;
  - traumatisme (16 %).
- Principales causes d'asplénisme fonctionnel :
  - syndrome drépanocytaire majeur : l'asplénisme fonctionnel est constant à partir de l'âge de 5-10 ans. Celui-ci est lié aux micro-infarctus spléniques répétés qui vont conduire à une atrophie splénique et un hyposplénisme irréversible. Généralement, le déficit splénique est moins sévère chez les patients homozygotes avec  $\alpha$ -thalassémies associée et les hétérozygotes composites de type SC et S $\beta$ <sup>+</sup> ;
  - maladie cœliaque : l'asplénisme est fréquemment associé à la maladie cœliaque, avec une prévalence évaluée entre 33 et 76 % selon les études. Il est d'autant plus fréquent que l'exposition au gluten a été prolongée et que le stade de la maladie est avancé. Le régime sans gluten est efficace pour restaurer la fonction splénique sauf chez les patients ayant déjà une atteinte sévère et irréversible de la rate ;
  - greffe de CSH allogénique : l'asplénisme fonctionnel complique 15 à 40 % des greffes de CSH allogénique. Celui-ci est plus fréquent chez les patients développant une réaction du greffon contre l'hôte chronique ;
  - autres : l'asplénisme fonctionnel est corrélé au pronostic dans certaines pathologies (MICI, amylose AL, VIH, etc.) ou indépendant (lupus, etc.).

### Impact sur l'hémogramme

- Plaquettes :
  - après splénectomie, une thrombocytose est observée dans 70 % des cas. Classiquement, le taux de plaquettes augmente à partir du 5<sup>e</sup> jour, avec un pic vers 2 semaines (parfois > 1 000 G/L) et une normalisation au bout de 1 mois ;



- l'asplénisme, chirurgical ou fonctionnel, peut être associé à une légère thrombocytose persistante (liée au fait que la rate physiologique séquestre normalement 30 % du *pool* plaquettaire).
- Leucocytes :
  - après splénectomie, on observe parfois une polynucléose neutrophile puis une hyperlymphocytose transitoire ;
  - l'asplénisme, chirurgical ou fonctionnel, est rarement associé à une discrète hyperlymphocytose avec excès de lymphocytes à grains.
- Hémoglobine : le taux d'hémoglobine est augmenté de 1 à 2 g/dL chez les patients splénectomisés.
- Frottis sanguin : l'asplénisme est constamment associé à la présence de corps de Jolly. On observe souvent des cellules cibles et des acanthocytes et très rarement d'autres inclusions (ex. : corps de Pappenheimer).

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les thrombocytoses réactionnelles ne semblent pas être associées à une augmentation du risque thrombotique et ne nécessitent donc pas de traitement spécifique. La survenue d'une thrombose doit faire suspecter une origine clonale associée à la cause réactionnelle identifiée pour la thrombocytose.
- La thrombocytémie essentielle, les autres SMP et les thrombocytoses congénitales sont associées à une augmentation du risque hémorragique et thrombotique et nécessitent une prise en charge spécialisée.

### ➔ Gestion du risque thrombotique

#### Thrombocytémie essentielle (Tefferi et Barbui, 2019<sup>15</sup>)

- Traitement de fond.

Risque	Critères	Traitements
Très faible	Âge ≤ 60 ans ET pas d'ATCD de thromboses ET JAK2 non muté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de traitement</li> <li>• Aspirine (1 prise par jour) en cas de FDR CV</li> </ul>
Faible	Âge ≤ 60 ans ET pas d'ATCD de thromboses ET JAK2 muté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirine (1 prise par jour ; 2 prises par jour en cas de FDR CV)</li> </ul>
Intermédiaire	Âge > 60 ans ET pas d'ATCD de thromboses ET JAK2 non muté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirine (1 prise par jour ; 2 prises par jour en cas de FDR CV)</li> <li>• Association systématique d'un cytoréducteur (hydroxyurée) en cas de FDR CV</li> </ul>



Risque	Critères	Traitements
Élevé	Âge > 60 ans OU ATCD de thromboses ET JAK2 muté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirine (1 prise par jour ; 2 prises par jour en cas d'ATCD de thrombose artérielle)</li> <li>• Anticoagulation au long cours en cas d'ATCD de thromboses veineuses</li> <li>• Association systématique d'un cytoréducteur (hydroxyurée)</li> </ul>

**REMARQUE** : le clopidogrel est une alternative à l'aspirine. L'interféron  $\alpha$  (sujets jeunes) et le busulfan (sujets âgés) sont des alternatives à l'hydroxyurée.

#### ■ En cas de grossesse :

- la TE augmente peu le risque thrombotique de la mère mais les risques pour le fœtus sont majeurs (avec notamment un risque d'avortement spontané évalué entre 30 et 40 %) ;
- dans la majorité des cas, on utilisera l'aspirine à faible dose suivie d'un relais par HBPM. L'interféron  $\alpha$  est une alternative.

### Autres situations

#### ■ Thrombocytoses congénitales :

- aspirine au long cours pour les patients ayant un risque thrombotique élevé ;
- il n'y a pas de consensus concernant la diminution du nombre de plaquettes en dépit du risque de thromboses.

#### ■ Thrombocytoses réactionnelles :

- pas de prise en charge spécifique si l'étiologie de la thrombocytose n'est pas associée à une augmentation du risque thrombotique (ex. : carence martiale) ;
- si la thrombocytose est associée à une pathologie augmentant le risque thrombotique, il faut suivre les recommandations de cette pathologie (ex. : cancer solide).

## ➔ Gestion du risque hémorragique

### Willebrand acquis

- À rechercher systématiquement en cas de thrombocytose > 1 000 G/L.
- Les thérapeutiques classiquement utilisées dans la maladie de Willebrand congénitale ne sont pas indiquées dans ce cas.
- L'objectif du traitement est de diminuer le taux de plaquettes ; l'utilisation d'un cytoréducteur (ex. : hydroxyurée) est l'approche la plus efficace.
- L'aphérèse plaquettaire est à discuter en cas d'urgence vitale (saignement menaçant le pronostic vital) et en contexte chirurgical (contrôle de la thrombocytose post-chirurgical).
- Ajustement des thérapies antiplaquettaires et anticoagulantes.

### Anomalies fonctionnelles des plaquettes

- Inconstamment associées à une symptomatologie hémorragique.
- Leur recherche ne semble pas apporter de plus-value.

**REMARQUE** : l'aspirine est contre-indiquée en cas thrombocytose > 1 500 G/L et/ou de Willebrand acquis.

## Anomalies de la lignée leucocytaire

- Neutropénie
- Polynucléose neutrophile
- Monocytopénie
- Monocytose
- Lymphopénie
- Hyperlymphocytose
- Éosinophilie
- Basophilie
- Myélémie et érythroblastémie
- Bicytopénie et pancytopénie
- Blastose sanguine





# Neutropénie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La neutropénie est définie par un taux de neutrophiles inférieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction de l'âge).
- On parle de neutropénie sévère quand le taux de neutrophiles est inférieur à 0,5 G/L et d'agranulocytose quand le taux de neutrophiles est inférieur à 0,1 G/L.



#### EXPLORATION

- Si neutrophiles :
  - < 1,5 G/L chez l'adulte (hors contexte évident)
  - < 5 G/L à la naissance



#### AGRANULOCYTOSE

- Si neutrophiles < 0,1 G/L

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 13,6 % pour le taux de neutrophiles.
- Variations nyctémérales : la variation peut aller jusqu'à 3 G/L dans une même journée avec le pic qui est situé en fin d'après-midi. Cette donnée est surtout à prendre en compte pour les patients hospitalisés qui sont prélevés plusieurs fois par jour.
- Ethnies africaines, arabes et juives yéménites : on observe parfois des taux de neutrophiles inférieurs aux valeurs de référence sans que cela soit pathologique, on parle alors de neutropénie ethnique. Cela est lié au fait que les valeurs de référence couramment utilisées ont été établies sur une population caucasienne. Le taux de neutrophiles est rarement inférieur à 1 G/L.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses neutropénies sont très rares et sont facilement identifiables sur le frottis sanguin.

Causes	Conduite à tenir
Amas de PNN (liés à l'EDTA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendre la numération leucocytaire sur le « canal basophile » si disponible</li> <li>• Le cas échéant, prélèvement capillaire avec dilution immédiate dans un milieu sans EDTA</li> </ul>
Déficit en MPO (si MPO utilisé pour réaliser la formule leucocytaire par l'automate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effectuer un frottis sanguin</li> </ul>

### ➔ Algorithme décisionnel

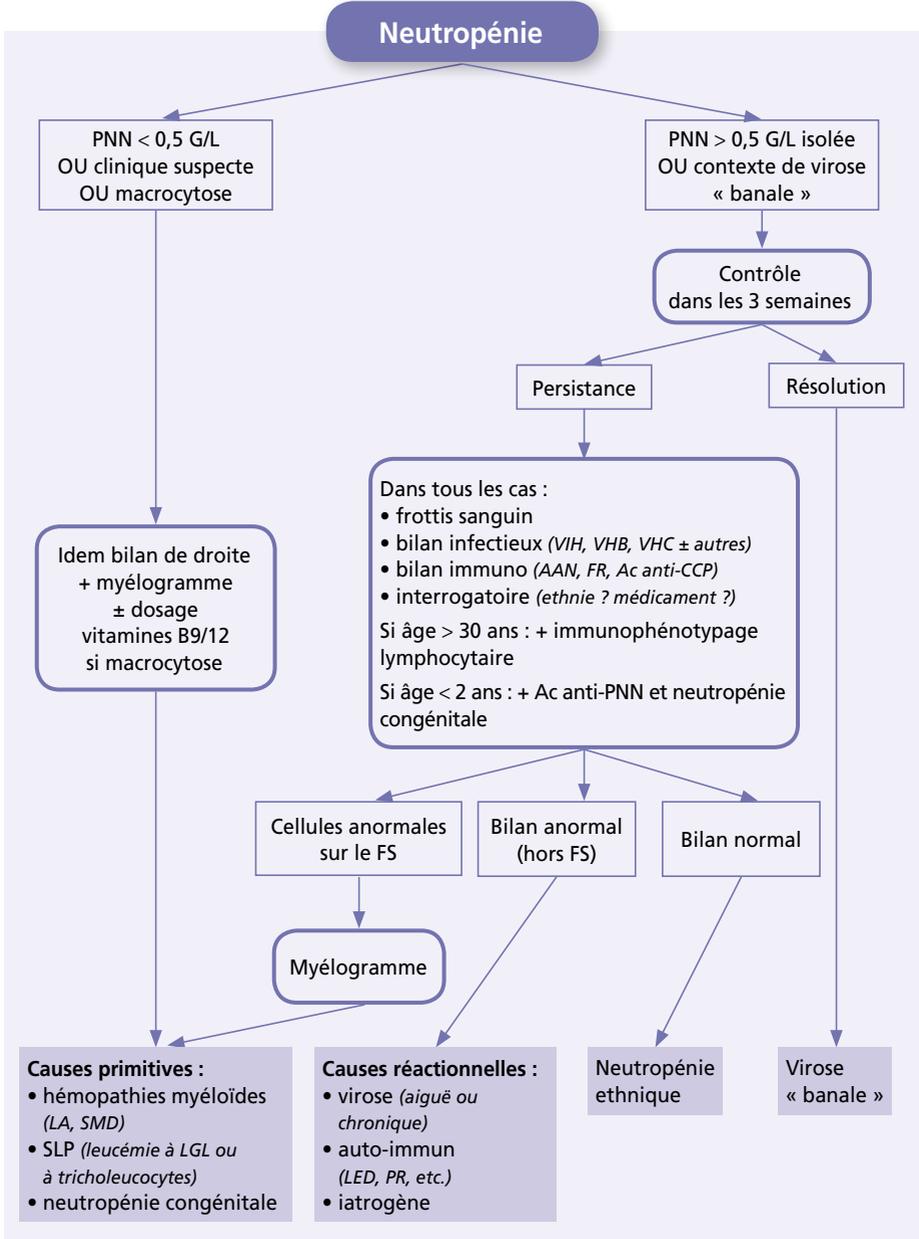
Voir l'algorithme page suivante.

#### Chez l'adulte

- La prévalence des neutropénies est estimée à 0,8 % chez les personnes à peau « claire » (caucasiens et asiatiques) et 5 % chez les personnes à peau « foncée ».
- Les neutropénies sont transitoires dans la majorité des cas. Les causes infectieuses et médicamenteuses sont les plus fréquentes.
- Les viroses « banales » (ex. : virus de la grippe) sont généralement associées à une neutropénie modérée et régresseront spontanément au bout de quelques semaines.
- Concernant les causes iatrogènes, de nombreux médicaments peuvent être responsables de neutropénies modérées (souvent dose-dépendantes). Les agranulocytoses sont potentiellement très graves mais exceptionnelles.
- Les hémopathies malignes les plus fréquemment associées à une neutropénie isolée sont la leucémie à LGL, la leucémie à tricholeucocytes, les syndromes myélodysplasiques et la LAM promyélocytaire.

#### En gériatrie

- Les neutropénies associées à une carence en vitamines B9/B12 sont fréquentes mais rarement isolées. Il en est de même en cas de chirurgie bariatrique pour laquelle une carence en cuivre est possible mais rarement isolée (carence nutritionnelle mixte) et donc rarement dépistée sur une neutropénie isolée.



## En pédiatrie

- En période néonatale, une neutropénie est rapportée chez 6 à 17 % des enfants hospitalisés en unité de soins intensifs. Elle est présente dès le premier jour de vie dans la moitié des cas. Les causes les plus fréquentes sont les infections bactériennes néonatales (ex. : SGB), le HELLP syndrome chez la mère, les fœtopathies virales (ex. : CMV) et l'allo-immunisation fœtomaternelle. L'évolution est favorable en quelques jours en cas d'infection ou de HELLP syndrome et pourra persister plusieurs mois en cas de neutropénie allo-immune.
- La neutropénie auto-immune primitive est la cause la plus fréquente de neutropénie persistante chez l'enfant < 2 ans.
- Les neutropénies constitutionnelles sont dépistées majoritairement en période néonatale ou dans la petite enfance. Néanmoins, certaines formes modérées peuvent être diagnostiquées plus tard dans la vie (ex. : neutropénie associée à un déficit immunitaire commun variable).

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à la neutropénie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation du risque infectieux qui dépendra du taux de neutrophiles, de la durée de la neutropénie et du contexte clinique</li> <li>• De façon caricaturale, une neutropénie &lt; 0,1 G/L persistant plus de 7 jours, et dans un contexte de chimiothérapie, est à risque infectieux très important. À l'inverse, une neutropénie modérée semblant être liée à une virose n'est pratiquement jamais responsable de complications infectieuses</li> <li>• Dans la pratique quotidienne, une infection résistante aux antibiotiques ou anormalement grave doit systématiquement faire rechercher une agranulocytose</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause secondaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre ± point d'appel → infection ?</li> <li>• Douleurs articulaires ± autres → lupus disséminé ? Polyarthrite rhumatoïde ?</li> </ul>
<b>Orientation vers une hémopathie maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG ± hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathie, splénomégalie) → leucémie aiguë ? Syndrome lymphoprolifératif ?</li> <li>• Manifestations auto-immunes → SMD ? Leucémie à LGL ?</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause constitutionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'âge du diagnostic est très variable : les formes sévères peuvent être diagnostiquées dès la naissance, et les formes modérées peuvent être découvertes à la suite d'un bilan de routine à un âge avancé</li> <li>• À suspecter quand la neutropénie s'intègre dans un contexte syndromique ou si ATCD familiaux</li> </ul>



## Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la neutropénie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La neutropénie ethnique est rarement <math>&lt; 0,5</math> G/L</li> <li>• Une agranulocytose aiguë et isolée doit faire suspecter en priorité une cause médicamenteuse immuno-allergique. Plus rarement, elle pourra être liée à une infection EBV/CMV (chez l'immunodéprimé) ou une hémopathie maligne (notamment LAM promyélocytaire, leucémie à tricholeucocytes et leucémie à LGL)</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence d'autres cytopénies est possible dans de nombreuses étiologies (LA, SMD, viroses, immunes, etc.)</li> <li>• Une hyperlymphocytose oriente vers une virose ou une leucémie à LGL</li> <li>• Une macrocytose oriente vers une carence en vitamines B9/B12, un SMD ou une leucémie aiguë</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- PNN  $< 1$  G/L chez un patient non connu.

#### Principales anomalies à rechercher

- Éliminer une fausse neutropénie :
  - rechercher la présence d'amas de PNN au faible grossissement. Selon les cas, les amas peuvent être de très grande taille et localisés au niveau des franges, ou de taille plus modérée et régulièrement répartis sur l'ensemble du frottis sanguin ;
  - cette anomalie est très rare ( $< 0,01$  % des patients hospitalisés), transitoire ou permanente et le plus souvent liée à l'EDTA.
- Cellules anormales :
  - la présence de lymphocytes hyperbasophiles oriente vers un contexte réactionnel. Une quantité  $> 10$  % est évocatrice d'un syndrome mononucléosique ;
  - les 3 hémopathies les plus fréquemment associées à une neutropénie isolée sont la leucémie aiguë promyélocytaire, la leucémie à LGL et la leucémie à tricholeucocytes ;
  - la présence de blastes impose donc de rechercher des arguments pour une LA promyélocytaire (corps d'Auer en fagots et aspect bilobé du noyau) ;
  - les tricholeucocytes doivent être recherchés de préférence dans les zones plus condensées du frottis car les villosités y sont plus facilement identifiables ;
  - un excès de LGL est défini d'un point de vue cytologique par la présence de plus de 15 % de lymphocytes à grains au frottis.

- Évaluer la dysgranulopoïèse : un SMD peut se manifester par une neutropénie isolée. Les anomalies morphologiques des GR et des plaquettes sont souvent non spécifiques alors que les anomalies des PNN ont un meilleur potentiel diagnostique (notamment l'hyposégmentation et la dégranulation des PNN).

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Contexte clinique faisant suspecter une hémopathie maligne.
- Frottis sanguin montrant des signes de dysplasie potentiellement compatible avec un SMD ou des cellules anormales (notamment blastes circulants et tricholeucocytes).
- Macrocytose associée (avec dosage des vitamines B9/B12 conjointement).
- Neutropénie persistante avec bilan étiologique négatif et ethnologie non compatible avec une neutropénie ethnique.
- Neutropénie sévère (PNN < 0,5 G/L).
- Agranulocytose dont le caractère iatrogène et/ou infectieux ne peut pas être défini de manière incontestable.

### Principales anomalies à rechercher

- Évaluer la dysplasie des 3 lignées : il n'existe pas de dystrophie spécifique des syndromes myélo-dysplasiques. Les signes de dysplasie ayant le plus fort pouvoir diagnostique sont la présence de sidéroblastes en couronne, la dysgranulopoïèse associée à la del17p (PNN hyposégmentés avec une chromatine hypercondensée et un cytoplasme dégranulé et vacuolé) et la présence de micro-mégacaryocytes.
- Cellules anormales :
  - un excès de blastes > 20 % signe une leucémie aiguë, et un excès de blastes < 20 % oriente vers un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes ;
  - la présence de lymphocytes atypiques et/ou d'un excès de lymphocytes (> 15-20 %) oriente vers la localisation médullaire d'un lymphome.
- Hypoplasie et/ou blocage de maturation de la lignée granuleuse :
  - les neutropénies d'origine iatrogène, virale et parfois auto-immune sont souvent associées à une hypoplasie et/ou un blocage de maturation au stade promyélocytes/myélocytes de la lignée granuleuse. On pourra également observer la présence d'un excès de macrophages, de plasmocytes et/ou d'hématogones selon les cas ;
  - en cas d'agranulocytose iatrogène, le temps de correction de la neutropénie sera de 5 à 7 jours en cas d'hypoplasie modérée et pourra atteindre 2 semaines en cas d'aplasie totale de la lignée granuleuse.

## ➔ Rechercher une neutropénie ethnique

### Comment poser le diagnostic ?

- Neutropénie modérée (> 0,5 G/L) et « chronique ».



- Asymptomatique.
- Origine ethnique compatible.
- Éliminer les causes les plus fréquentes de neutropénies secondaires (notamment infectieuses, auto-immunes et médicamenteuses). Le myélogramme n'est en général pas réalisé en première intention.

## Principales données à connaître

- Définition : le concept de neutropénie ethnique est lié au fait que les valeurs de référence couramment utilisées ont été établies sur une population caucasienne.
- Mécanisme :
  - l'hypothèse la plus probable est une diminution des capacités de migration des PNN de la moelle vers le sang périphérique ;
  - l'idée selon laquelle il y aurait un excès de migration des PNN n'a jamais été prouvée.
- Ethnies concernées :
  - fréquentes chez les sujets à peau noire. Une étude réalisée à partir du registre américain NHANES rapporte une prévalence de 4,5 % chez les sujets afro-américains, avec un taux de PNN compris entre 1 et 1,5 G/L dans 80 % des cas ;
  - décrites aussi chez certaines populations arabes et chez les juifs yéménites.
- Conséquences :
  - la neutropénie ethnique ne majore pas le risque infectieux ;
  - elle peut modifier la prise en charge de certains patients par excès de « prudence » (certaines chimiothérapies, par exemple, ne peuvent être administrées qu'avec un nombre de PNN suffisants).

## ➔ Bilan auto-immun

### Choix des marqueurs et interprétations du bilan

- Se référer à la page 94 pour la recherche d'AAN.
- Syndrome de Gougerot-Sjögren :
  - l'aspect le plus « typique » est l'aspect moucheté. Cet aspect est associé aux auto-Ac anti-Ag nucléaires solubles (dont les anti-SSA 60 kDa et anti-SSB) ;
  - on observe le plus souvent des Ac anti-SSA 60 kDa isolés (50 à 80 % des cas), mais on peut également observer une association anti-SSA 60 kDa + anti-SSB ou aucun de ces 2 Ac. Ces Ac ne sont pas spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren et peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies (notamment le lupus). De plus, il existe des Ac anti-SSA 52 kDa dont la pertinence clinique est discutée.

### Impact sur l'hémogramme

- Lupus disséminé :
  - la fréquence des neutropénies au cours du lupus disséminé est estimée à 47 %. Elle est souvent transitoire et modérée ; seuls 5 % des patients présentent des PNN < 1 G/L. L'apparition

d'une neutropénie est souvent corrélée à l'activité de la maladie. Les deux principales causes de neutropénies dans le lupus sont l'hyperdestruction périphérique des PNN (mécanisme immun) et les médicaments ;

- la leucopénie fait partie des critères proposés par le SLICC en 2012<sup>18</sup> pour le diagnostic du lupus disséminé.
- Syndrome de Gougerot-Sjögren :
  - la fréquence des neutropénies au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren est estimée à 12 %, dont 2 % de neutropénies sévères. Elle est causée par l'hyperdestruction périphérique des PNN (mécanisme immun) ;
  - la neutropénie ne fait pas partie des critères du groupe de consensus américano-européen pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren (1996, révisé en 2002).
- Polyarthrite rhumatoïde :
  - les médicaments sont la première cause de neutropénie dans ce contexte. On peut citer par exemple le méthotrexate qui est le traitement de première ligne et qui impose la recherche systématique d'une carence en vitamine B9 ;
  - la neutropénie peut s'intégrer dans un syndrome de Felty ; celui-ci correspond à l'association d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une neutropénie et parfois d'une splénomégalie. Sa fréquence est évaluée entre 0,5 et 3 %. Le syndrome de Felty est principalement associé aux formes évoluées de polyarthrite rhumatoïde et est combiné avec une leucémie à LGL (phénotype T ou NK) dans 40 % des cas ; 90 % des patients présentant un syndrome de Felty et/ou une leucémie à LGL ont le même profil HLA-DR4.
- Autres maladies auto-immunes : les neutropénies sont plus rares.

## ➔ Interrogatoire médicamenteux

### L'essentiel à demander

- Liste des médicaments pris depuis 1 mois.
- Est-ce la première fois que chaque médicament est utilisé ?

### Neutropénies immuno-allergiques

- Généralités :
  - dans les pays occidentaux, l'agranulocytose médicamenteuse est exceptionnelle, avec une incidence annuelle estimée à 5 cas par million d'habitants. L'agranulocytose représente environ 2 % des effets indésirables graves rapportés aux centres de pharmacovigilance français. L'incidence est plus élevée chez les femmes et les sujets > 60 ans ;
  - la neutropénie est isolée, sévère (< 0,5 G/L), d'apparition brutale et en général réversible à l'arrêt du médicament en cause. La normalisation du chiffre de PNN nécessitera entre 5 et 14 jours selon la profondeur de l'agranulocytose. Elle est souvent précédée d'une monocytose associée à une myélémie équilibrée et suivie d'une polynucléose neutrophile (dont l'intensité sera corrélée à la profondeur de la neutropénie) ;



- c'est un effet imprévisible d'un médicament qui est indépendant de la dose administrée et qui nécessite un contact de quelques jours ou une administration antérieure pour se manifester ;
  - la présentation clinique est variable ; découverte fortuite dans la majorité des cas ou syndrome infectieux sévère dans environ 35 % des cas. Ce dernier se traduit souvent par l'apparition brutale d'une fièvre à 38,5 °C associée à un sepsis sans porte d'entrée retrouvée (en effet, l'absence de PNN rend difficile la formation de pus). Il peut être associé à des lésions ulcéronécrotiques au niveau buccal.
- Critères d'imputabilité de la neutropénie :
- imputabilité intrinsèque (effet indésirable connu du médicament ?) ;
  - imputabilité extrinsèque (chronologie des événements et évolution de l'agranulocytose à l'arrêt du traitement ? Première prise de ce médicament ? Diagnostics différentiels ?).
- Médicaments les plus souvent mis en cause :
- théoriquement, n'importe quel médicament introduit récemment est une cause potentielle de l'agranulocytose ;
  - en pratique, plus de 60 % des agranulocytoses médicamenteuses sont liées aux médicaments ci-dessous.

Famille	Médicaments
Anti-infectieux	Bêtalactamines (amoxicilline, ampicilline, benzylpénicilline, cloxacilline) Sulfonamides (Bactrim®) Macrolides (érythromycine)
Antalgiques	Diclofénac, noramidopyrine et sulfalazine
Neurologie	Carbamazépine, phénytoïne, clozapine, miansérine
Cardiologie	Spironolactone, aprindine, ticlopidine et clopidogrel
ATS	Carbimazole

**REMARQUE :** de nombreux médicaments peuvent entraîner des neutropénies modérées. La vraie incidence de cette anomalie n'est pas connue car de nombreux cas ne sont pas rapportés et les articles publiés concernent essentiellement les cas d'agranulocytose.

## Neutropénies induites par la chimiothérapie

- Généralités :
- neutropénie d'origine centrale et souvent associée à d'autres cytopénies. Elle apparaît généralement entre J7 et J14 après la chimiothérapie et dure en moyenne 1 à 3 semaines ;
  - c'est la toxicité dose-limitante la plus fréquente due à la chimiothérapie. La neutropénie fébrile est plus fréquente en cas d'hémopathie maligne que de cancer solide ; sa fréquence est estimée entre 25 et 40 % des régimes de chimiothérapie utilisés pour les cancers solides ;
  - l'intensité et la durée de la neutropénie dépendent du type de chimiothérapie, du schéma thérapeutique (dose et nombre de cycles), de l'existence d'une neutropénie avant traitement et de l'âge du patient. Le risque de survenue de fièvre augmente de 10 % par jour de neutropénie.

- Évaluation de la sévérité de la neutropénie selon l'OMS :

Grades	Taux de PNN
0	> 2 G/L
1	Entre 1,5 et 1,9 G/L
2	Entre 1 et 1,4 G/L
3	Entre 0,5 et 0,9 G/L
4	< 0,5 G/L

- évaluation entre J7 et J10 du risque infectieux et de l'utilité d'utiliser du G-CSF ;
- généralement, il n'y a pas de prise en charge particulière si la neutropénie est modérée (grade 0, 1 ou 2), qu'elle persiste moins de 7 jours et qu'il n'y a pas d'antécédents infectieux graves ;
- hospitalisation et/ou injection de G-CSF à discuter si neutropénie sévère (grade 4), persistante plus de 7 jours, fièvre persistante malgré l'antibiothérapie, antécédents infectieux graves ou altération de l'état général.

#### Protocoles de chimiothérapies les plus souvent mis en cause

Cancers solides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancers du poumon à petites cellules (topotécane, cisplatine + étoposide ou docetaxel, carboplatine + étoposide ou docetaxel)</li> <li>• Cancer de l'ovaire (topotécane et cisplatine + étoposide)</li> <li>• Cancer de l'œsophage et de l'estomac (DCF)</li> <li>• Cancer de la vessie (MVAC)</li> <li>• Cancer du testicule (BEP, VIP et TIP)</li> <li>• Sarcomes (MAID)</li> <li>• Certains protocoles utilisés dans le cancer du sein</li> </ul>
Hémopathies malignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies de Hodgkin (BEACOPP)</li> <li>• Lymphomes non hodgkiniens (CHOP et R-CHOP, DHAP, ESHAP)</li> <li>• Traitements d'induction des leucémies aiguës</li> </ul>

**REMARQUE** : le rituximab peut être responsable d'agranulocytoses retardées de plusieurs mois.

## ➔ Bilan infectieux

**REMARQUE** : la première question à se poser est la suivante : la neutropénie est-elle la cause ou la conséquence de l'infection ?

## Prescription rapide

- En cas d'agranulocytose (PNN < 0,1 G/L) :
  - au minimum : sérologies EBV, CMV et parvovirus B19 + hémocultures ;
  - autres examens en fonction du contexte clinique.



- Infection virale « banale » ou post-vaccination : il est inutile de prescrire des examens complémentaires.
- Neutropénie chronique :
  - dans tous les cas : sérologie VIH, VHB, VHC, EBV et CMV ;
  - autres examens en fonction du contexte clinique : en cas de fièvre prolongée, il faut rechercher des infections à bactéries intracellulaires (tuberculose disséminée, rickettsioses, fièvre Q, ehrlichiose) et la fièvre typhoïde. En cas de voyage en pays « exotique », il faut rechercher également les virus responsables de fièvres hémorragiques (ex. : dengue, leptospirose et chikungunya à la Réunion).

**REMARQUE** : se référer à la page 91 pour les infections liées au VIH, VHB, VHC, EBV et CMV.

## Interprétation du bilan

- Concernant les agranulocytoses (PNN < 0,1 G/L) :
  - les agranulocytoses virales sont particulièrement fréquentes chez les patients immunodéprimés (ex. : greffé rénal sous immunosuppresseurs) ;
  - la neutropénie est un signe de gravité au cours des sepsis sévères ;
  - au niveau de l'hémogramme, les agranulocytoses infectieuses sont souvent associées à une importante myélémie contrairement aux agranulocytoses médicamenteuses ;
  - au niveau du myélogramme, l'aspect est semblable dans les 2 cas avec une hypoplasie de la lignée granuleuse et/ou un blocage de maturation au stade promyélocytaire.
- Concernant les neutropénies aiguës.

Causes	Descriptions
Infections virales aiguës	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elles sont fréquentes en pédiatrie et chez les adultes étant en contact régulier avec de jeunes enfants</li> <li>• La majorité des virus communs peuvent être mis en cause (EBV, CMV, entérovirus, grippe, virus des maladies infantiles éruptives, etc.)</li> <li>• La neutropénie est modérée et se normalise en quelques semaines</li> </ul>
États septiques sévères	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La neutropénie est un signe de gravité</li> </ul>
Vaccination	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une neutropénie modérée et transitoire est parfois décrite</li> </ul>

- Concernant les neutropénies chroniques.

Causes	Descriptions
VIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La neutropénie est présente chez 5 à 10 % des patients asymptomatiques et 50 à 70 % des patients au stade sida</li> <li>• L'intensité de la neutropénie est variable mais peut être très sévère</li> <li>• Elle est le plus souvent multifactorielle (toxicité directe du virus, infections opportunistes, toxicité des antirétroviraux et autres médicaments)</li> </ul>



Causes	Descriptions
<b>Hépatites virales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les neutropénies sont possibles mais significativement moins fréquentes que les thrombopénies</li> <li>• La majorité des cas sont liés à l'interféron utilisé dans le traitement des hépatites chroniques B et C</li> <li>• Il est exceptionnel qu'une hépatite virale soit diagnostiquée sur une neutropénie isolée</li> </ul>
<b>EBV et CMV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans la majorité des cas, les primo-infections à EBV et CMV sont asymptomatiques cliniquement et peuvent se présenter sous la forme d'une neutropénie et/ou une thrombopénie isolée</li> </ul>
<b>Tuberculose disséminée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complication survenant dans environ 2 % des cas de tuberculose</li> <li>• La présentation classique associe fièvre, toux, adénopathies, hépatosplénomégalie, cytopénies variables, etc.</li> </ul>
<b>Rickettsioses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La forme la plus fréquente en France est liée à <i>Rickettsia conorii</i>, bactérie intracellulaire transmise par piqûre de tique. Diagnostiquée essentiellement en été sur le pourtour du bassin méditerranéen</li> <li>• La présentation classique associe un syndrome pseudo-grippal d'apparition progressive suivi d'une fièvre en plateau avec un exanthème généralisé et une croûte noire au niveau de la piqûre</li> </ul>
<b>Fièvre Q</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liée à <i>Coxiella burnetii</i>, bactérie intracellulaire transmise par inhalation de poussière contaminée ou par contact avec de la viande ou du lait contaminé. Les personnes les plus à risque sont celles travaillant au contact des animaux</li> <li>• La présentation classique est un syndrome pseudo-grippal d'apparition brutale parfois associé à une pneumonie</li> </ul>
<b>Ehrlichiose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liée à des bactéries intracellulaires de la famille des <i>Ehrlichia</i> et transmise par piqûre de tique. C'est une maladie émergente</li> <li>• La présentation classique est un syndrome pseudo-grippal d'apparition brutale qui est très souvent associé à des cytopénies (la prévalence des neutropénies est estimée à 60 %)</li> </ul>
<b>Fièvre typhoïde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liée à une entérobactérie du genre <i>Salmonella</i>. Maladie très rare dans les pays développés et retrouvée surtout chez les patients de retour de voyage dans un pays « pauvre ». Contamination liée au péril fécal</li> <li>• La présentation classique associe un syndrome pseudo-grippal d'apparition progressive suivi d'une fièvre en plateau à 40 °C (sans tachycardie) associée à des troubles digestifs importants et parfois d'autres symptômes (ex. : neutropénie)</li> </ul>
<b>Fièvre hémorragique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe hétérogène de maladies caractérisé par un syndrome pseudo-grippal pouvant se compliquer d'un syndrome hémorragique à la phase d'état (fréquence et gravité variable en fonction du virus)</li> <li>• Fréquente en zone tropicale</li> </ul>



## ➔ Immunophénotypage des cellules suspectes

### Prescription rapide

- Neutropénie sans cause évidente chez un patient > 30 ans.
- Présence de lymphocytes atypiques ou de blastes sur le frottis sanguin.
- Contexte clinique faisant suspecter un lymphome ou une leucémie aiguë.

📌 **REMARQUE** : se référer aux pages 191 et 248 pour l'interprétation de l'immunophénotypage lymphocytaire et de l'interprétation de l'immunophénotypage des blastes.

---

### Impact sur l'hémogramme

- Les 3 principales hémopathies associées à une neutropénie isolée sont la leucémie à tricholeucocytes, la leucémie à LGL et la LAM promyélocytaire. Dans ces 3 pathologies, la charge leucémique est souvent faible.
- La neutropénie est liée à l'envahissement médullaire dans la leucémie à tricholeucocytes et la LAM promyélocytaire. L'hypersplénisme accentuera la neutropénie pour le premier.
- La neutropénie est d'origine immune dans la leucémie à LGL (phénotype T ou NK).

## ➔ Rechercher une neutropénie constitutionnelle

### Prescription rapide

- Neutropénie modérée ou sévère (PNN < ou > 0,5 G/L) persistante et avec bilan étiologique négatif.
- Neutropénie associée à des anomalies cliniques faisant suspecter une maladie syndromique.

### Examens à réaliser

- Neutropénie persistante avec bilan étiologique négatif :
  - chez l'adulte : myélogramme + hémogramme régulier pendant 1 mois + immunophénotypage lymphocytaire + dosage des Ig ;
  - chez le jeune enfant et en période néonatale : recherche d'Ac antimembranaires de PNN + hémogramme régulier pendant 1 mois + immunophénotypage lymphocytaire + dosage des Ig en première intention. Si ce bilan est négatif, myélogramme + biologie moléculaire à discuter.
- Neutropénie faisant suspecter une maladie syndromique : biologie moléculaire adaptée au contexte ± myélogramme avec cytogénétique.

## Classification

- Généralités : hormis la neutropénie ethnique, les neutropénies constitutionnelles sont les cytopénies constitutionnelles les plus rares. De plus, elles sont essentiellement diagnostiquées durant la petite enfance.
- Neutropénie isolée :
  - la neutropénie constitutionnelle sévère est définie par une neutropénie sévère (PNN < 0,2 G/L le plus souvent) constamment présente depuis la naissance ; une monocytose et/ou une éosinophilie sont parfois présentes. Elle est associée à un risque d'infections bactériennes sévères dès les premiers mois de vie et un risque d'évolution vers un SMD ou une LAM à moyen terme. Le myélogramme objectivera un blocage de maturation de la lignée granuleuse au stade promyélocyte-myélocyte. La biologie moléculaire permettra la mise en évidence d'une mutation dans 50 % des cas (ELA-2, HAX1, G6PC3, GFI1, WASP) ;
  - la neutropénie cyclique est définie par une fluctuation périodique des PNN sur un cycle de 2 à 4 semaines aboutissant à une neutropénie sévère au nadir du processus (PNN < 0,5 G/L) ; une fluctuation modérée des autres lignées sanguines est parfois présente. Elle sera souvent associée à des aphtes buccaux et un risque infectieux augmenté. Le myélogramme objectivera un blocage de maturation de la lignée granuleuse au stade promyélocyte-myélocyte avant chaque phase neutropénique. La réalisation d'hémogrammes réguliers sur une période de 1 mois et la recherche d'une mutation du gène ELA-2 permettront de confirmer le diagnostic.
- Neutropénies associées à d'autres anomalies :
  - les déficits immunitaires sont associés de manière variable à une neutropénie. Elle est le plus souvent la conséquence du déficit (lié à une virose ou une auto-immunité, par exemple) plutôt qu'intrinsèque à la maladie. Les déficits de la lignée humorale sont les déficits immunitaires congénitaux les plus fréquemment dépistés suite à la découverte d'une neutropénie isolée ; ils sont associés à une hypo ou agammaglobulinémie et sont dépistés à partir de 6-8 mois (car disparition des Ac maternels). Les déficits de l'immunité cellulaire sont exceptionnellement dépistés devant une neutropénie isolée ; ils sont associés à une lymphopénie sévère et sont dépistés dès les premiers mois de vie pour les formes les plus sévères ;
  - la neutropénie peut s'intégrer dans une maladie syndromique.

Syndromes	Descriptions
Syndrome de Shwachman-Diamond	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie + insuffisance pancréatique exocrine, anomalies osseuses, atteinte cutanée et retard psychomoteur</li> <li>• Association possible à une anémie et une thrombopénie modérée ainsi qu'une ↑ de l'HbF</li> <li>• Absence d'anomalies morphologiques des PNN</li> <li>• Moelle de richesse diminuée avec hypoplasie de la lignée granuleuse et/ou blocage de maturation au stade des promyélocytes</li> </ul>
Syndrome WHIM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie sévère avec myélokathexis + hypogammaglobulinémie et verrues liées au HPV</li> <li>• PNN dystrophiques avec lobes nucléaires séparés par des filaments et vacuolisation du cytoplasme</li> <li>• Moelle riche avec hyperplasie de la lignée granuleuse</li> </ul>





Syndromes	Descriptions
Glycogénose Ib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie sévère + hypoglycémie et hyperlactacidémie</li> <li>• Absence d'anomalies morphologiques des PNN</li> <li>• Moelle riche avec hyperplasie de la lignée granuleuse</li> </ul>
Syndrome de Cohen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie + retard mental, syndrome dysmorphique, obésité, hyperlaxité ligamentuse et anomalies ophtalmologiques</li> <li>• Absence d'anomalies morphologiques des PNN</li> <li>• Moelle riche avec hyperplasie de la lignée granuleuse</li> </ul>
Syndrome cartilage-hair hypoplasia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie + nanisme, anomalies osseuses et cheveux clairsemés</li> <li>• Association possible avec lymphopénie et hypogammaglobulinémie</li> <li>• Absence d'anomalies morphologiques des PNN</li> <li>• Moelle riche avec hyperplasie de la lignée granuleuse</li> </ul>

**REMARQUE :** il existe de nombreuses autres pathologies constitutionnelles pouvant présenter une neutropénie en association avec d'autres cytopénies.

## Neutropénie auto-immune primitive en pédiatrie

- Cause fréquente de neutropénie persistante chez le jeune enfant (à rechercher en même temps qu'une neutropénie constitutionnelle). L'âge médian de découverte est de 8 mois.
- Classiquement, la neutropénie est sévère et persiste pendant 12 à 24 mois. Elle est parfois associée à une splénomégalie modérée et à d'autres anomalies de l'hémogramme (notamment éosinophilie et/ou monocytose) mais elle est généralement bien tolérée avec peu de complications infectieuses.
- Le myélogramme rapporte le plus souvent une moelle de richesse normale ou augmentée associée à une hyperplasie de la lignée granuleuse parfois associée à un blocage de maturation tardif (métamyélocyte). La présence d'images d'hémophagocytose de PNN par les macrophages est un argument en faveur de cette hypothèse.
- La mise en évidence de cette pathologie se fait *via* la recherche d'Ac anti-PNN (dirigés contre le CD16) répétée à plusieurs reprises ; il est conseillé d'utiliser la méthode GIFT + la méthode GAT. En effet, ces Ac sont mis en évidence dans 75 % des cas lors du premier examen et sa sensibilité augmente avec le nombre de recherche.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les neutropénies modérées (PNN > 0,5 G/L) et transitoires ne nécessitent aucune prise en charge. Ce groupe concerne surtout les causes virales et immunes.
- Les neutropénies sévères (PNN < 0,5 G/L) auront une prise en charge variable en fonction du contexte, du risque infectieux et de la présence de signes de gravité. Le but est de déterminer si le patient doit être hospitalisé, recevoir un traitement anti-infectieux et/ou recevoir du G-CSF.

Ce groupe concerne surtout les agranulocytoses médicamenteuses, les patients sous chimiothérapies et les neutropénies associées à une hémopathie maligne.

**REMARQUE** : hospitalisation du patient en cas de fièvre, de signes de gravité ou de chimiothérapie lourde.

## ➔ Hospitalisation ou prise en charge ambulatoire ?

### Choix de la prise en charge

#### ■ Prise en charge ambulatoire à discuter :

- agranulocytose iatrogène sans fièvre ET CRP < 20 mg/L ET absence de signes de gravité clinique ;
- hémopathie maligne sans fièvre ET CRP < 20 mg/L ET score MASCC  $\geq$  21 ;
- chimiothérapie associée à un risque de neutropénie « modérément profonde » (> 0,1 G/L) et courte (< 7 jours). C'est le cas de la majorité des cancers solides, lymphomes, SMD et myélome.

#### ■ Hospitalisation obligatoire :

- agranulocytose iatrogène avec fièvre OU CRP > 20 mg/L OU présence de signes de gravité clinique ;
- hémopathie maligne avec fièvre OU CRP > 20 mg/L OU score MASCC < 21 ;
- chimiothérapie associée à un risque de neutropénie profonde (< 0,1 G/L) et longue (> 7 jours). C'est le cas des leucémies aiguës et des patients allogreffés ;
- infection avérée (cellulite, pneumonie, aphtose ne permettant pas l'alimentation orale, etc.).

### Évaluation du risque infectieux

- Une neutropénie est dite « fébrile » si la température orale est > 38,3 °C à une reprise, ou > 38 °C pendant 1 heure. À noter que la température peut également être prise en axillaire ou en tympanique mais jamais en rectale en raison du risque d'anite/cellulite.
- Dans un contexte de neutropénie sévère, une CRP > 20 mg/L indique un syndrome inflammatoire significatif et est donc un critère d'hospitalisation.
- Une infection avérée impose l'hospitalisation du patient.
- Les neutropénies sévères associées à une virose saisonnière (syndrome grippal, rhinopharyngite, etc.) ne nécessitent pas d'hospitalisation ; de même, en cas d'aphtose buccale ne gênant pas l'alimentation.

### Critères de gravité clinique à rechercher

- Les principaux symptômes imposant l'hospitalisation du patient sont la présence d'une oligurie, une déshydratation significative, des signes de confusions, une TA < 90 mmHg, une FR > 22 min, une insuffisance hépatique (transaminases > 5N), une insuffisance rénale (clearance de la créatinine < 30 mL/min) ou une maladie respiratoire chronique.
- Pour les patients ayant une hémopathie maligne ou un cancer solide, on utilise habituellement le score MASCC. Un score < 21 est associé à un risque important de complication et impose l'hospitalisation du patient.



Score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)	
Paramètres	Points
Âge < 60 ans	2
Ambulatoire	3
Symptômes de NF : • absents ou légers • modérés	5 3
Pas d'hypoTA (> 90 mmHg)	5
Pas de déshydratation	3
Pas de BPCO	4
Pas d'ATCD d'infection fongique	4

## Modalités d'hospitalisation

- Hospitalisation en unité de soins intensifs en cas de troubles hémodynamiques (ex. : PAS < 80 mmHg) ou trouble de la conscience.
- Dans les autres cas, hospitalisation en unité classique avec respect des règles d'hygiène usuelles. L'isolement est peu utile car la majorité des infections sont liées à des germes portés par le patient lui-même.

## Consignes à donner à un patient en ambulatoire

- Prise régulière de la température et hospitalisation en cas de fièvre.
- Éducation du patient et de la famille sur les signes de gravité clinique.
- Ordonnance avec NFS + CRP à utiliser au moindre doute sur une infection.

## ➔ Indication des anti-infectieux

### Neutropénie et risque infectieux

- Taux de PNN :
  - augmentation du risque infectieux quand PNN < 0,5 G/L (× 2,5) ;
  - risque infectieux majeur quand PNN < 0,1 G/L (× 10).
- Durée :
  - augmentation du risque d'infection bactérienne d'autant plus important que la neutropénie persiste dans le temps ;
  - apparition d'un risque d'infection fongique en cas de neutropénie > 7 jours (notamment candidose et aspergillose invasive).
- Contexte : les neutropénies associées à une chimiothérapie ont un risque infectieux significativement plus élevé que les autres causes.

## Recherche d'un foyer infectieux

- La survenue de fièvre au cours d'une neutropénie est variable en fonction du contexte. Elle est faible en cas de tumeur solide (10 à 50 %) et élevée en cas leucémie aiguë ou de greffe de CSH (> 80 %). La mortalité des infections bactériennes est estimée à 1 % chez l'enfant et 4 % chez l'adulte.
- La fièvre est d'origine inconnue dans la majorité des cas. Elle est cliniquement documentée dans 20-30 % des cas et microbiologiquement documentée dans 10-25 % des cas.
- Les germes les plus fréquents sont les cocci à Gram positif (staphylocoques à coagulase négative et doré) et les bacilles à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.). La fréquence des bactéries résistantes aux antibiotiques augmente avec le temps (notamment BLSE, SARM et ERV).
- Réalisation de 2 à 3 hémocultures à une demi-heure d'intervalle dans tous les cas. Les autres prélèvements microbiologiques seront orientés par la clinique. Radiographie du thorax en cas de signes respiratoires.

## Stratégie thérapeutique (adapté de l'IDSA, 2011<sup>26</sup>)

- Stratification des patients.

Risque	Critères
Faible	Absence de signe de gravité clinique ET score MASCC $\geq 21$ ET agranulocytose médicamenteuse ou chimiothérapie associée à un risque de neutropénie « modérément profonde » (> 0,1 G/L) et courte (< 7 jours)
Élevé	Présence de signes de gravité clinique OU score MASCC < 21 OU chimiothérapie associée à un risque de neutropénie profonde (< 0,1 G/L) et longue (> 7 jours)

- Antibiothérapie prophylactique :
  - proposée aux patients à haut risque ayant une chimiothérapie associée à un risque de neutropénie profonde (< 0,1 G/L) et longue (> 7 jours) ;
  - utilisation de fluoroquinolones (notamment lévofloxacine ou ciprofloxacine) ;
  - pratique peu répandue en France car favorise l'apparition de résistance et donc limite l'utilisation de cette classe d'antibiotiques en probabiliste.
- Antibiothérapie curative :
  - indiquée pour les patients ayant une neutropénie sévère (< 0,5 G/L) + fièvre et/ou CRP > 20 mg/L et/ou une infection avérée ;
  - antibiothérapie probabiliste en première intention.



Risque	G-CSF
Faible	Antibiothérapie orale à discuter : <ul style="list-style-type: none"> <li>• association amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine</li> <li>• fluoroquinolones proscrits si déjà utilisés en prophylactique</li> </ul>
Élevé	Antibiothérapie IV obligatoire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• en première intention : monothérapie ayant une action sur <i>Pseudomonas</i> (céfépime, méropénem, imipénem-cisplatine, pipéracilline-tazobactam)</li> <li>• alternatives : 1. ajout de vancomycine dans certaines situations (cathéter infecté, infection cutanée ou des tissus mous, pneumonie, instabilité hémodynamique), 2. ajout de vancomycine, linézolide ou daptomycine si suspicion de SARM. Ajout de linézolide ou daptomycine si suspicion d'ERV. Utilisation de carbapénèmes si suspicion de BLSE. Utilisation de polymyxine-colistine ou tigécycline si suspicion de KPC</li> </ul>

- Adaptation du traitement en fonction du contexte clinique et microbiologique.

Évolution	Modification du traitement
Infection documentée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Switch</i> d'une antibiothérapie adaptée au germe identifié et au site de l'infection</li> <li>• Généralement, le traitement est poursuivi jusqu'à disparition des signes cliniques + éradication microbiologique (si germe identifié) + taux de PNN &gt; 0,5 G/L</li> </ul>
Fièvre inexpliquée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Généralement, le traitement est poursuivi jusqu'à obtenir une apyrexie stable &gt; 48 h + taux de PNN &gt; 0,5 G/L</li> <li>• Ajout d'un antifongique en cas de persistance ou de récurrence de la fièvre après 4-7 jours d'antibiothérapie si chimiothérapie associée à un risque de neutropénie longue (&gt; 7 jours)</li> </ul>

## ➔ Indication du G-CSF

### Chimiothérapies et cancers (adapté de l'EORTC, 2010<sup>27</sup>)

- L'indication du G-CSF dépend du risque de neutropénie fébrile induite par le protocole de chimiothérapie et des FDR individuels.
- La liste des protocoles de chimiothérapies avec le risque de neutropénie fébrile associé (< 10 %, entre 10 et 20 %, > 20 %) est disponible dans la publication ci-dessus<sup>27</sup>.
- Les principaux FDR individuels sont un âge > 65 ans, un stade avancé de la maladie, des antécédents de neutropénies fébriles et la difficulté de prescrire des antibiotiques (ex. : insuffisance rénale).
- Il ne semble pas y avoir de différence significative d'efficacité entre les différents produits disponibles (filgrastim, lénograstim, pegfilgrastim). Le pegfilgrastim présente l'avantage d'être administré une seule fois par cycle.

Risque	G-CSF
< 10 %	Pas indication au G-CSF
Entre 10 et 20 %	G-CSF à discuter en fonction des FDR individuels
> 20 %	G-CSF indiqué dans tous les cas

**REMARQUE** : l'indication du G-CSF est à évaluer pour chaque cure de chimiothérapie.

## Neutropénies chroniques

- Le G-CSF est efficace dans la neutropénie cyclique, la neutropénie congénitale sévère et dans la majorité des autres neutropénies chroniques.
- Son efficacité est moindre dans la leucémie à LGL et le syndrome de Shwachman-Diamond.

## Agranulocytose iatrogène

- L'utilisation de G-CSF est à discuter pour les agranulocytoses médicamenteuses ne commençant pas à récupérer au bout de quelques jours ; c'est le cas, en général, des patients pour lesquels le myélogramme montre une disparition quasi totale de la lignée granuleuse.



# Polynucléose neutrophile

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La polynucléose neutrophile (ou neutrophilie) est définie par un taux de neutrophiles supérieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction de l'âge).



#### EXPLORATION

- **Si neutrophiles :**
  - > 8 G/L chez l'adulte
  - > 10 G/L chez la femme enceinte

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 13,6 % pour le taux de neutrophiles.
- Nouveau-né : à la naissance, on observe une polynucléose neutrophile transitoire (classiquement vers 15-20 G/L) parfois associée à une discrète myélémie qui se normalise en quelques jours. Le taux de PNN est plus bas chez le prématuré et est plus élevé en cas d'accouchement par voie basse. Après la phase d'hyperleucocytose néonatale, les GB atteignent rapidement des taux proches de ceux de l'adulte.
- Variations nyctémérales : la variation peut aller jusqu'à 3 G/L dans une même journée avec un pic situé en fin d'après-midi. Cette donnée est surtout à prendre en compte pour les patients hospitalisés qui sont prélevés plusieurs fois par jour.
- Exercice physique : augmentation significative du nombre de neutrophiles qui reste détectable juste après l'effort. Le retour aux valeurs normales est observé 15-20 minutes après l'arrêt de l'exercice.
- Grossesse : au cours de la grossesse, on observe une hyperleucocytose liée à une discrète polynucléose neutrophile, dont l'apogée se situe entre la 30<sup>e</sup> et la 34<sup>e</sup> semaine de grossesse. Durant l'accouchement, on peut observer une augmentation de neutrophiles (jusqu'à 20-25 G/L) qui sera rapidement dégressive.
- Tabagisme chronique : parfois associé à une discrète neutrophilie qui sera proportionnelle à la quantité de cigarettes fumées chaque jour. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la neutrophilie du fumeur serait liée à une colonisation bactérienne des voies respiratoires que la cigarette a détériorées. Le taux de neutrophiles semble être prédictif du risque futur de complications cardiovasculaires.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Il n'existe pas de fausse neutrophilie. En revanche, différentes interférences peuvent être à l'origine d'une fausse hyperleucocytose.

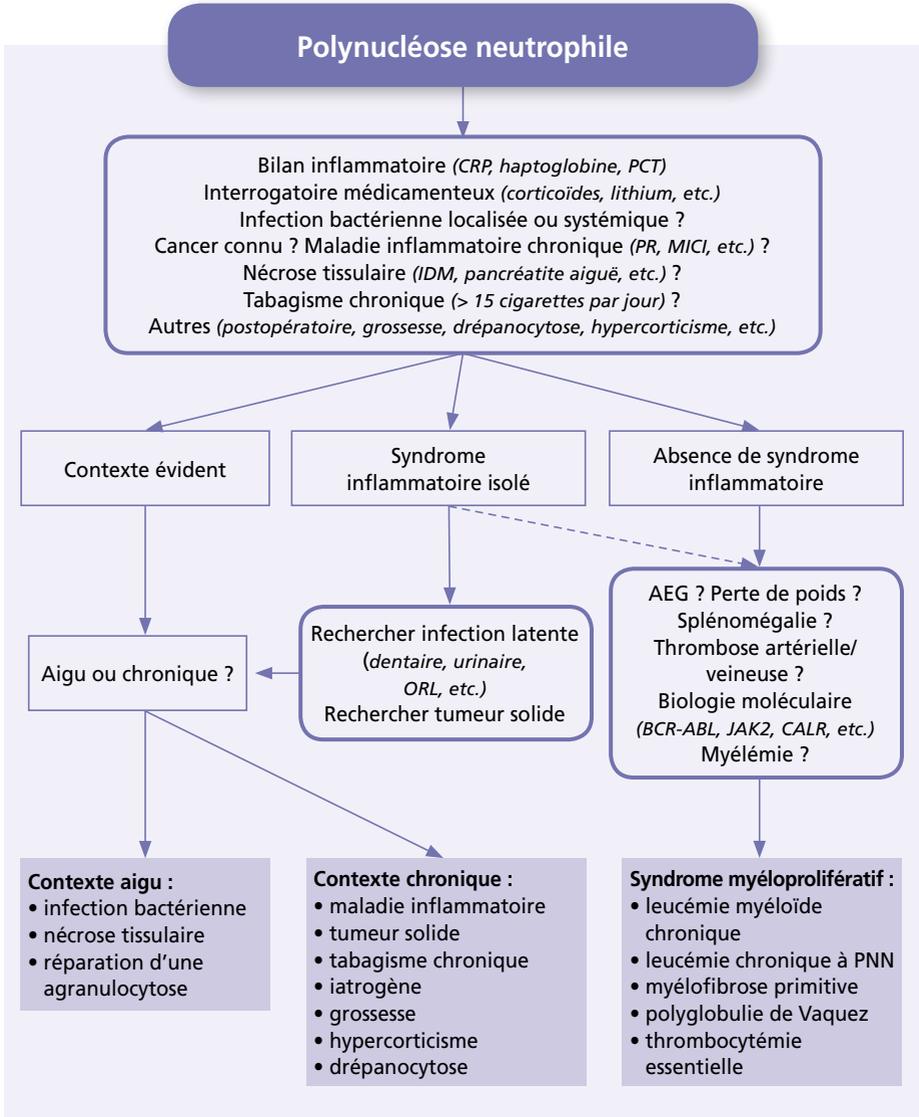
Causes	Conduite à tenir
Cryoglobulinémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réanalyse de l'échantillon après chauffage à 37 °C pendant au moins 30 minutes</li> </ul>
Amas plaquettaires (liés à un prélèvement difficile ou à l'EDTA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendre la numération leucocytaire sur le « canal basophile » si disponible</li> <li>• Le cas échéant, compte des leucocytes en cellule de Malassez</li> </ul>
Lyse insuffisante des GR (chimiothérapies et certaines hémoglobinopathies)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendre la numération leucocytaire sur le « canal basophile » si disponible</li> <li>• Le cas échéant, compte des leucocytes en cellule de Malassez</li> </ul>
Érythroblastes circulants (nouveau-né et hémolyse intravasculaire)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cette interférence n'existe plus sur la majorité des automates actuels</li> </ul>

### ➔ Algorithme décisionnel

Voir l'algorithme page suivante.

## Neutrophilies réactionnelles

- Elles sont beaucoup plus fréquentes que les hémopathies malignes et sont souvent associées à une cause évidente.
- Les infections bactériennes sont la cause la plus fréquente de neutrophilie. Cela concerne les infections aiguës ou chroniques, localisées ou généralisées. L'intensité de la polynucléose neutrophile est généralement corrélée à la gravité de l'infection. La polynucléose neutrophile peut dépasser 100 G/L dans les infections bactériennes sévères. Une neutrophilie modérée est également possible dans certaines infections parasitaires et mycosiques.
- La persistance d'une polynucléose neutrophile 1 mois après le début d'un traitement anti-infectieux signifie que le problème n'est pas résolu. Il faut rechercher la cause et changer l'antibiothérapie.
- En période postopératoire la persistance d'une polynucléose neutrophile 10 jours après l'intervention chirurgicale doit faire suspecter la survenue d'une complication infectieuse ou thromboembolique.



### Neutrophilies néoplasiques

- L'hémopathie maligne la plus fréquemment associée à une polynucléose neutrophile est la LMC.
- Plus rarement, on pourra observer d'autres SMP ou SMD/SMP.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à la neutrophilie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de symptomatologie spécifique le plus souvent</li> <li>• Les LMC associées à une neutrophilie très importante peuvent être responsables d'un syndrome de leucostase (possible en cas de LMC avec GB &gt; 400 G/L)</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause néoplasique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG associée à une hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie ± hépatomégalie) → SMP ?</li> <li>• Thrombose artérielle ou veineuse → PV ? TE ?</li> </ul>

### Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la neutrophilie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La neutrophilie est modérée dans le tabagisme chronique, la grossesse et les médicaments (notamment corticothérapie et lithium)</li> <li>• Le taux de PNN est variable dans les infections bactériennes (corrélé à la sévérité de l'infection)</li> <li>• En l'absence d'infection sévère, une neutrophilie &gt; 100 G/L suggère fortement un SMP (notamment LMC)</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une basophilie oriente vers une LMC ou une MFP avec score DIPSS élevé</li> <li>• Une thrombocytose est possible dans tous les SMP et tous les syndromes inflammatoires évoluant depuis au moins 2/3 jours</li> <li>• Une polyglobulie oriente vers une PV</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- PNN > 20 G/L chez un patient non connu.
- PNN > 8 G/L sans contexte évident (inflammatoire, iatrogène, tabac).

#### Principales anomalies à rechercher

- Évaluer la dysgranulopoïèse :
  - en cas d'infections bactériennes de nombreuses anomalies morphologiques des PNN sont possibles. De façon simplifiée, plus l'infection est grave et plus les PNN sont dystrophiques. Les anomalies les plus fréquentes sont la présence de granulations toxiques ou d'une dégranulation partielle, un nombre variable de PNN contenant des vacuoles cytoplasmiques, une hyposegmentation du noyau et la présence de corps de Döhle dans leur cytoplasme ;



- lors des états septiques sévères, des bactéries sont parfois visibles sur le frottis sanguin (localisation extracellulaire ou phagocytées par les PNN) ; leur présence est associée à un pronostic sombre ;
  - en cas de LMC atypique, la dysgranulopoïèse est un critère diagnostique. Elle est souvent marquée avec notamment présence de pseudo-Pelger et de PNN dégranulés.
- Cellules anormales :
- une discrète myélémie équilibrée (< 10 %) est parfois observée dans les infections bactériennes et dans la leucémie chronique à PNN ;
  - une myélémie plus importante devra faire suspecter une LMC ou une myélofibrose « variant hyperleucocytaire » ;
  - la présence de micro-mégacaryocytes oriente vers une myélofibrose primitive ;
  - un excès de PNB (confirmé sur le frottis sanguin) oriente vers une LMC.
- Dacryocytes : la présence de dacryocytes associés à une polynucléose neutrophile et une myélémie est compatible avec une myélofibrose « variant hyperleucocytaire ». Les dacryocytes peuvent être isolés dans les formes débutantes ou associés à une aniso-poïkilocytose marquée dans les formes avancées.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Le myélogramme à visée diagnostique est inutile.
- Un myélogramme et/ou une BOM seront prescrits dans le bilan d'extension de certains syndromes myéloprolifératifs.

### Principales anomalies à rechercher

- Les polynucléoses neutrophiles réactionnelles sont associées à une moelle de richesse augmentée avec une hyperplasie de la lignée granuleuse sans hiatus de maturation. Des anomalies morphologiques au niveau des granuleux les plus matures sont possibles en cas d'infection bactérienne.
- Une moelle de richesse augmentée avec hyperplasie de la lignée granuleuse est également une caractéristique de la LMC, de la myélofibrose stade préfibrotique et de la LCN. Dans la LMC, on observera souvent un excès d'éosinophiles et/ou de basophiles avec une dysgranulopoïèse significative dans la LMC atypique. Les mégacaryocytes sont classiquement petits et hypolobés dans la LMC alors qu'ils seront très grands et hyperlobés dans la myélofibrose primitive.

## ➔ Bilan inflammatoire

- Se référer à la page 13 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

### Impact sur l'hémogramme

- Une hyperleucocytose à PNN est possible dans les syndromes inflammatoires aigus et chroniques.

## ➔ Exploration d'un syndrome inflammatoire isolé

### Prescription rapide

- En première intention :
  - biologie : ECBU + bandelette urinaire, dosage des D-dimères ± hémocultures en cas de fièvre associée ± biopsie de l'artère temporale en cas de suspicion de maladie de Horton ;
  - imagerie : panoramique dentaire, radiographie des sinus, échographie cardiaque (5 % des endocardites n'ont pas de souffle à l'auscultation), scanner-TAP, écho-Doppler veineux.
- Cas particuliers :
  - si l'ensemble des examens est négatif ou présence d'un contexte clinique évocateur, il faut rechercher un syndrome myéloprolifératif. En effet, dans certains cas un léger syndrome inflammatoire peut être associé (la CRP est généralement < 50 mg/L) ;
  - autres examens ou traitement d'épreuve à discuter au cas par cas.

### Interprétation du bilan

- Causes infectieuses :
  - la moitié des syndromes inflammatoires inexpliqués est d'origine infectieuse. La polynucléose neutrophile peut être très marquée en cas d'abcès profond. Les principales infections pouvant être associées à une polynucléose neutrophile et sans point d'appel évident sont les abcès dentaires, les sinusites, les abcès profonds abdominopelviens et les endocardites ;
  - d'autres étiologies sont plutôt associées à une neutropénie, dont la tuberculose qui est une cause fréquente de syndrome inflammatoire inexpliqué. Les infections à bactéries intracellulaires entrent également dans cette catégorie (rickettsioses, fièvre Q, ehrlichiose).
- Causes oncologiques :
  - le carcinome rénal concerne 3 % des cancers et affecte typiquement un homme, fumeur, âgé entre 50 et 70 ans. Il est le plus souvent découvert de manière fortuite à l'imagerie ou devant un syndrome inflammatoire inexpliqué. Quand la pathologie est symptomatique, on retrouve la triade « masse palpable + douleurs lombaires + hématurie » ;
  - les autres cancers solides sont rarement dépistés sur un syndrome inflammatoire et/ou une neutrophilie isolée.

#### Cancers les plus fréquents en France (Institut national du cancer, 2015)

Hommes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostate (53 913 cas par an)</li> <li>• Poumons (30 401 cas par an)</li> <li>• Côlon-rectum (23 535 cas)</li> </ul>
Femmes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sein (54 602 cas par an)</li> <li>• Côlon-rectum (19 533 cas)</li> <li>• Poumons (14 821 cas par an)</li> </ul>

- Causes auto-immunes et inflammatoires :
  - les principales pathologies pouvant être associées à une polynucléose neutrophile sont la maladie de Still, la pseudo-polyarthrite rhizomélique et la maladie de Horton. Elle peut être très marquée pour les deux premiers ;



- d'autres étiologies fréquentes sont plutôt associées à une neutropénie, dont le lupus et la polyarthrite rhumatoïde.
- Causes indéterminées :
  - dans environ 30 % des cas, la cause du syndrome inflammatoire reste inconnue. Certains régresseront spontanément et d'autres persisteront dans la durée, et l'apparition de nouveaux symptômes permet parfois de rattraper le diagnostic ;
  - la réalisation d'un traitement d'épreuve est discutée : la majorité des auteurs n'est pas favorable à la réalisation d'une antibiothérapie probabiliste (risque de retard diagnostique, résistance, etc.). En revanche, un traitement corticoïde d'épreuve est parfois proposé en cas de syndrome inflammatoire inexpliqué chez un sujet âgé. La correction du syndrome inflammatoire après 8 jours est en faveur d'une pathologie auto-immune/inflammatoire (ex. : certaines formes de maladie de Horton).

## ➔ Biologie moléculaire

### Prescription rapide

- En première intention : transcrite de fusion BCR-ABL (recherche d'une LMC) et mutations JAK2 V617F, CALR et MPL (recherche d'une polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle ou myélofibrose primitive).
- En deuxième intention : mutations CSF3R (recherche d'une leucémie chronique à PNN) et mutations SETBP1 et ETNK1 (recherche d'une LMC atypique).

### Interprétation du bilan

- Hémogramme typique des hémopathies avec neutrophilie.

	Hb	PLQ	PNN	PNE	PNB	Myélémie	Dysplasie
LMC	N ou ↓	N ou ↑	N ou ↑↑	N ou ↑	↑	+	-
PV	↑	N ou ↑	N ou ↑	N	N	-	-
TE	N	↑ ou ↑↑	N ou ↑	N	N	-	-
MFP	↓	N, ↓, ↑	N, ↓, ↑	N	N ou ↑	+	±
LMC atypique	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↑	N ou ↑	N	±	+
LC à PNN	N	N	↑	N	N	-	-

+ : présent ; - : absent ; ↑ : augmenté ; ↓ : diminué ; N : normal ou anomalie discrète.

**REMARQUE :** la neutrophilie est généralement modérée dans la TE et la polyglobulie de Vaquez. Elle est > 100 G/L dans 50 % des LMC au diagnostic. La myélémie est souvent importante dans la LMC et la myélofibrose primitive. Dans la leucémie chronique à PNN, on retrouve plus de 80 % de PNN et moins de 10 % de précurseurs granuleux. La dysgranulopoïèse est un critère diagnostique de la LMC atypique.

■ Fréquence relative des différentes mutations.

	BCR-ABL	JAK2 V617F	JAK2 exon 12	CALR	MPL exon 10	Aucune
Leucémie myéloïde chronique	100 %	/	/	/	/	/
Polyglobulie de Vaquez	/	97 %	2 %	/	/	1 %
Thrombocytémie essentielle	/	60 %	/	25 %	3 %	12 %
Myélofibrose primitive	/	60 %	/	30 %	5 %	5 %

**REMARQUE :** BCR-ABL et JAK2 V617F sont mutuellement exclusifs (seule une dizaine de cas avec les 2 transcrits est décrite dans la littérature). Dans la LMC, le transcrit BCR-ABL est souvent très élevé au diagnostic (> 30 %). Concernant les mutations JAK2 V617F, la charge allélique peut aider au diagnostic différentiel des SMP Phi. La charge allélique médiane est élevée dans la maladie de Vaquez (> 50 %) et la myélofibrose primitive (> 75 %). En revanche, elle est faible dans la TE (rarement > 40 %). Un taux de JAK2 V617F > 50 % dans une thrombocytose doit donc faire suspecter une polyglobulie de Vaquez masquée ou une myélofibrose. Concernant les mutations de CALR, les plus fréquentes sont celles de type 1 (del 52pb) et celles de type 2 (del 5pb). Le type 1 est prédominant dans la myélofibrose primitive alors que les types 1 et 2 ont une répartition équivalente dans la thrombocytémie essentielle. La mutation CSF3R est fortement corrélée à la leucémie chronique à PNN et très rare dans la LMC atypique (< 10 %) ; sa recherche est donc indispensable au diagnostic différentiel entre ces 2 pathologies.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les causes réactionnelles ne nécessitent aucune prise en charge.
- La LMC, la LMC atypique, la leucémie chronique à PNN et les autres SMP nécessitent une prise en charge spécialisée.
- Les variantes très hyperleucocytaires de LMC peuvent être responsables d'un syndrome de leucostase et nécessitent une prise en charge immédiate. C'est une complication rare de la LMC survenant essentiellement avec une hyperleucocytose > 400 G/L.

**REMARQUE :** se référer à la page 252 pour le diagnostic et la prise en charge d'un syndrome de leucostase.



# Monocytopénie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La monocytopénie est définie par un taux de monocytes inférieur aux valeurs de référence.



#### EXPLORATION

- Si monocytes < 0,2 G/L chez l'adulte et l'enfant

### ➔ Variations physiologiques

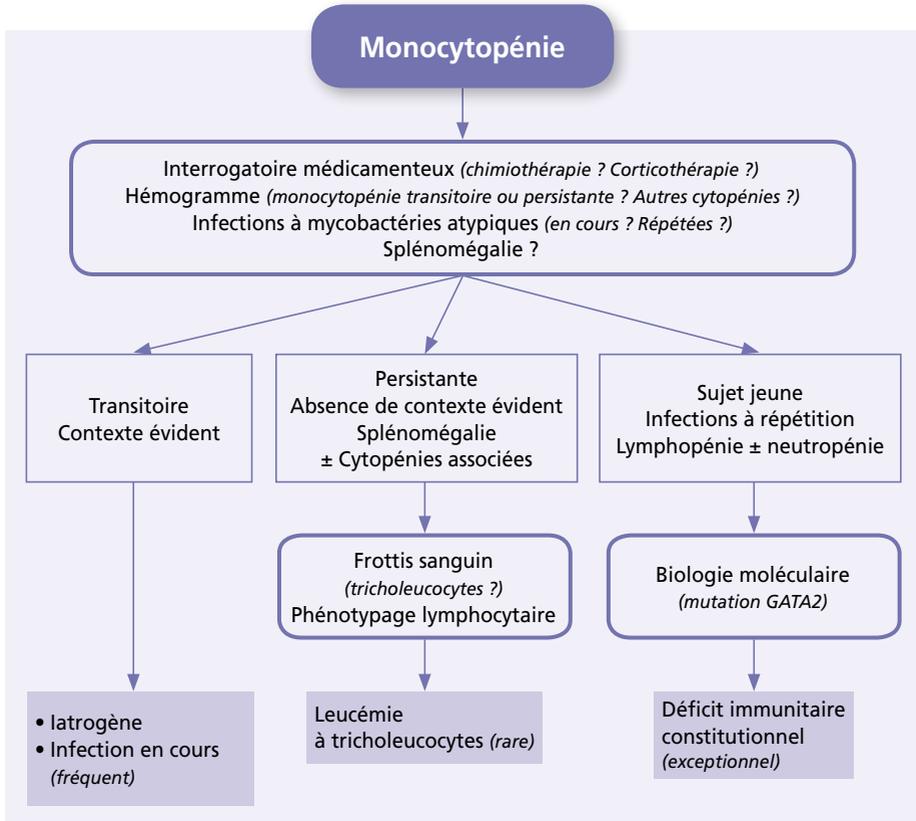
- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 12,1 % pour le taux de monocytes.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Le compte automatisé des monocytes n'est pas très fiable. En cas de contexte clinique suspect, il est nécessaire de contrôler la formule au microscope.
- Les monocytes sont des cellules sanguines « rares ». De ce fait, une formule manuelle réalisée sur 100 cellules peut faussement conduire à conclure à une monocytopénie alors que la quantité de monocytes est normale (aucun monocyte retrouvé sur 100 cellules peut correspondre à la présence de 0 à 3 % de monocytes dans l'échantillon).
- Les tricholeucocytes sont souvent reconnus comme des monocytes par les automates et donc peuvent masquer une monocytopénie.

## ➔ Algorithme décisionnel



### Monocytopénies réactionnelles

- Les monocytopénies transitoires sont fréquentes en cas d'infection.
- Les fortes doses de corticoïdes sont responsables d'une monocytopénie transitoire durant les premières heures du traitement.
- Les neutropénies associées à une chimiothérapie ou une aplasie médullaire sont souvent accompagnées d'une monocytopénie.

### Leucémie à tricholeucocytes

- La leucémie à tricholeucocytes est classiquement associée à une monocytopénie mais la présence de monocytes au frottis sanguin n'élimine pas cette pathologie (les formes variantes ont souvent un taux de monocytes normal).



## Syndrome MonoMAC

- Déficit immunitaire constitutionnel lié à une mutation de GATA2 (transmission AD ou cas sporadique).
- Diagnostiqué le plus souvent chez l'adulte jeune (médiane : 33 ans).
- Associe une diminution des monocytes, cellules dendritiques, LB et LNK.
- Haut risque d'infections opportunistes. Les germes les plus fréquemment mis en cause sont les mycobactéries atypiques. On retrouve également certaines mycoses (ex. : histoplasmosse) et viroses (ex. : HPV).

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à la monocytopénie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de symptôme en cas de monocytopénie transitoire</li> <li>• Les monocytopénies persistantes (leucémies à tricholeucocytes et syndrome MonoMAC) exposent à un risque important d'infections opportunistes, notamment liées à des mycobactéries atypiques</li> </ul>
<b>Orientation vers une leucémie à tricholeucocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splénomégalie présente dans plus de 80 % des cas et pouvant être massive</li> <li>• Hépatomégalie possible</li> </ul>
<b>Orientation vers un syndrome MonoMAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections mycobactérienne (non-TB) à répétition</li> <li>• Infections à germes opportunistes (ex. : histoplasmosse disséminée)</li> </ul>

### Particularités de l'hémogramme

<b>Atteinte des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancytopénie fréquente en cas de leucémie à tricholeucocytes</li> <li>• La neutropénie est possible dans de nombreuses causes et n'a pas de valeur d'orientation</li> </ul>
------------------------------------	--

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Monocytopénie persistante depuis plus de 30 jours.
- Monocytopénie associée à une alarme « lymphocytes atypiques ».

## Principales anomalies à rechercher

- Vérifier l'absence de monocytes : dans la majorité des cas, on observe une absence ou une très faible quantité de monocytes dans la leucémie à tricholeucocytes. Néanmoins, il faut se fier à la recherche manuelle de monocytes car les automates comptent souvent les tricholeucocytes comme des monocytes, masquant ainsi la monocytopenie.
- Tricholeucocytes : ils doivent être recherchés de préférence dans les zones plus condensées du frottis car les villosités y sont plus facilement identifiables. Ils sont généralement en faible quantité.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Absence de tricholeucocytes dans le sang périphérique mais forte suspicion clinique de leucémie à tricholeucocytes.
- Très faible quantité de tricholeucocytes dans le sang périphérique ne permettant pas d'obtenir un immunophénotypage fiable.

## Principales anomalies à rechercher

- Rechercher des tricholeucocytes : le myélogramme n'est pas obligatoire en cas de leucémie à tricholeucocytes. La ponction médullaire objective souvent un os de dureté augmentée associé à une aspiration difficile en raison de la myélofibrose. Le frottis médullaire est pauvre et montre un nombre variable de tricholeucocytes.
- Attention au syndrome MonoMAC : l'aspect cytologique est proche de la leucémie à tricholeucocytes ; à savoir que l'on retrouve souvent un frottis médullaire pauvre lié à de la myélofibrose. Une dysplasie multilignée est souvent présente avec notamment la présence de mégacaryocytes multinucléés.

## ➔ Immunophénotypage lymphocytaire

### Prescription rapide

- Monocytopenie persistante depuis plus de 30 jours.
- Monocytopenie associée à une alarme « lymphocytes atypiques ».

## Interprétation du bilan

- Leucémie à tricholeucocytes :
  - il est important de rechercher la présence de cellules CD19+ et/ou CD20+ sans présélection de la zone « classique des lymphocytes » au niveau du graphe CD45/SSC. En effet, les tricholeucocytes ont souvent une localisation atypique et peuvent être localisés au niveau de la zone des monocytes ;



- la charge leucémique étant parfois très faible, il est possible que le clone soit difficile à isoler avec le panel d'orientation (pas de déséquilibre franc des chaînes légères et absence de population suspecte clairement identifiable). La réalisation du panel « cellules villeuses » doit donc systématiquement être réalisée en première intention ;
  - le score des cellules villeuses est à 3 ou 4 dans 98 % des cas. Les CD25, CD103 et CD123 sont généralement positifs « d'intensité classique » alors que le CD11c est souvent très fortement positif. Si d'autres panels ont été analysés, on peut noter que la plupart des Ag de lignée sont fortement positifs (CD20, CD22, FMC7 et expression des chaînes légères) alors que le CD24 et le CD27 sont négatifs.
- Syndrome MonoMAC : absence ou forte diminution des lymphocytes B et NK.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les monocytopénies réactionnelles ne nécessitent pas de prise en charge particulière.
- La leucémie à tricholeucocytes et le syndrome MonoMAC nécessitent une prise en charge spécialisée.





# Monocytose

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La monocytose est définie par un taux de monocytes supérieur aux valeurs de référence.



#### EXPLORATION

- Si monocytes > 1 G/L chez l'adulte et l'enfant

## Variations physiologiques

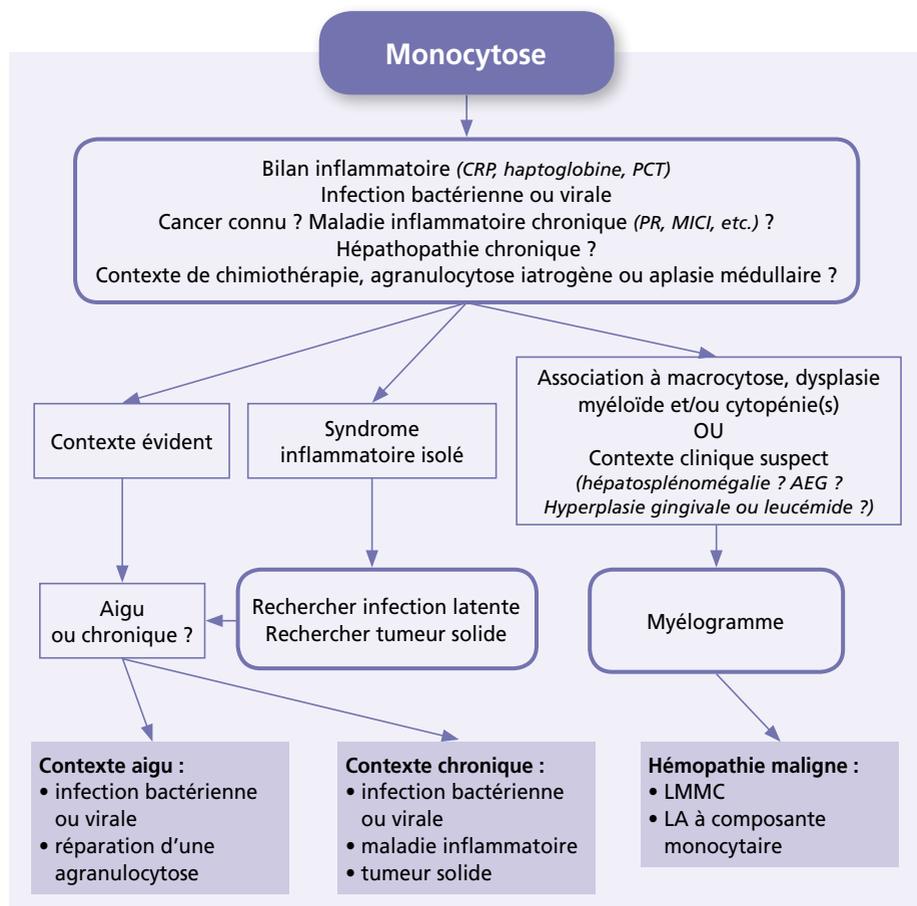
- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 12,1 % pour le taux de monocytes.
- Nouveau-né : à la naissance, le taux de monocytes augmente jusqu'à atteindre un pic à 1,5 G/L vers la 3<sup>e</sup> semaine de vie, puis diminue progressivement jusqu'à atteindre les valeurs de l'adulte quelques mois plus tard.
- Exercice physique : augmentation significative du nombre de neutrophiles qui restent détectables juste après l'effort. Le retour aux valeurs normales est observé 15-20 minutes après l'arrêt de l'exercice.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- On observe une faible reproductibilité du décompte des monocytes, cela est lié aux grandes variabilités morphologiques en contexte réactionnel. En cas de doute sur le pourcentage de monocytes, il faut effectuer un frottis sanguin.
- Certains automates peuvent avoir du mal à séparer les monocytes et les lymphocytes hyperbasophiles, entraînant une possible surestimation des monocytes en cas de syndrome mononucléosique.

## ➔ Algorithme décisionnel



## Monocytoses réactionnelles

- La plupart des monocytoses sont réactionnelles et associées à un contexte clinique évident. En revanche, une monocytose isolée ou associée à un syndrome inflammatoire doit être considérée comme suspecte jusqu'à preuve du contraire et nécessite des explorations complémentaires.
- Un syndrome inflammatoire isolé peut être associé à une infection latente ou une tumeur solide mais également une hémopathie myéloïde (ex. : la LMMC est parfois associée à un syndrome inflammatoire mais la CRP est souvent < 50 mg/L).
- Les infections bactériennes sont la cause la plus fréquente de monocytose. On retrouve les mêmes infections bactériennes que celles qui sont associées à une neutrophilie (avec une incidence plus forte de la tuberculose). Une monocytose est également possible avec certaines infections virales (notamment CMV et grippe).



## Monocytoses néoplasiques

- Les deux hémopathies malignes associées à une monocytose clonale sont la LMMC et la LAM à composante monocytaire.
- Une monocytose peut également accompagner les tumeurs solides et la maladie de Hodgkin.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à la monocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de symptomatologie spécifique le plus souvent</li> <li>• Les leucémies aiguës à composante monocytaire associées à une hyperleucocytose &gt; 100 G/L peuvent être responsables d'un syndrome de leucostase</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause néoplasique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG associée à une hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie ± hépatomégalie) → LMMC ? LAM ?</li> <li>• Manifestations auto-immunes (notamment vascularite et polychondrite atrophiante) → LMMC ?</li> <li>• Hyperplasie gingivale ou leucémides → LAM ?</li> </ul>

## Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la monocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un taux élevé de monocytes (&gt; 10 G/L) est très suspect d'une LMMC ou d'une leucémie aiguë</li> <li>• Un taux faible ne préjuge pas de son origine</li> </ul>
<b>Anomalie des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une ou plusieurs cytopénies orientent vers une leucémie aiguë</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Monocytose > 1,5 G/L (chez l'adulte) ou > 3 G/L (chez l'enfant < 12 ans), pour un patient non connu.

#### Principales anomalies à rechercher

- Évaluer la morphologie des monocytes :
  - on trouve des monocytes « atypiques » dans les hémopathies... mais aussi dans de nombreux contextes réactionnels. Évaluer la dystrophie des monocytes est donc peu utile.

En revanche, savoir identifier les précurseurs (promonocytes et monoblastes) et ne pas confondre les monocytes avec d'autres cellules (ex. : tricholeucocytes) est utile ;

- la présence de promonocytes et/ou de monoblastes oriente vers une hémopathie maligne, notamment LMMC ou LAM à composante monocyttaire.

## Identification des monocytes et précurseurs (adapté de l'IWGM-MDS, 2009<sup>28</sup>)

<b>Monoblaste</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noyau ovale ou arrondi</li> <li>• Chromatine fine à réticulée avec nucléole proéminent</li> <li>• Cytoplasme basophile</li> <li>• Rares granules azurophiles</li> <li>• Grande taille (20-23 µm)</li> </ul>
<b>Promonocyte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noyau échancré ou avec un repli sur lui-même</li> <li>• Chromatine fine à réticulée avec nucléole proéminent</li> <li>• Cytoplasme variablement basophile</li> <li>• Quantité variable de granules azurophiles</li> <li>• Ressemble aux monoblastes, excepté la forme du noyau</li> </ul>
<b>Monocyte immature</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noyau échancré ou avec un repli sur lui-même</li> <li>• Chromatine plus dense et nucléole rare</li> <li>• Cytoplasme modérément basophile</li> <li>• Ressemble aux monocytes mais en moins mature et plus petit</li> </ul>
<b>Monocyte mature</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noyau lobé ou échancré</li> <li>• Chromatine dense et absence de nucléole</li> <li>• Cytoplasme grisâtre</li> <li>• Quantité variable de granules azurophiles et de vacuoles</li> <li>• Grande taille (20-25 µm)</li> </ul>

### ■ Dysgranulopoïèse :

- une dysgranulopoïèse significative est retrouvée dans environ 10 % des cas de LMMC. Les anomalies les plus fréquentes sont l'hyposegmentation et la dégranulation des PNN. À noter que la dysgranulopoïèse n'est pas influencée par le nombre de blastes circulants (semblable dans les types 1 et les types 2) mais qu'elle est moins marquée dans les variants hyperleucocytaires ;
- en cas d'infections bactériennes, de nombreuses anomalies morphologiques des PNN sont possibles. De façon simplifiée, plus l'infection est grave et plus les PNN sont dystrophiques. Les anomalies les plus fréquentes sont la présence de granulations toxiques ou d'une dégranulation partielle, un nombre variable de PNN contenant des vacuoles cytoplasmiques, une hyposegmentation du noyau et la présence de corps de Döhle dans leur cytoplasme ;
- lors des états septiques sévères, des bactéries sont parfois visibles sur le frottis sanguin (localisation extracellulaire ou phagocytées par les PNN) ; leur présence est associée à un pronostic sombre.

### ■ Cellules anormales :

- une discrète myélémie équilibrée (< 10 %) est parfois observée dans les infections bactériennes et dans la LMMC ;
- la présence d'érythroblastes circulants est rapportée dans 20 % des LMMC ;



- la présence de blastes dans le sang oriente vers une hémopathie maligne. Ils sont retrouvés dans 20 % des LMMC type 1, 35 % des LMMC type 2 et presque 100 % des LAM à composante monocytaire.

Blastes < 5 %	Blastes entre 5 et 19 %	Blastes ≥ 20 %
LMMC type 0, 1 ou 2 LAM à composante monocytaire	LMMC type 2 LAM à composante monocytaire	LAM à composante monocytaire

**REMARQUE :** les promonocytes et les monoblastes sont inclus dans le décompte.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Monocytose persistante et sans contexte évident.
- Monocytose associée à une macrocytose, une dysplasie myéloïde et/ou des cytopénies.
- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (AEG, hépatosplénomégalie, hypertrophie gingivale et/ou leucémides).

### Principales anomalies à rechercher

- Quantification de la blastose sanguine :
  - une blastose médullaire > 20 % signe une leucémie aiguë ;
  - une blastose médullaire entre 5 et 19 % est compatible avec une LMMC type 1 ou 2 ;
  - en l'absence d'excès de blastes, le diagnostic différentiel entre une monocytose réactionnelle et une LMMC type 0 est parfois difficile. Dans les 2 cas, la moelle peut être de richesse augmentée et présenter une prolifération granuleuse (si la monocytose réactionnelle est associée à une neutrophilie). Dans ce cas, c'est l'ensemble du contexte clinicobiologique qui permettra de trancher.

**REMARQUE :** les promonocytes sont inclus dans le compte de blastes.

- Dysmyélopoïèse :
  - dans la LMMC, les signes de dysplasie myéloïde sont très fréquents au niveau médullaire ; la dysgranulopoïèse et la dysmégacaryopoïèse sont retrouvées dans environ 80 % des cas. Une dysérythroïdose est mise en évidence dans 50 % des cas. Au niveau de la lignée granuleuse, les anomalies les plus fréquentes sont la dégranulation des myélocytes et les anomalies de lobulation des PNN (aussi bien hypersegmentation que hypossegmentation). Au niveau de la lignée mégacaryocytaire, l'anomalie la plus fréquente est la présence de mégacaryocytes multinucléés. Au niveau de la lignée érythroïde, les anomalies les plus fréquentes sont la mégaloblastose et les irrégularités nucléaires. La blastose médullaire (type 1 ou type 2) n'influence pas de manière significative le degré ou le type de dysplasie myéloïde ;
  - comme dans le sang périphérique, en cas d'infections bactériennes, de nombreuses anomalies morphologiques des PNN sont possibles.

## ➔ Bilan inflammatoire

- Se référer à la page 13 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

## ➔ Exploration d'un syndrome inflammatoire isolé

- Se référer à la page 152 pour le choix des marqueurs et l'interprétation du bilan.

## Impact sur l'hémogramme

- On peut retrouver une monocytose dans les mêmes infections bactériennes qui provoquent une polynucléose neutrophile (avec une incidence plus forte de la tuberculose) mais aussi dans certaines infections virales (notamment CMV).
- Une monocytose persistante est retrouvée dans 60 % des tumeurs solides ; elle n'est pas corrélée à la gravité de la maladie ou à la présence de métastases.
- Dans les hémopathies malignes (hors LMMC), une discrète monocytose est souvent retrouvée (notamment dans 25 % des maladies de Hodgkin, et plus rarement dans les LNH et le myélome).
- La monocytose est rare dans les maladies auto-immunes (moins de 10 % des cas). Quand elle est présente, elle sera le plus souvent modérée.

## ➔ Immunophénotypage monocytaire

### Prescription rapide

- Monocytose persistante depuis plus de 3 mois et/ou avec bilan étiologique négatif.
- Monocytose associée à des cytopénies et des signes de dysmyélopoïèse.

### Interprétation du bilan

- On distingue 3 populations de monocytes (Selimoglu-Buet *et al.*, 2015<sup>29</sup>) : les monocytes classiques (CD14+ CD16-), intermédiaires (CD14+ CD16+) et non classiques (CD14- CD16+).

Évolution des populations monocytaires	
Sujets sains	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'environ 84 % de monocytes classiques (CD14+ CD16-)</li> </ul>
Monocytose réactionnelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• On observe une augmentation concomitante des monocytes classiques et non classiques</li> <li>• Le taux moyen de monocytes classiques est 79,1 %</li> </ul>
LMMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• On observe une augmentation des monocytes classiques associée à une diminution des monocytes non classiques</li> <li>• Le taux moyen de monocytes classiques est de 96,6 %</li> <li>• Un taux de monocytes classiques &gt; 94 % est en faveur d'une leucémie myélomonocytaire chronique, avec une sensibilité de 91,9 % et une spécificité de 94,1 %</li> </ul>



- Variation du pourcentage de monocytes classiques dans la LMMC :
  - le pourcentage de monocytes classiques est indépendant du nombre total de monocytes, du profil mutationnel, du pourcentage de blastes et du type de variant (dysplasique ou prolifératif) ;
  - le pourcentage de monocytes classiques peut être utilisé comme marqueur de réponse au traitement par agents déméthylants. Dans la majorité des cas, le taux de monocytes classiques se normalise en cas de réponse au traitement et réaugmente en cas de rechute ;
  - une augmentation du taux de monocytes CD16+ est observée dans de nombreux contextes réactionnels (notamment maladies auto-immunes et infections diverses) et peut donc masquer une LMMC en diminuant la proportion de monocytes classiques. Inversement, on observe une diminution de l'expression du CD16 (qui est une protéine GPI ancrée) dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, ce qui peut faussement conduire au diagnostic de LMMC.

## **PRISE EN CHARGE**

### **➔ Vue d'ensemble**

- Les causes réactionnelles ne nécessitent aucune prise en charge.
- La LMMC et la LAM à composante monocyttaire nécessitent une prise en charge spécialisée.
- Les LAM à composante monocyttaire peuvent être responsables d'un syndrome de leucostase et nécessitent une prise en charge immédiate. Cela concerne essentiellement les formes avec une hyperleucocytose > 100 G/L. La LMMC, y compris les variants prolifératifs, ne se complique qu'exceptionnellement d'un syndrome de leucostase.

**ⓘ REMARQUE** : se référer à la page 252 pour le diagnostic et la prise en charge d'un syndrome de leucostase.

---





# Lymphopénie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La lymphopénie est définie par un taux de lymphocytes inférieur aux valeurs de référence.



### EXPLORATION

- Si lymphocytes < 1 G/L chez l'adulte

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 9,5 % pour le taux de lymphocytes.
- Variations nyctémérales : la variation peut aller jusqu'à 2 G/L dans une même journée avec un pic situé vers minuit. Cette donnée est surtout à prendre en compte pour les patients hospitalisés qui sont prélevés plusieurs fois par jour.

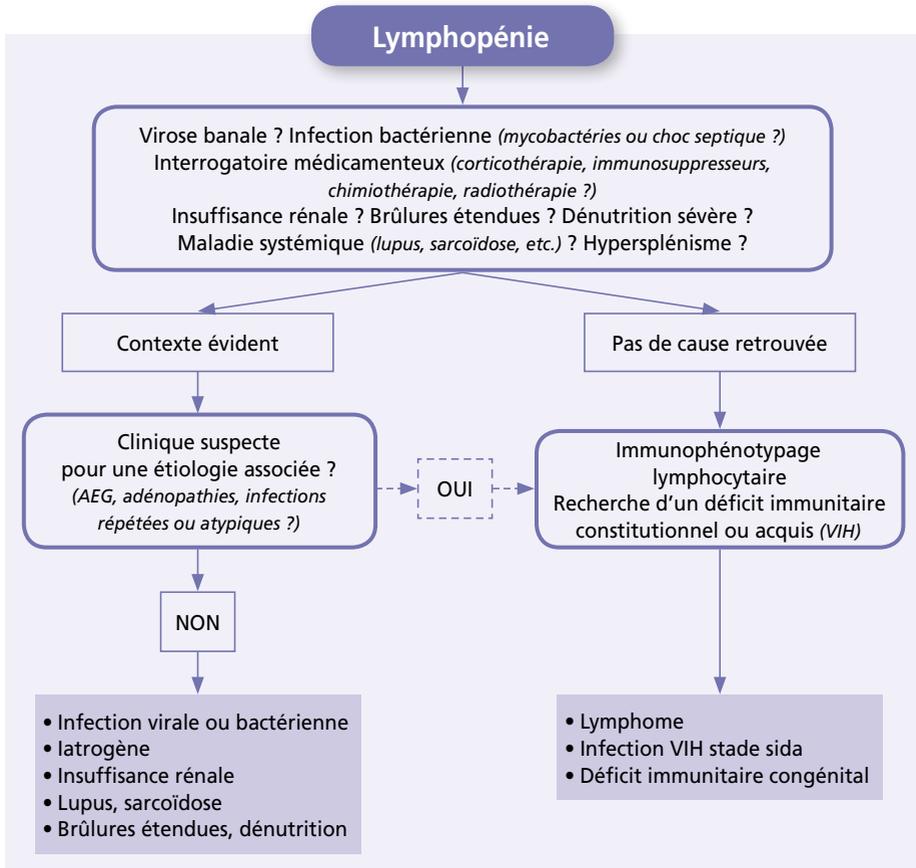
## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses lymphopénies sont rares et sont la plupart du temps imprévisibles.

Causes	Conduite à tenir
Amas de lymphocytes (très rare et pas de contexte spécifique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendre la numération leucocytaire sur le canal « basophile » si disponible</li> <li>• Le cas échéant, prélèvement capillaire avec dilution immédiate dans un milieu sans EDTA</li> </ul>

## ➔ Algorithme décisionnel



### Vue d'ensemble

- Les lymphopénies s'intègrent le plus souvent dans un contexte évident et sont rarement la porte d'entrée d'un diagnostic de lymphome ou de déficit immunitaire.
- Dans la majorité des cas, la lymphopénie est liée à une diminution du taux de CD4. En effet, les lymphocytes T CD8+ ont un renouvellement plus rapide, et les lymphocytes B sont minoritaires dans le sang périphérique.

### Lymphopénies réactionnelles

- Malnutrition : c'est une cause fréquente de lymphopénie (le plus souvent CD4), qui est liée à une carence en zinc. À un stade plus avancé, la lymphopénie pourra être associée à une



altération de la qualité des ongles, des cheveux et de la peau (dont un retard de cicatrisation). Cette étiologie devra être systématiquement évoquée en cas d'anorexie mentale et chez les sujets âgés vivant en institution.

■ **Médicaments :**

- les agents alkylants et la radiothérapie sont le plus souvent responsables d'une lymphopénie T CD4+. Les anticorps monoclonaux sont responsables d'une lymphopénie sélective : lymphopénie B pour les Ac anti-CD20 (ex. : rituximab) et anti-CD22 (ex. : inotuzumab), lymphopénie T globale pour les Ac anti-CD3 (ex. : muromonab), anti-CD52 (alemtuzumab) et le sérum antilymphocytaire. Les chimiothérapies, les Ac monoclonaux et la radiothérapie induisent souvent une lymphopénie prolongée. De plus, une lymphopénie < 0,7 G/L à J5 d'une chimiothérapie est considérée par certains auteurs comme un facteur de risque de neutropénie fébrile ;
- la corticothérapie induit le plus souvent une lymphopénie globale. Les corticoïdes seront généralement responsables d'une lymphopénie transitoire (normalisation en moins de 24 h).

■ **Infections :** de nombreux virus et mycobactéries peuvent être responsables d'une lymphopénie. Celle-ci peut également être retrouvée en cas de sepsis sévère (facteur de mauvais pronostic).

■ **Maladies systémiques :**

- la lymphopénie est un critère diagnostique du lupus, elle est retrouvée dans 75 % des cas. Elle prédomine au niveau des lymphocytes B et serait corrélée à l'évolution de la maladie ;
- dans la sarcoïdose, le taux de lymphocytes T CD4+ est également corrélé à l'activité de la maladie. En effet l'accumulation de lymphocytes T CD4+ dans les tissus est responsable d'une diminution du taux de CD4 dans le sang périphérique ;
- plus rarement, une lymphopénie est retrouvée dans les MICI et la maladie de Wegener.

■ **Lymphopénie T CD4 idiopathique :** après avoir éliminé les autres causes de lymphopénie, une lymphopénie T CD4 (< 0,3 G/L) confirmée à 2 reprises pourra être classée en lymphopénie T CD4 idiopathique. Elle peut être asymptomatique ou associée à des infections opportunistes.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à la lymphopénie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de symptomatologie spécifique le plus souvent</li> <li>• Les lymphopénies persistantes (constitutionnelles ou acquises) sont associées à une augmentation du risque infectieux</li> <li>• Un déficit profond et persistant en lymphocytes B augmente la sensibilité aux infections à germes encapsulés</li> <li>• Un déficit profond et persistant en lymphocytes T CD4 augmente la sensibilité aux infections virales et à certaines mycobactéries et parasites</li> </ul>
<b>Orientation vers un déficit immunitaire congénital</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections à répétition des voies respiratoires basses ou hautes, infections récurrentes avec le même type de pathogène, infections ayant une gravité ou une évolution inhabituelle</li> <li>• Retard de croissance et/ou diarrhée persistante chez le jeune enfant</li> <li>• ATCD familiaux de déficit immunitaire congénital</li> </ul>



## Orientation vers une autre cause

- Fièvre + une ou plusieurs adénopathies ± autres → lymphome ? VIH stade sida ?
- Douleurs articulaires ± atteinte cutanée (rougeurs en « ailes de papillon » ou plaques rouges arrondies au niveau du visage) ± autres → lupus disséminé ?
- Toux sèche ± dyspnée ± autres → infection à mycobactéries atypiques ? Sarcoidose ?
- Anomalie de la peau et des phanères → carence en zinc ?

## Particularités de l'hémogramme

### Anomalie des autres lignées

- Une anémie oriente vers une insuffisance rénale chronique (Cl. créat. < 40 mL/min)
- Une thrombopénie et/ou une neutropénie sont classiques en cas d'infection virale et de lupus disséminé
- La présence de cytopénies peut également orienter vers un DLBCL ou un lymphome de Burkitt

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- L'examen du frottis sanguin n'apporte pas de valeur ajoutée dans la majorité des cas.
- La suspicion de lymphome serait la seule indication potentiellement utile mais, dans ce contexte, le nombre de cellules anormales est très faible dans le sang périphérique. Un myélogramme et/ou un immunophénotypage lymphocytaire sanguin augmentent significativement la sensibilité de la recherche.

### ➔ Myélogramme/BOM

#### Prescription rapide

- Le myélogramme n'est pas indiqué dans la majorité des cas. C'est un examen facultatif pouvant être utile en cas de lymphopénie sans cause retrouvée et/ou associée à une clinique suspecte (AEG, adénopathies, etc.).
- La biopsie ostéoméduleaire fait partie du bilan d'extension des lymphomes non hodgkiniens (hors leucémie lymphoïde chronique) et hodgkiniens.

## Principales anomalies à rechercher

- Lymphocytes atypiques :
  - la présence de lymphocytes atypiques et/ou d'un excès de lymphocytes (> 15-20 %) oriente vers la localisation médullaire d'un lymphome ;



- localisation médullaire quasi constante dans le lymphome folliculaire, présente dans 20 % des LNH B à grandes cellules et dans 1 % des maladies de Hodgkin ;
- on observe des résultats discordants entre le myélogramme et la BOM dans certains cas (la BOM est plus sensible que le myélogramme).

## ➔ Immunophénotypage lymphocytaire

### Quels examens prescrire ?

- En l'absence de cause évidente : typage des lymphocytes T, B et NK.
- Suspicion de lymphome (notamment si AEG ou adénopathies associées) : ajout d'un typage lymphocytaire B étendu. Le lymphome de Hodgkin n'est pas mis en évidence par l'immunophénotypage et nécessitera au minimum un scan TAP et une ponction de ganglion pour l'objectiver.

### Interprétation du bilan

- Orientation selon le type de lymphopénie.

	Acquis (fréquent)	Congénital (exceptionnel)
Lymphopénie T CD4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrition (carence en zinc)</li> <li>• Infection VIH au stade sida</li> <li>• Sarcoïdose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphopénie T CD4+ idiopathique</li> </ul>
Lymphopénie T CD8	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiskott Aldrich</li> </ul>
Lymphopénie T CD4 et CD8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viroses banales</li> <li>• Infections à mycobactéries</li> <li>• Ac monoclonal anti-CD3 ou CD52</li> <li>• Sérum antilymphocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DICS</li> <li>• Di Georges</li> <li>• Ataxie-télangiectasie</li> </ul>
Lymphopénie B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ac monoclonal anti-CD20 ou CD22</li> <li>• Lupus disséminé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agammaglobulinémie de Bruton</li> </ul>
Lymphopénie globale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticothérapie</li> <li>• Maladie de Cushing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DICS</li> </ul>

- Recherche d'une dissémination sanguine d'un lymphome : les lymphomes les plus fréquemment associés à une lymphopénie sont les lymphomes agressifs (lymphome de Burkitt et lymphome B diffus à grandes cellules) et le lymphome folliculaire.

**REMARQUE** : se référer à la page 191 pour l'interprétation de l'immunophénotypage lymphocytaire.

## ➔ Rechercher un lymphome

### Prescription rapide

- Quand rechercher un lymphome ? :
  - lymphopénie associée à des signes d'appel de lymphome (adénopathies superficielles ou profondes, symptômes B, splénomégalie et/ou syndrome inflammatoire biologique inexpliqué) ;

- lymphopénie persistante sans cause évidente.
- Quels examens prescrire ?
- examen clinique soigneux ± scan TAP à la recherche d'un ganglion accessible pour réaliser une biopsie ganglionnaire (voire cytoponction en cas d'urgence). Il est recommandé de ne pas prescrire de corticoïdes avant la biopsie car cela pourrait fausser le résultat ;
  - en l'absence de ganglion accessible, effectuer un immunophénotypage lymphocytaire sanguin + myélogramme et/ou BOM.

## Interprétation du bilan

### ■ Lymphome de Hodgkin :

- présence d'un pic chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un pic chez le sujet âgé (> 60 ans) ; le lymphome de Hodgkin est possible en pédiatrie mais exceptionnel avant 5 ans. Dans la majorité des cas, la maladie est révélée par une adénopathie indolore localisée au niveau cervical ou sus-claviculaire. Plus rarement, elle est diagnostiquée devant des signes généraux, des adénopathies médiastinales ou un prurit généralisé ;
- une lymphopénie est observée dans 24 à 27 % des cas. On observe généralement une lymphopénie B dans les stades précoces de la maladie qui évolue vers une lymphopénie globale dans les stades les plus avancés. Une lymphopénie profonde est un facteur de mauvais pronostic.

### ■ Lymphome non hodgkinien :

- possible à tout âge mais plus fréquent après 60 ans. Atteinte ganglionnaire dans la majorité des cas. Manifestations extraganglionnaires dans 40 % des cas, le plus souvent digestives. On distingue les lymphomes agressifs (dont le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules) et les lymphomes indolents (dont le plus fréquent est le lymphome folliculaire) ;
- on observe un taux de lymphocytes circulants variable dans les LNH ; une lymphopénie est observée dans 24 à 27 % des cas ;
- la lymphopénie est corrélée à la présence de symptômes B et à une valeur élevée de la B2m. Une normalisation du taux de lymphocytes est observée chez les patients en rémission et une récurrence de la lymphopénie en cas de rechute. Les LNH les plus souvent associés à une lymphopénie sont le lymphome folliculaire, le DLBCL et le lymphome de Burkitt. Par définition, la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie à LGL et le syndrome de Sézary ne sont jamais associés à une lymphopénie.

## Principaux lymphomes pouvant être associés à une lymphopénie

Types	Scores	ADP	SMG	Extra-GG	AEG	Atteinte médullaire
Hodgkin	Ann Arbor 1-2	+++	+	+	+	1 %
DLBCL	Variable	Variable	Variable	Variable	+++	+





Types	Scores	ADP	SMG	Extra-GG	AEG	Atteinte médullaire
L. de Burkitt :	Ann Arbor 3-4				+++	+
• endémique		+		+++ (mâchoire, orbite, SNC)		
• sporadique		+		+++ (masse abdominale, SNC)		
• lié au VIH		++		±		
L. folliculaire	Ann Arbor 3-4	+++	+/-	-	-	+++
L. du manteau	Ann Arbor 3-4	++	++	+ (GI)	++	+++
LZM :	Ann Arbor 1-2					
• splénique		-	+++	-	-	+++
• MALT		+/-	-	+++ (GI)		±
• ganglionnaire		+++	-	-		++
SRPL	Ann Arbor 1-2	-	+++	-/+ (cutané)	-	+++
Waldenström	Ann Arbor 1-2	+/-	+/-	+/- (cutané, GI, neurologique)		+++
Tricholeucocyte	-	-	+++	-	-	+++

### Classification d'Ann Arbor

Stades	Caractéristiques
1	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous-diaphragmatique
2	Atteinte de 2 ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
3	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
4	Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire (médullaire, etc.)

A : absence de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement > 10 %)  
 B : présence d'au moins 1 signe général  
 E : atteinte extraganglionnaire contiguë d'une atteinte ganglionnaire

## ➔ Rechercher un déficit immunitaire congénital

### Quand suspecter un déficit immunitaire congénital ?

- Sur le plan clinique :
  - infections à répétition des voies respiratoires basses (ex. : plus de 2 sinusites par an) ou hautes (ex. : plus de 2 pneumonies par an), infections sévères (notamment méningite ou sepsis à pneumocoque ou méningocoque), infections récurrentes avec le même type de pathogène (ex. : bactéries capsulées), infections inhabituelles ou avec une évolution inhabituelle (ex. : infections opportunistes ou mycose cutanéomuqueuse persistante) ;
  - retard de croissance et/ou diarrhée persistante chez le jeune enfant ;
  - manifestations auto-immunes chez l'adulte.
- Avoir éliminé un déficit immunitaire secondaire :
  - iatrogène (immunosuppresseur, radiothérapie, etc.) ;
  - infections (VIH) ;
  - pathologies malignes (hémopathies lymphoïdes ou cancer solide) ;
  - troubles métaboliques (diabète, dénutrition protéinoénergétique, etc.) ;
  - fuites digestives ou rénales d'Ig (syndrome néphrotique ou entéropathies exsudatives) ;
  - autres (vieillesse, stress, etc.).
- Présence d'antécédents familiaux de DIC.

### Prescription rapide

- En première intention.

Examens	Descriptions
Immunophénotypage lymphocytaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet de déterminer si la lymphopénie est globale ou spécifique d'une seule lignée</li> <li>• La majorité des déficits immunitaires responsables de lymphopénie sont les déficits de l'immunité cellulaire et les DICS. Ils sont diagnostiqués dans la petite enfance</li> </ul>
Dosage pondéral des Ig sériques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ininterprétable avant 4 mois en raison de la présence d'Ig d'origine maternelle</li> <li>• La diminution d'un ou plusieurs types d'Ig (IgG, IgM et IgA) oriente vers un déficit de l'immunité humorale ou un DICS</li> </ul>



Examens	Descriptions
Sérologies post-vaccinales et post-infectieuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ininterprétable avant 6 mois en raison de la présence d'Ig d'origine maternelle</li> <li>• Permet d'apprécier la capacité de production d'Ac spécifiques à des Ag de nature protéique (étudie la coopération B-T) ou polysaccharidique (étudie l'activité des lymphocytes B)</li> <li>• L'étude de la production d'Ac antiprotéiques peut se faire par exemple <i>via</i> des sérologies post-vaccinales avec les vaccins conjugués anti-<i>Haemophilus</i> et antipneumocoque</li> <li>• L'étude de la production d'Ac antipolysaccharidique peut se faire par exemple <i>via</i> des sérologies post-infectieuses (ex. : pneumocoque) ou <i>via</i> l'évaluation des allohémagglutinines chez les sujets de groupe A, B ou O</li> </ul>

- En deuxième intention (laboratoires spécialisés).

Examens	Descriptions
Test de prolifération lymphocytaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La capacité de prolifération des lymphocytes T est étudiée par le test de transformation lymphoblastique</li> <li>• Ce test peut être effectué en stimulant les lymphocytes avec un mitogène (ex. : phytohémagglutinine) : on parle alors de stimulation non spécifique</li> <li>• Ce test peut également être effectué en stimulant les lymphocytes avec un Ag auquel le patient a déjà été sensibilisé (ex. : utiliser l'anatoxine tétanique si vaccination par le DTP)</li> </ul>
Biologie moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ininterprétable avant 4 mois en raison de la présence d'Ig d'origine maternelle</li> <li>• La diminution d'un ou plusieurs types d'Ig (IgG, IgM et IgA) oriente vers un déficit de l'immunité humorale ou un DICS</li> </ul>

## Agammaglobulinémie de Bruton

- Généralités : c'est la plus fréquente des agammaglobulinémies (85 % des cas). Elle est causée par une mutation du gène *BTK* (*Bruton's tyrosine kinase*) entraînant un blocage de la différenciation des lymphocytes B au stade pré-B.
- Transmission : liée à l'X (ne touche que les garçons).
- Particularités liées au diagnostic clinique : révélée vers 6-8 mois, après la disparition des Ac maternels, par des infections bactériennes à germes encapsulés pouvant être très sévères (notamment ORL et respiratoire).
- Diagnostic biologique : quasi-absence de lymphocytes B associée à une absence d'IgG, IgA et IgM. Les examens sérologiques montrent une absence d'Ac antipolysaccharidiques et antiprotéiques.

## Syndrome de Di Georges

- Généralités : microdélétion au niveau du bras long du chromosome 22 entraînant un déficit de la protéine TXB1 responsable d'anomalies du développement des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> arcs branchiaux.
- Transmission : transmission AD.
- Particularités liées au diagnostic clinique : généralement révélée chez des nourrissons de moins de 3 mois par des infections bactériennes sévères (notamment respiratoires et digestives) associées à une absence de thymus, une cardiomégalie et un dysmorphisme facial.
- Diagnostic biologique : diminution ou absence de lymphocytes T associée à une hypocalcémie. L'analyse cytogénétique permet la mise en évidence d'une microdélétion au niveau 22q11.

## Syndrome de Wiskott-Aldrich

- Généralités : la mutation du gène *WASP* (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*) entraîne un défaut de polymérisation de l'actine.
- Transmission : liée à l'X (ne touche que les garçons).
- Particularités liées au diagnostic clinique : généralement révélée chez des nourrissons de moins de 3 mois par des infections bactériennes sévères (notamment respiratoires et digestives), un eczéma (souvent réfractaire aux traitements usuels) et des signes liés à la thrombopénie (purpura pétéchial, épistaxis). Les manifestations auto-immunes sont fréquentes (cytopénies, néphropathies, etc.). Peut se compliquer d'un syndrome lymphoprolifératif.
- Diagnostic biologique : diminution des lymphocytes T CD8 associée à une thrombopénie sévère (avec microplaquettes).

## Ataxie-télangiectasie

- Généralités : une mutation du gène *ATM* (*ataxia telangiectasia mutated*) entraîne un défaut de réparation de l'ADN.
- Transmission : transmission AR.
- Particularités liées au diagnostic clinique : généralement révélée chez des nourrissons de moins de 3 mois par des infections bactériennes sévères (notamment respiratoires et digestives). Une ataxie cérébelleuse progressive est dépistée dans les premières années de vie (caractérisée notamment par des troubles de la marche et de l'équilibre). Des télangiectasies sont possibles (notamment au niveau conjonctival). Peut se compliquer de cancers solides ou de lymphomes.
- Diagnostic biologique : lymphopénie T progressive associée à des IgM N ou ↑, une ↓ des IgA et IgG ainsi qu'une augmentation de l' $\alpha$ -foetoprotéine (AFP). L'analyse cytogénétique montre de nombreuses cassures chromosomiques (les plus fréquentes concernant les chromosomes 7 et 14).

## Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)

- Généralités : déficits immunitaires complexes caractérisés par une lymphopénie T profonde associée à d'autres anomalies du bilan d'immunité.
- Transmission : transmission AR (ex. : déficit en ADA) sauf pour le déficit en chaîne  $\gamma$ C qui est lié à l'X.



- Particularités liées au diagnostic clinique : infections récurrentes et sévères dès les premières semaines de vie associées à une hypoplasie des tissus lymphoïdes (thymus et/ou ganglions). Peut-être dépistée par une BCGite disséminée secondaire à la vaccination par le BCG.
- Diagnostic biologique : lymphopénie T profonde dès la naissance ± lymphopénie B et NK, associée à un test de prolifération lymphocytaire perturbé (diminution de la réponse aux mitogènes et aux différents antigènes) et un taux d'Ig sérique variable.

Phénotype	Mécanisme	Exemples
T- NK+ B+	Défaut génétique d'une des chaînes du TCR	Causé par un déficit en chaîne $\delta$ ou $\epsilon$ du CD3
T- NK- B+	Défaut de signalisation des cytokines impliquées dans le développement des lymphocytes T	Déficit en JAK3 ou chaîne $\gamma$ C (lié à l'X)
T- NK+ B-	Défaut de la recombinaison VDJ	Déficit en RAG1 ou RAG2
T- NK- B-	Excès d'apoptose des lymphocytes	Déficit en ADA

## ➔ Dépistage du VIH

### Prescription rapide (adapté de la HAS, 2009<sup>18</sup>)

- Test de dépistage : test Elisa combiné certifié CE après consentement éclairé du patient (détecte Ag P24 et Ac anti-VIH 1 et 2).
- En cas de positivité : faire un test de confirmation par *western blot* ou *immunoblot* sur le même prélèvement. Si ce test est positif, effectuer un 2<sup>e</sup> prélèvement afin de confirmer l'infection à VIH. Si ce test est négatif, faire une recherche d'ARN viral afin de différencier une infection récente et un faux positif du test de dépistage.
- En cas de négativité : si l'exposition supposée date de moins de 6 semaines, la HAS recommande d'effectuer une sérologie de contrôle dans un délai de 15 jours.

Marqueurs	Timing
ARN viral	Détectable 10 jours après la contamination
Ag P24	Détectable 15 jours après la contamination
Ac anti-VIH	Apparaît entre 3 semaines et 3 mois après la contamination

## Diagnostic du VIH

- Épidémiologie :
  - le nombre de nouvelles infections a été estimé à 7 100 en 2013 ; la majorité des cas survient en Île-de-France et dans les DOM-TOM ;
  - la transmission par voie sexuelle est la plus fréquente (notamment chez les homosexuels masculins). Possibilité de transmission par voie sanguine (toxicomanie IV) et transmission mère-enfant (dont l'allaitement) ;

- le délai médian entre la contamination et le diagnostic est de 3,3 ans ;
- au diagnostic, on observe souvent un taux de lymphocytes T CD4 < 0,2 G/L.

#### ■ Présentation clinique :

- la primo-infection est symptomatique dans 75 % de cas avec l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> semaine. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, des adénopathies superficielles multiples, asthénie, dysphagie, céphalées, myalgies et éruptions cutanées de type maculopapuleux parfois associées à des ulcérations buccales et génitales ;
- le stade d'infection chronique a une durée médiane de 10 ans. On observera des adénopathies superficielles multiples et persistantes dans un tiers des cas. Progressivement, d'autres symptômes apparaîtront (fièvre modérée et persistante, cytopénies et premières infections opportunistes) ;
- enfin, le stade sida sera caractérisé par la survenue de manifestations opportunistes (infectieuses ou tumorales) liées à la chute du taux de CD4. Risque augmenté de candidose orale et tuberculose si CD4 < 0,5 G/L. Risque d'infections herpétiques, toxoplasmose cérébrale, pneumocystose, cryptosporidiose et cryptococcose si CD4 < 0,2 G/L. Enfin, risque d'infections à mycobactéries atypiques et CMV si CD4 < 0,05 G/L. Quand les CD4 < 0,5 G/L, on observe également un risque augmenté de lymphome et de sarcome de Kaposi.

Stades	Caractéristiques de la lymphopénie
Primo-infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Initialement, diminution rapide et profonde des lymphocytes T CD4</li> <li>• À partir de la 2<sup>e</sup> semaine, augmentation des lymphocytes T CD8 pouvant aller jusqu'au syndrome mononucléosique</li> <li>• Enfin, normalisation progressive des lymphocytes T CD4 et CD8</li> </ul>
Stade d'infection chronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chute lente et progressive des lymphocytes T CD4</li> <li>• Inversion progressive du rapport CD4/CD8 (&lt; 1)</li> </ul>
Stade sida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accélération de la chute des lymphocytes T CD4</li> <li>• Association à une chute des lymphocytes T CD8 dans les phases avancées</li> <li>• Une expansion de lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> est parfois observée</li> </ul>

ⓘ **REMARQUE** : la diminution des lymphocytes T CD4 et l'augmentation des lymphocytes T CD8 sont corrélées à la charge virale. Le suivi des T4/T8 doit être fait à distance de toute infection intercurrente qui risque de fausser l'interprétation.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les lymphopénies transitoires et modérées ne nécessitent aucune prise en charge.
- Les principales lymphopénies T nécessitant une prise en charge spécifique sont associées au sida, aux DIC, aux hémopathies malignes et aux immunomodulateurs.
- Les principales lymphopénies B nécessitant une prise en charge spécifique sont associées aux DIC, aux hémopathies malignes et aux immunomodulateurs.



Lymphopénie T CD4	Lymphopénie B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de l'immunité cellulaire (parfois associé à un déficit humoral)</li> <li>• Risque infectieux significatif si CD4 &lt; 0,2 G/L</li> <li>• Sensibilité aux infections virales (HSV, CMV, VZV), parasitaires (pneumocystose pulmonaire, toxoplasmose cérébrale et cryptococcose) et bactériennes (mycobactéries atypiques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de l'immunité humorale entraînant une hypogammaglobulinémie</li> <li>• Risque infectieux significatif si Ig &lt; 5 g/L</li> <li>• Sensibilité aux infections à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque, <i>Haemophilus influenzae</i>)</li> </ul>

## ➔ Gestion du risque infectieux

### VIH au stade sida (d'après la HAS, 2007<sup>30</sup>)

- Le risque infectieux est lié au taux de CD4 et à la charge virale.
- La prophylaxie primaire concerne essentiellement les patients très immunodéprimés. Mise sous cotrimoxazole si CD4 < 0,2 G/L (prévention de la pneumocystose pulmonaire et toxoplasmose cérébrale). Mise sous azithromycine si CD4 < 0,075 G/L (prévention des infections à mycobactéries atypiques). Cette prophylaxie sera maintenue jusqu'à ce que le taux de CD4 soit supérieur à 0,2 G/L pendant 3 mois.
- La prophylaxie secondaire consiste en la poursuite du traitement à posologie réduite jusqu'à ce que le taux de CD4 soit supérieur à 0,2 G/L pendant 3 mois.

Pathogène	Primaire	Secondaire
HSV	Non	Si lésions sévères ou récidivantes
Zona	Non	Non
CMV	Non	Si rétinite à CMV OU encéphalite/pneumopathie avec CD4 < 0,05 G/L
Pneumocystose pulmonaire	Oui (si CD4 < 0,2 G/L)	Oui
Toxoplasmose cérébrale	Oui (si CD4 < 0,1 g/L et IgG+)	Oui
Mycobactéries atypiques	Oui (si CD4 < 0,075 G/L)	Oui
Cryptococcose	Non	Oui

### Déficits immunitaires congénitaux

- Agammaglobulinémie de Bruton :
  - l'administration d'Ig polyvalente doit être initiée dès le diagnostic ;
  - l'objectif est un taux résiduel d'IgG > 8 g/L ;

- une antibioprofylaxie par cotrimoxazole ou azithromycine est parfois associée en cas d'infections ORL/bronchiques récidivantes malgré un taux d'IgG > 8 g/L et après avoir éliminé une dilatation des bronches.

## ■ DICS :

- responsables de lymphopénie T profonde ± associée à une lymphopénie B/NK ;
- la prise en charge a pour but de maintenir le patient en vie en attendant la greffe de CSH qui est le seul traitement curatif ;
- les principales mesures sont la mise sous cotrimoxazole en prévention primaire et secondaire de la pneumocystose, l'administration d'Ig polyvalentes avec un taux résiduel cible d'IgG > 8 g/L et l'interdiction formelle d'utiliser des vaccins vivants.

- Autres déficits combinés : le cotrimoxazole est utilisé dès que le déficit de l'immunité cellulaire est mis en évidence, et la substitution par Ig polyvalentes est utilisée dès que le déficit de l'immunité humorale est mis en évidence.

## Hémopathies malignes

### ■ Déficiences de l'immunité humorale :

- peuvent être liés à la pathologie elle-même ou au traitement ;
- les hémopathies les plus fréquemment associées à une hypogammaglobulinémie sont la LLC et le myélome multiple. L'hypogammaglobulinémie est parfois présente dès le diagnostic et s'aggrave souvent au cours de l'évolution ;
- le rituximab (anti-CD20) est responsable d'une lymphopénie B avec hypogammaglobulinémie qui débutera dès les premiers jours et persistera 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement ;
- la majorité des études proposent l'administration d'Ig polyvalentes avec un taux résiduel cible d'IgG > 5 g/L.

### ■ Déficiences de l'immunité cellulaire :

- principalement liés aux traitements ;
- les anti-CD52 (ex. : alemtuzumab) et les analogues des purines (ex. : fludarabine) entraînent une lymphopénie T profonde. Le taux de CD4 peut être inférieur à 0,2 G/L et persister 3 à 18 mois après la fin du traitement ;
- certains auteurs proposent l'association « cotrimoxazole + valaciclovir » à débiter dès la première cure et à continuer jusqu'à ce que le taux de CD4 soit supérieur à 0,2 G/L de façon stable ou pendant au moins 6 mois.

### ■ Greffe de CSH :

- associée à une immunodépression importante et durable ;
- les PNN, les monocytes et les lymphocytes NK reviennent à leurs taux normaux en moins de 2 semaines, les lymphocytes B en quelques mois et les lymphocytes T CD4 en 1 à 2 ans ;
- les stratégies de prévention des infections sont très complexes et adaptées au cas par cas.



# Hyperlymphocytose

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- L'hyperlymphocytose est définie par un taux de lymphocytes supérieur aux valeurs de référence (seuil variable en fonction de l'âge).
- Une hyperlymphocytose est considérée comme « chronique » si elle persiste plus de 3 mois.



#### EXPLORATION

- **Si lymphocytes :**
  - > 4 G/L chez l'adulte
  - > 9 G/L après 2 ans
  - > 6 G/L après 6 ans
- **Diminution progressive jusqu'à la puberté**

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 9,5 % pour le taux de lymphocytes.
- Variations nyctémérales : la variation peut aller jusqu'à 2 G/L dans une même journée avec un pic situé vers minuit. Cette donnée est surtout à prendre en compte pour les patients hospitalisés qui sont prélevés plusieurs fois par jour.
- Exercice physique : augmentation significative du nombre de lymphocytes qui reste détectable juste après l'effort. Le retour aux valeurs normales est observé 15-20 minutes après l'arrêt de l'exercice.
- Nouveau-né :
  - augmentation du taux de lymphocytes dès la fin de la première semaine de vie avec persistance d'une lymphocytose physiologique jusqu'à l'âge de 6 ans ;
  - à cet âge, la morphologie des lymphocytes est souvent plus hétérogène que chez l'adulte avec certaines cellules comportant un noyau plus irrégulier et une chromatine plus fine.
- Tabagisme chronique : associé, dans de rares cas, à une hyperlymphocytose modérée et persistante. L'analyse du frottis sanguin montre la présence d'un faible nombre de lymphocytes binucléés. Cette anomalie est plus courante chez les jeunes femmes.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Il n'existe pas de fausse hyperlymphocytose. Au frottis sanguin, certaines cellules peuvent néanmoins être confondues avec des lymphocytes (ex. : petits lymphoblastes).
- Une très faible quantité de cellules anormales n'est parfois pas détectée par les automates d'hématologie cellulaires.

### ➔ Algorithme décisionnel

Voir l'algorithme page suivante.

### Hyperlymphocytoses réactionnelles

- Les hyperlymphocytoses réactionnelles sont très majoritaires en pédiatrie.
- Le syndrome mononucléosique est très fréquent, notamment lié à l'EBV.
- En dépit de la vaccination généralisée des jeunes enfants, il y a actuellement une recrudescence de coqueluche dans de nombreux pays développés, dont la France.

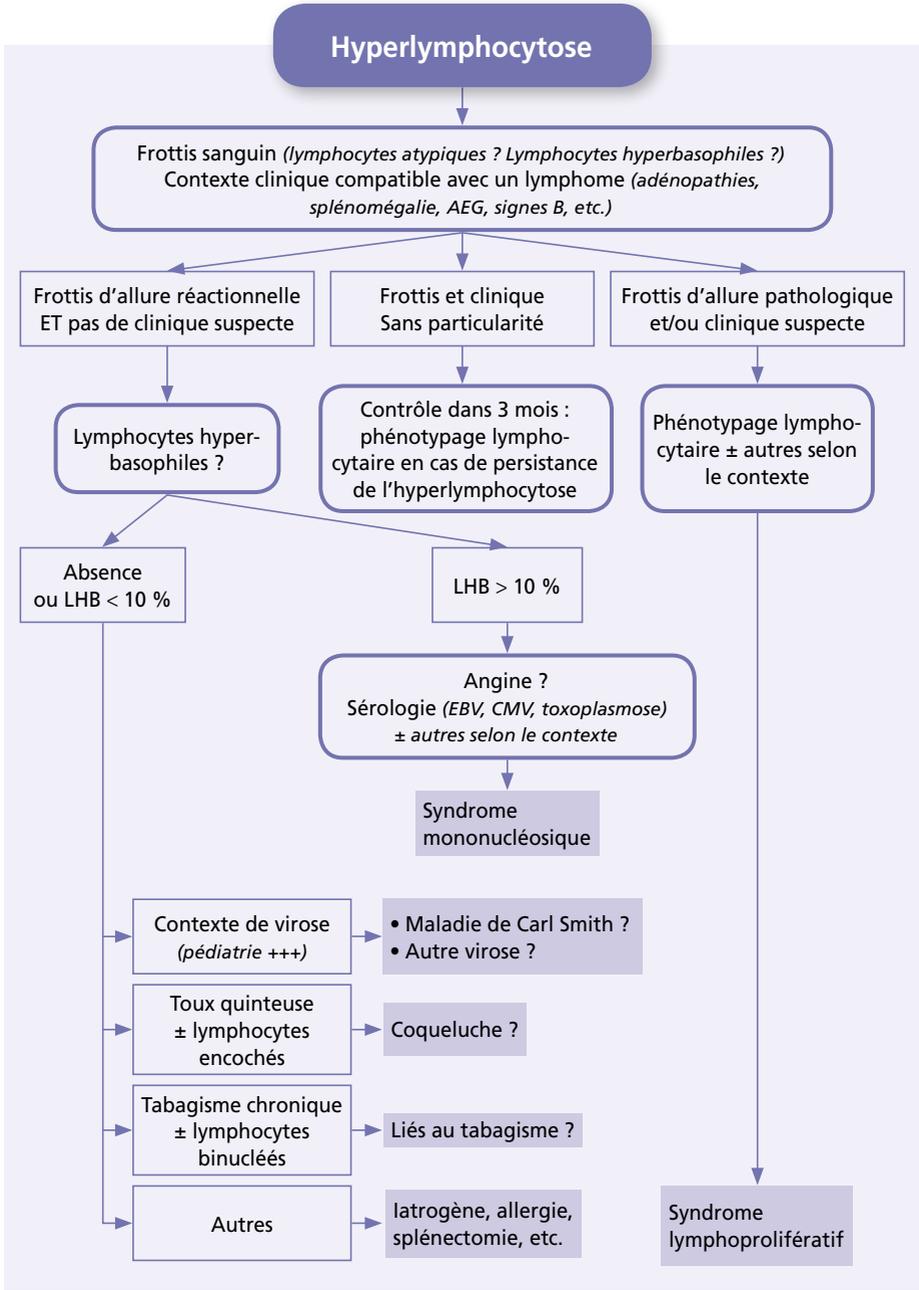
### Syndromes lymphoprolifératifs

- Les syndromes lymphoprolifératifs sont exceptionnels avant 30 ans.
- La fréquence et la répartition des SLP sont variables en fonction des zones géographiques. Dans les pays occidentaux, les SLP B sont plus fréquents que les SLP T. La LLC représente à elle seule la moitié des cas. Dans les pays asiatiques, les SLP T sont les plus fréquents. L'ATLL est le plus fréquent dans cette zone.
- En Occident, la prévalence des SLP de bas grade chez des adultes > 40 ans ayant une hyperlymphocytose « limite » (comprise entre 4 et 5 GL) s'élève à environ 25 %. Les clones de type « LLC » sont très majoritaires.

### ➔ Aide à l'interprétation

#### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à l'hyperlymphocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de symptomatologie spécifique</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause réactionnelle ou lymphomateuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La présentation clinique des SLP et des hyperlymphocytoses d'origine virale peuvent parfois se superposer (fièvre et adénopathies périphériques possibles dans les 2 cas)</li> <li>• Néanmoins, certains arguments permettent d'orienter le diagnostic. La présence d'adénopathies profondes est très suspecte d'une origine lymphomateuse. Une angine oriente vers une primo-infection EBV ou CMV. Une toux quinteuse et persistante oriente vers une coqueluche</li> </ul>



## Particularités de l'hémogramme

<b>Cytopénies associées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie et neutropénie possibles dans de nombreux SLP (liées à l'envahissement médullaire et/ou l'hypersplénisme en cas de splénomégalie franche) et dans les hyperlymphocytoses d'origine virale</li> <li>• Anémie classique dans la maladie de Waldenström (hémodilution ± mécanisme auto-immun) et la leucémie lymphoïde chronique (mécanisme auto-immun). Elle est plus rare dans les contextes réactionnels</li> </ul>
<b>Lymphocytoses réactionnelles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux modéré (&lt; 10 G/L) : post-splénectomie, lymphocytose du fumeur</li> <li>• Taux variable : syndrome mononucléosique</li> <li>• Taux parfois très élevé (30-40 G/L) : coqueluche, maladie de Carl Smith</li> </ul>
<b>Syndromes lymphoprolifératifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absents ou rares : leucémie à tricholeucocytes, lymphome folliculaire, syndrome de Sézary, LYM ganglionnaire et MALT, DLBCL, lymphome de Burkitt</li> <li>• Fréquents : LLC (variable), LPL B et T (souvent &gt; 100 G/L), LYM splénique (modérée), lymphome du manteau (variable), leucémie à LGL (modérée)</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Lymphocytes > 5 G/L (chez l'adulte) ou > 7 G/L (chez l'enfant < 12 ans) pour un patient non connu.
- Alarme « lymphocytes anormaux ? ».

#### Principales anomalies à rechercher

- Au faible grossissement :
  - la présence de nombreuses cellules lysées oriente vers une LLC. Cette anomalie peut également être liée à un mauvais étalement, un prélèvement ancien ou une leucémie aiguë ;
  - la présence d'hématies en rouleaux ou d'agglutinats d'hématies peut orienter vers un SLP (pic monoclonal ou AHAI à auto-Ac « froids » associés à une maladie de Waldenström ou un autre SLP B).
- Au fort grossissement :
  - étude de répartition des lymphocytes : un aspect monomorphe oriente vers un SLP alors qu'un aspect polymorphe oriente plutôt vers une cause réactionnelle ;
  - étude de la morphologie des lymphocytes : les tricholeucocytes sont plus faciles à identifier dans les zones denses alors que les cellules de Sézary sont plus faciles à identifier dans les zones très étalées. Il faut également faire attention à ne pas surinterpréter les discrètes atypies morphologiques (notamment irrégularités nucléaires et pseudo-villosités).



### Principaux aspects morphologiques

- Hyperlymphocytose réactionnelle (pédiatrie +++).

Morphologies	Orientations
Petits lymphocytes matures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Carl Smith</li> <li>• Coqueluche</li> </ul>
Noyau encoché	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coqueluche</li> </ul>
Excès de LGL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections virales</li> <li>• Maladies auto-immunes</li> <li>• Post-splénectomie</li> </ul>
Lymphocytes hyperbasophiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome mononucléosique (n &gt; 10 %)</li> <li>• Contexte infectieux, immun ou autre (n &lt; 10 %)</li> </ul>
Lymphocytes binucléés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytose du fumeur (n &lt; 10 %)</li> <li>• Viroses, notamment EBV (n &lt; 2 %)</li> <li>• SEP traité par natalizumab (n &lt; 2 %)</li> </ul>

❗ **REMARQUE** : les syndromes mononucléosiques peuvent être associés à des lymphocytes vacuolés. De plus, certains aspects cytologiques permettent d'orienter la cause : de nombreuses cellules lysées orientent vers une MNI, un excès d'éosinophiles oriente vers un syndrome DRESS ou une toxoplasmose, des plasmocytes circulants orientent vers une rubéole, une dengue ou une hépatite A.

- Syndromes lymphoprolifératifs (adulte > 30 ans +++).

Morphologies	Orientations
Petits lymphocytes matures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie lymphoïde chronique</li> <li>• Lymphome de la zone marginale</li> <li>• Lymphome folliculaire</li> <li>• Lymphome du manteau</li> <li>• Maladie de Waldenström</li> </ul>
Prolymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie prolymphocytaire</li> <li>• Leucémie lymphoïde chronique</li> <li>• Lymphome du manteau</li> <li>• Lymphome de la zone marginale</li> </ul>
Noyau encoché	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome folliculaire</li> <li>• Leucémie lymphoïde chronique</li> </ul>
Lymphoplasmocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Waldenström</li> <li>• Lymphome de la zone marginale</li> <li>• Leucémie lymphoïde chronique</li> </ul>
Lymphocytes vilieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie à tricholeucocytes</li> <li>• Lymphome de la zone marginale splénique</li> <li>• Lymphome diffus de la pulpe rouge</li> </ul>



Morphologies	Orientations
Cellules « sézariformes »	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycosis fongoïde avec dissémination sanguine</li> <li>• Syndrome de Sézary</li> <li>• Leucémie prolymphocytaire T</li> </ul>
Lymphocytes vacuolés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquents dans les lymphomes agressifs (Burkitt, DLBCL, etc.)</li> <li>• Rares dans les Lymphomes indolents (LLC, Sézary, etc.)</li> </ul>
Doute entre cellules matures et immatures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome du manteau</li> <li>• Lymphome B à grandes cellules</li> <li>• Lymphome de Burkitt</li> <li>• Lymphome angio-immunoblastique</li> <li>• Para-immunoblaste (faible quantité possible dans la LLC)</li> </ul>

**REMARQUE :** les lymphocytes vacuolés sont fréquents dans les lymphomes agressifs (quasi constants dans le lymphome de Burkitt) et plus rares dans les lymphomes indolents (essentiellement des LLC atypiques). La distinction avec une maladie de surcharge est en général évidente car ces dernières sont le plus souvent diagnostiquées avant 5 ans, alors que les syndromes lymphoprolifératifs sont exceptionnels avant 30 ans.

## ➔ Bilan infectieux

### Prescription rapide

- En cas de syndrome mononucléosique :
  - causes fréquentes (à rechercher systématiquement) : infection à EBV, CMV ou toxoplasmose ;
  - causes plus rares (à rechercher selon le contexte) : autres infections (primo-infection VIH, VHA, maladies éruptives de l'enfant, paludisme, rickettsiose, brucellose, listériose).
- Hyperlymphocytose à petits lymphocytes en pédiatrie :
  - situation fréquemment associée à une virose saisonnière et ne nécessitant pas d'examen complémentaires ;
  - en cas d'hyperlymphocytose importante (> 10-20 G/L) et/ou de toux quinteuse, une recherche de coqueluche est recommandée.

Stratégie de dépistage des principaux germes	
EBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche de 3 marqueurs : VCA IgG, VCA IgM et EBNA IgG</li> <li>• Le test rapide est de moins en moins utilisé car peu sensible et peu spécifique</li> </ul>
CMV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche des IgG et IgM en première intention</li> <li>• En cas de positivité des 2 marqueurs chez la femme enceinte, faire un test d'avidité des IgG afin d'estimer la date de l'infection</li> </ul>
Toxoplasmose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche des IgG et IgM en première intention</li> <li>• En cas de positivité des 2 marqueurs chez la femme enceinte, faire un test d'avidité des IgG afin d'estimer la date de l'infection</li> </ul>
VIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche de l'ARN viral par RT-PCR en première intention</li> </ul>



### Stratégie de dépistage des principaux germes

Coqueluche	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse effectuée sur aspiration nasopharyngée (voire écouvillonnage) chez un patient qui tousse depuis moins de 3 semaines et vacciné depuis plus de 3 ans</li> <li>Recherche de l'ADN viral par RT-PCR en première intention</li> </ul>
------------	--

## Interprétation du bilan de syndrome mononucléosique

### ■ Primo-infection à EBV :

- cause la plus fréquente de syndrome mononucléosique ;
- on estime que 90 % de la population générale a des sérologies EBV positives à l'âge adulte ; la mononucléose infectieuse est donc classiquement diagnostiquée chez l'enfant ou le jeune adulte ;
- la forme symptomatique associe angine + fièvre + polyadénopathies ± splénomégalie modérée. Au niveau biologique, l'hyperlymphocytose peut être élevée (jusqu'à 20 G/L) et associe souvent de nombreuses cellules en apoptose, une cytolysé hépatique, une neutropénie et/ou une thrombopénie. L'évolution est généralement bénigne en quelques semaines avec parfois persistance d'une asthénie.

	VCA IgM	VCA IgG	EBNA IgG
Absence de contact avec l'EBV	-	-	-
Primo-infection	+	±	-
Infection ancienne	-	+	+

**REMARQUE :** la négativité des IgM est observée dans 10 % des primo-infections ; dans ce cas c'est l'augmentation significative des VCA IgG à 2 reprises associée à l'absence d'EBNA IgG qui objectivera la primo-infection. La positivité des 3 marqueurs est une situation rare qui est compatible avec une primo-infection avec synthèse transitoire d'EBNA IgG ou une réactivation sérologique d'une infection ancienne.

### ■ Primo-infection à CMV :

- deuxième cause de syndrome mononucléosique ;
- on estime que 50 % de la population générale a des sérologies CMV positives à l'âge adulte ; le diagnostic est donc possible à tout âge ;
- la forme symptomatique retrouve constamment une fièvre mais moins fréquemment une angine, des adénopathies et une splénomégalie. Au niveau biologique, l'hyperlymphocytose est modérée (rarement > 10 G/L) et associe souvent une cytolysé hépatique, une neutropénie et/ou une thrombopénie.

	IgM	IgG
Primo-infection	+	-/+
Réactivation	-/+	Augmentation significative des IgG
Sujet immunisé	-	+



Ag	LLC	LPL B	LCM	LF	MW	LZM	SDRPL	HCL
CD27	+/-	+	-/+	+	+/-	+	-	-
CD38	-/+	-/+	+/-	+	+/-	-/+	-	-
CD13	-	-	-	-	+	-	-	-
CD25	-/+	-	-	-	+	-/+	-/+	+
CD11c	-/+	-	-	-	-	+/-	+ fort	+ fort
CD103	-	-	-	-	-	-	-	+
CD123	-	-	-	-	-	-	-	+
CD10	-	-	-	+	-	-	-	-/+

### Diagnostic différentiel des SLP B à grandes cellules

Ag	LCM blastoïde	LAL B	DLBCL	Burkitt
CD45	+ fort	+ faible	+ fort ou faible	+ fort
TdT	-	+	-	-
CD34	-	+/-	-	-
HLA-DR	+	+/-	+/-	+
CD19	+	+/-	+/-	+
slg	+	-/+	+/-	+
CD20	+	-/+	+/-	+
CD22	+	+/-	+	+
FMC7	+	-	+/-	-/+
CD5	+	-	-/+ (10 %)	-
CD23	-/+	-	-/+	-
CD43	+ faible	+	+ faible	+ fort
CD79a	+	+	+	+
CD38	+/-	+	+	+
CD44	-	+/-	+/-	-
BCL6	-	-/+	+/-	+
CD10	-	+/-	-/+ (20-40 %)	+
BCL2	+	+	+/-	-/+ faible (20 %)
Ki67	> 60 %	Variable	> 40 %	> 90 %

## Diagnostic différentiel des syndromes lymphoprolifératifs T

Ag	Sézary	LPL T	ATLL	LAI	LGL T	LGL NK
sCD3	+	+	+/-	+ faible	+	-
CD4	+	+	+	+	-	-
CD8	-	-	-	-	+	+
CD2	+	+	+	+	+	+
CD5	+	+	+	+/-	-	+
CD7	-	+ fort	-	+/-	+	+
CD16	-	-	-	-	+	+
CD56	-	-	-	-	-	+ dim
CD57	-	-	-	-/+	+	+/-
CD10	-	-	-	+	-	-
CD25	-/+	-	+	-	-	-
CD26	-	+	-	-/+	+/-	+/-

### ➔ Myélogramme/BOM

#### Prescription rapide

- Le myélogramme n'est pas indiqué dans la majorité des cas. C'est un examen facultatif pouvant être utile en cas de doute sur l'origine de la cytopénie (envahissement ? Toxique ? Auto-immune ? SMD associé ?).
- La biopsie ostéoméduallaire fait partie du bilan d'extension des lymphomes non hodgkiniens (hors leucémie lymphoïde chronique).

#### Que rechercher au myélogramme ?

- Localisation médullaire dans 80 % des LNH B à petites cellules :
  - quasi constant dans la LLC et le lymphome folliculaire ;
  - concerne 80 % des lymphomes du manteau ;
  - variable dans les lymphomes de la zone marginale : splénique (86 à 100 %) > ganglionnaire (28 à 43 %) > MALT (< 10 %) ;
  - association fréquente à une myélofibrose dans la leucémie à tricholeucocytes ;
  - association fréquente à une hyperplasie mastocytaire dans la maladie de Waldenström.
- Localisation médullaire dans 20 % des LNH B à grandes cellules :
  - association possible à une nécrose médullaire étendue ;
  - nombreuses cellules en mitose et en apoptose dans le Burkitt.
- Localisation médullaire dans 50 % des LNH T/NK : association fréquente avec un SAM pour les formes les plus agressives.
- Localisation médullaire dans 1 % des cas de maladie de Hodgkin.



**REMARQUE** : résultats discordants entre le myélogramme et la BOM dans certains cas (la BOM est plus sensible que le myélogramme).

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les hyperlymphocytoses réactionnelles ne nécessitent aucune prise en charge.
- Les hyperlymphocytoses associées à un SLP nécessitent une prise en charge spécialisée. Selon les cas, simple surveillance ou traitement d'emblée.
- Les lymphomes agressifs sont des hémopathies très proliférantes qui peuvent être responsables d'un syndrome de lyse spontanée ; ils nécessitent donc une prise en charge immédiate. Les SLP de bas grade ayant une forte masse tumorale (taux de GB > 50 G/L et/ou LDH > 2 N) sont à risque de syndrome de lyse induit par la chimiothérapie ; ce risque devra être pris en compte dans la prise en charge globale du patient.

### ➔ Gestion des SLP (adapté de la HAS, 2011<sup>35</sup> et 2012<sup>36</sup>)

MBL	LLC	LNH
Score de Matutes > 3		Score de Matutes ≤ 3 ou phénotype T
Clone < 5 G/L isolé	Clone ≥ 5 G/L OU clone < 5 G/L associé à des cytopénies et/ou des adénopathies	
Clone < 0,5 G/L : pas de surveillance  Clone ≥ 0,5 G/L : surveillance 1 à 2 fois par an	<p><b>Recherche de complications :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EPS (hypogammaglobulinémie ?)</li> <li>• bilan d'hémolyse + TDA (AHAI ? Autres ?)</li> </ul> <p><b>Mise sous traitement ? :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stade A (binet) : surveillance</li> <li>• stade B ou C (binet) : variable (selon certains critères d'évolutivité et de progression de la maladie)</li> </ul>	<p><b>Confirmation du diagnostic :</b> biopsie ganglionnaire (voire cytoponction en cas d'urgence)</p> <p><b>Bilan d'extension :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BOM ± myélogramme (envahissement médullaire ?)</li> <li>• scanner TAP (avec mesure des lésions tumorales)</li> </ul> <p><b>En cas de lymphome agressif :</b> ajouter TEP-scanner au DFG et ponction lombaire</p> <p><b>Mise sous traitement ? :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• systématique pour les LNH agressifs</li> <li>• variable pour les LNH indolents (simple surveillance parfois proposée aux patients asymptomatiques avec faible charge tumorale)</li> </ul>

**REMARQUE** : la leucémie à LGL et le syndrome de Sézary auront une prise en charge spécifique différente de la démarche générale exposée ci-dessus.





# Éosinophilie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- L'éosinophilie est définie par un taux d'éosinophiles supérieur aux valeurs de référence.
- L'hyperéosinophilie est définie par un taux d'éosinophiles supérieur à 1,5 G/L.



#### EXPLORATION

- Si éosinophiles > 0,5 G/L

### ➔ Variations physiologiques

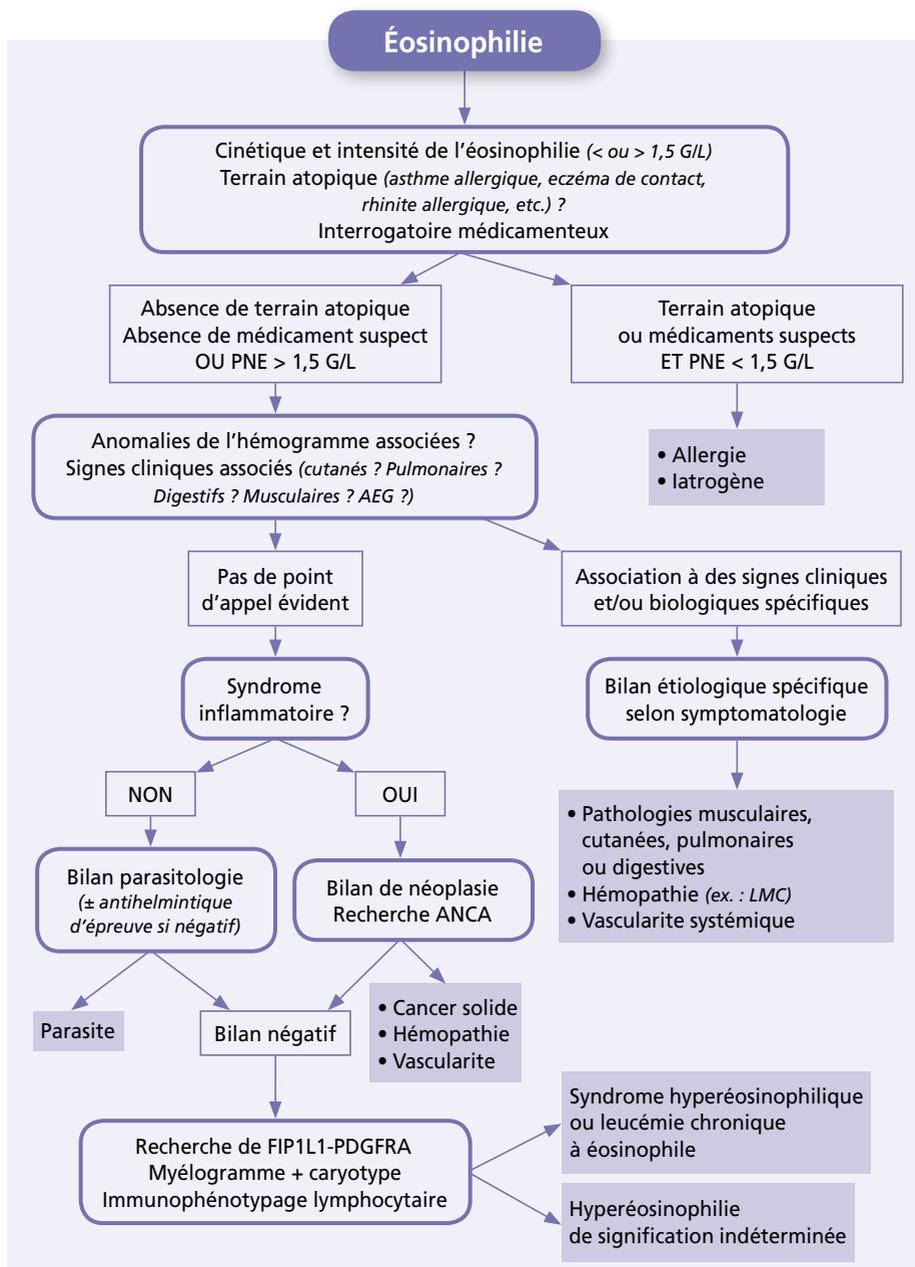
- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 13,7 % pour le taux d'éosinophiles.
- Variations nyctémérales : la variation peut aller jusqu'à 50 % dans une même journée avec les valeurs les plus hautes observées vers minuit et les valeurs les plus basses observées vers midi (corrélation inverse avec le taux de cortisol). De plus, le taux d'éosinophiles est variable d'une heure à l'autre avec des variations pouvant atteindre 20 %. Ces données sont surtout à prendre en compte pour les patients hospitalisés qui sont prélevés plusieurs fois par jour.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses éosinophilies sont rares.

Causes	Conduite à tenir
Accès palustre (neutrophiles et monocytes ayant phagocyté des pigments d'hémozoïnes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de doute, effectuer un frottis sanguin</li> </ul>

➔ **Algorithme décisionnel**



## Éosinophilies réactionnelles

- Incidence des éosinophilies :
  - variable selon les zones géographiques ;
  - dans les pays occidentaux, elle est retrouvée sur 1 à 4 % des hémogrammes ;
  - les causes réactionnelles sont majoritaires (> 95 % des cas).
- Réactions allergiques :
  - elles dominent le tableau ;
  - le taux d'éosinophiles est généralement corrélé à la sévérité des manifestations cliniques mais sera < 1,5 G/L dans la majorité des cas ;
  - les principales causes sont la rhinite allergique, l'asthme allergique, l'eczéma de contact et la dermatite atopique ;
  - une éosinophilie sévère (> 1,5 G/L) est possible dans certaines réactions allergiques sévères (notamment, le syndrome DRESS) et en cas d'intégration de l'allergie dans un syndrome plus global (notamment, asthme allergique + maladie de Churg-Strauss ou aspergillose bronchopulmonaire allergique).
- Hypersensibilités médicamenteuses :
  - concernent environ 2,3 % des administrations de médicaments. De nombreux médicaments peuvent être mis en cause ;
  - elles sont généralement modérées et associées à des manifestations cutanées.
- Helminthoses :
  - cause fréquente d'éosinophilie chez les personnes vivant ou ayant voyagé en Afrique, en Asie ou aux Antilles ;
  - l'éosinophilie sera modérée ou absente pour les parasites localisés dans la lumière intestinale ou dans un kyste et pourra être très élevée pour les parasites ayant une phase intratissulaire, permanente ou transitoire.
- Maladies systémiques :
  - c'est une étiologie plus rare ;
  - la maladie de Churg-Strauss est la plus souvent mise en cause. L'éosinophilie est souvent un signe d'évolution de la maladie et peut être très élevée (> 10 G/L) ;
  - les autres pathologies de ce groupe seront associées de manière variable à une éosinophilie et le taux d'éosinophile sera modéré dans la majorité des cas. On peut citer la périartérite noueuse (30 % des cas), la granulomatose de Wegener (< 10 % des cas), la sarcoïdose (40 % des cas), la polyarthrite rhumatoïde (3 % des cas), le lupus disséminé, la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Cancers solides :
  - c'est une cause encore plus rare ;
  - les carcinomes digestifs et bronchiques sont les plus touchés et l'éosinophilie apparaît souvent à un stade tardif de la maladie.
- Autres : maladie cœliaque, MICI, radiothérapie, maladie des embolies de cholestérols, insuffisance surrénalienne, certains déficits immunitaires congénitaux, GVH après une greffe de CSH, etc.

## Éosinophilies primitives

- Hémopathies malignes associées à une éosinophilie :
  - les plus fréquents sont la LMC, les SLP T et la maladie de Hodgkin ;
  - l'éosinophilie est très fréquente dans la LMC mais les taux élevés sont plutôt réservés aux phases accélérées ;
  - le SLP T le plus souvent mis en cause est le syndrome de Sézary ;
  - la mastocytose systémique est associée à une éosinophilie dans 25 % des cas ;
  - les autres hémopathies malignes sont plus rares.
- Syndrome hyperéosinophilique :
  - à évoquer après avoir éliminé les autres hémopathies ;
  - les variants myéloïdes possèdent des critères clairement définis par l'OMS alors que les variants lymphoïdes seront plutôt définis sur l'ensemble du tableau clinique ;
  - le SHE idiopathique est un diagnostic d'élimination.
- Formes familiales :
  - décrites mais exceptionnelles ;
  - transmises sur le mode autosomique dominant et semblent être liées à une anomalie du chromosome 5 ;
  - souvent dépistées très tôt dans la vie suite à un bilan de routine ou lors d'une enquête familiale.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Orientation devant des signes cutanés</b>	<p><b>Causes fréquentes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dermatite de contact et eczéma de contact</li> <li>• médicaments (antibiotiques, AINS, etc.)</li> <li>• parasites (gale et certains helminthes)</li> </ul> <p><b>Causes rares :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hémopathies malignes (lymphomes T épidermotropes, mastocytoses systémiques et SHE)</li> <li>• autres (pemphigoïde bulleuse, maladie de Kimura, etc.)</li> </ul>
<b>Orientation devant des signes digestifs</b>	<p><b>Causes fréquentes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• allergie alimentaire</li> <li>• parasites (nombreux helminthes)</li> </ul> <p><b>Causes rares :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hémopathies malignes (lymphomes digestifs, SHE)</li> <li>• autres (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn, maladie cœliaque, etc.)</li> </ul>





<b>Orientation devant des signes respiratoires</b>	<p><b>Causes fréquentes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme allergique, aspergillose bronchopulmonaire allergique et syndrome de Fernand-Widal</li> <li>• pneumopathie médicamenteuse (AINS, méthotrexate, etc.)</li> <li>• parasites (hydatidose, anguillulose, ascariidose, etc.)</li> </ul> <p><b>Causes rares :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hémopathies malignes (lymphomes pulmonaires, SHE)</li> <li>• autres (sarcoïdose, maladie de Churg-Strauss, carcinome pulmonaire, etc.)</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG ± hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie, adénopathies) → SMP ? Lymphome ?</li> <li>• Douleurs musculaires → trichinellose ? Syndrome éosinophilie-myalgie après ingestion de L-tryptophane ?</li> </ul>

## Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de l'éosinophilie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les réactions allergiques et les médicaments sont le plus souvent associés à une éosinophilie &lt; 1,5 G/L</li> <li>• Une éosinophilie &gt; 1,5 G/L doit faire évoquer les autres pathologies (parasitoses, maladies systémiques, hémopathies malignes, cancers solides)</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une légère basophilie n'apporte pas d'orientation car elle est possible dans les réactions allergiques et la LMC. En revanche, une éosinophilie associée à un taux de basophiles &gt; 1 G/L suggère fortement une LMC</li> <li>• Une ou plusieurs cytopénies orientent vers un SMD, une leucémie aiguë ou un SMP en phase d'accélération</li> <li>• Une monocytose oriente vers une LMMC</li> <li>• Une hyperlymphocytose peut orienter vers un SLP</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- PNE > 2 G/L chez un patient non connu.

#### Principales anomalies à rechercher

- Microfilaires :
  - la recherche de microfilaires s'effectue au faible grossissement (× 10) car ce sont des parasites sanguicoles de grande taille (200 à 300 µm). L'ensemble du frottis doit être balayé, en insistant sur les franges ;

- elles sont très rares en France (surtout patients originaires d'Afrique noire) ;
  - l'absence de microfilaire n'élimine pas le diagnostic ; notamment en cas de manifestations lymphatiques chroniques. En cas de forte suspicion, les laboratoires de parasitologie pourront utiliser différentes stratégies pour augmenter la sensibilité de la recherche (enrichissement, prélèvement effectué à 23 h ou prise de diéthylcarbamazine 1 h avant la prise de sang).
- **Dysgranulopoïèse :**
    - dans de rares cas, un SMD ou une LMMC peuvent être associés à une éosinophilie ; elle sera modérée dans la majorité des cas ;
    - concernant les SMD, les anomalies morphologiques des GR et des plaquettes sont souvent non spécifiques alors que les anomalies des PNN ont un meilleur potentiel diagnostic (notamment l'hyposegmentation et la dégranulation des PNN) ;
    - une dysgranulopoïèse significative est retrouvée dans environ 10 % des cas de LMMC. Les anomalies les plus fréquentes sont l'hyposegmentation et la dégranulation des PNN.
  - **Cellules anormales :**
    - certains lymphomes T sont associés à une éosinophilie ; notamment le syndrome de Sézary, le lymphome T de l'adulte liés à HTLV1 et le lymphome T angio-immunoblastique. On ne trouve pas de lymphocyte « atypique » en cytologie en cas de SHE variant lymphoïde ;
    - la présence de blastes dans le sang oriente vers une hémopathie maligne. Une blastose sanguine > 20 % signe une leucémie aiguë. Une blastose sanguine < 20 % n'élimine pas le diagnostic de leucémie aiguë mais peut être retrouvée également dans d'autres pathologies (notamment SMD, LMMC et LMC). Les principaux types de leucémies aiguës concernées sont la LAL B avec t(5;14), la LAM avec t(8;21) et certaines LAL T ;
    - une myélémie oriente vers une LMC ou une LMMC. Elle est modérée et associée à une monocytose dans la LMMC. Elle pourra être très importante et associée à un excès de PNB dans la LMC.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (ex. : AEG).
- Cellules anormales ou dysmyélopoïèse sur le frottis sanguin faisant suspecter une hémopathie maligne.
- Bilan étiologique négatif.

### Principales anomalies à rechercher

- **Cellules anormales :**
  - une blastose médullaire > 20 % signe une leucémie aiguë. Une blastose médullaire entre 5 et 19 % oriente vers un SMD avec excès de blastes ou une LMMC de type 1 ou 2 ;
  - la présence de lymphocytes atypiques et/ou d'un excès de lymphocytes (> 15-20 %) oriente vers la localisation médullaire d'un lymphome ;
  - les lymphomes T ont une localisation médullaire dans 50 % des cas. L'association à un excès de plasmocytes et de lymphocytes hyperbasophiles suggère un LAL.



#### ■ Dysmyélopoïèse :

- il n'existe pas de dystrophie spécifique des SMD. Les signes de dysplasie ayant le plus fort pouvoir diagnostique sont la présence de sidéroblastes en couronne, la dysgranulopoïèse associée à la del17p (PNN hyposegmentés avec une chromatine hypercondensée et un cytoplasme dégranulé et vacuolé) et la présence de micro-mégacaryocytes ;
- dans la LMMC, les signes de dysplasie myéloïde sont très fréquents au niveau médullaire ; la dysgranulopoïèse et la dysmégacaryopoïèse sont retrouvées dans environ 80 % des cas. Au niveau de la lignée granuleuse, les anomalies les plus fréquentes sont la dégranulation des myélocytes et les anomalies de lobulation des PNN (aussi bien hypersegmentation que hyposegmentation). Au niveau de la lignée mégacaryocytaire, l'anomalie la plus fréquente est la présence de mégacaryocytes multinucléés ;
- dans la LMC, on observe mégacaryocytes dystrophiques (petite taille et majoritairement hypo ou monolobés) et parfois regroupés en amas lâches.

## ➔ Interrogatoire médicamenteux

### L'essentiel à demander

- Liste des médicaments pris depuis 2 mois.
- Est-ce la première fois que chaque médicament est utilisé ?

### Hypersensibilité médicamenteuse

- Généralités : les HSM concernent environ 2,3 % des administrations de médicaments. L'incidence annuelle des chocs anaphylactiques est estimée à 0,3 cas par million d'habitants. Cet EI est plus fréquent chez les femmes. Dans la majorité des cas, l'éosinophilie est modérée (< 1,5 GL). Une éosinophilie sévère (> 1,5 G/L) est possible dans certaines réactions allergiques sévères (notamment le syndrome DRESS).
- Différents types de réactions d'hypersensibilités :
  - réaction d'hypersensibilité immédiate (délai < 1 h) : l'urticaire aiguë est la présentation la plus fréquente pour les réactions allergiques immédiates. On pourra également observer seul ou en association rhinite, conjonctivite et troubles digestifs. Un œdème de Quincke et/ou un choc anaphylactique sont possibles dans les cas les plus graves ;
  - réaction d'hypersensibilité non immédiate (délai > 1 h) : les manifestations cutanées sont les plus fréquentes. On observera souvent un eczéma ou un exanthème maculopapuleux apparaissant quelques jours ou semaines après la prise du médicament. Dans de rares cas, on peut observer des réactions cutanées allergiques très graves ; on peut citer par exemple le syndrome DRESS) qui survient typiquement entre 2 et 8 semaines suivant la prise du médicament et qui se manifeste par fièvre, polyadénopathies et éruption cutanée extensive. Les manifestations cutanées peuvent s'associer à une atteinte des organes internes (par exemple, insuffisance rénale aiguë dans le syndrome DRESS).
- Confirmation de l'HSM.
  - Interrogatoire : les symptômes sont-ils compatibles avec une HSM ? Exposition antérieure au médicament ? Délai d'apparition des symptômes ? Effet de l'arrêt du traitement ? Autres médicaments au moment de la réaction ? Prise de médicament de la même famille après l'épisode ? Antécédents allergiques ?

- Bilan allergologique : il doit être réalisé 4 à 6 semaines après résolution des symptômes. Utilisation de tests cutanés en première intention. On utilisera le *prick-test* ou l'injection intradermique en cas de suspicion d'hypersensibilité immédiate et la pose d'un patch imprégné du médicament en cas de suspicion d'hypersensibilité non immédiate. En cas de négativité des tests cutanés ou si le médicament n'est pas disponible sous la forme adéquate pour la réalisation des tests cutanés, on pourra effectuer un test de provocation dans certaines circonstances. Les examens biologiques actuellement disponibles sont peu sensibles et ne sont donc pas recommandés.

Médicaments les plus fréquents	
Cas général	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotiques (notamment amoxicilline, ampicilline, céphalosporines, cotrimoxazole et érythromycine)</li> <li>• Produits sanguins, produits de contraste iodés, insuline, curares, AINS, sulfamides hypoglycémiant, allopurinol</li> </ul>
Syndrome DRESS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazépine et allopurinol</li> <li>• Azathioprine, cyclosporine, antiviraux, sels d'or</li> </ul>

## Pneumopathie médicamenteuse

### ■ Généralités :

- concerne 3 % des pneumopathies interstitielles ;
- une éosinophilie est associée dans 20 à 30 % des cas.

### ■ Présentation clinicobiologique :

- elle peut être aiguë ou chronique, isolée ou syndromique (ex. : 10 % des syndromes DRESS se compliquent d'une pneumopathie interstitielle) ;
- on observe le plus souvent une fièvre associée à une toux sèche, une dyspnée et une hypoxie. Une pneumopathie interstitielle, parfois associée à une fibrose pulmonaire ou une composante alvéolaire, est retrouvée ;
- le LBA est le plus souvent de cellularité augmentée avec un excès de lymphocytes T CD8+ (pneumopathie d'hypersensibilité), un excès d'éosinophiles (pneumopathie à éosinophiles) ou un excès de PNN (pneumopathie fibrosante).

### ■ Confirmation du diagnostic : c'est un diagnostic d'exclusion.

Médicaments les plus fréquents	
Pneumopathies d'hypersensibilité	Méthotrexate
Pneumopathie à éosinophiles	AINS, minocycline
Pneumopathie fibrosante	Bléomycine, busulfan
Autres	Amiodarone, nitrofurantoïne



## ➔ Bilan parasitologique

### Prescription rapide

Contextes	Examens
Dans tous les cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen parasitologique des selles (à répéter 3 jours de suite) et recherche spécifique d'anneaux de tænia dans les selles et les sous-vêtements</li> <li>Sérologie pour la toxocarose, la distomatose et la trichinellose</li> </ul>
Examens à ajouter si contexte particulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prurit anal (<i>scotch-test</i> à la recherche d'oxyure et de tænia)</li> <li>Prurit intense et généralisé (grattage des lésions pour rechercher la gale)</li> <li>Tumeur sous-cutanée suspecte de type furonculeux (hypodermose ?)</li> <li>Association à un syndrome mononucléosique (sérologie de la toxoplasmose)</li> </ul>
Examens à ajouter si voyage en Afrique ou aux Antilles	<ul style="list-style-type: none"> <li>La bilharziose intestinale et l'ankylostomiase seront recherchées sur l'EPS</li> <li>Analyse du sédiment urinaire (bilharziose urinaire)</li> <li>EPS avec enrichissement « méthode de Baermann » (anguillulose)</li> <li>Sérologie + scanner « hépatique et/ou pulmonaire » (hydatidose)</li> <li>Sérologie + frottis sanguin « à midi et minuit » (filariose lymphatique et loase)</li> </ul>
Examens à ajouter si voyage en Asie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sérologie + frottis sanguin « à minuit » (filariose lymphatique)</li> <li>Sérologie et scanner « hépatique et/ou pulmonaire » (hydatidose)</li> </ul>

**REMARQUE :** en cas de doute diagnostique, il est utile de prescrire un hémogramme 2 semaines puis 1 mois plus tard afin d'évaluer la cinétique de l'hyperéosinophilie.

## Impact sur l'hémogramme

### ■ Intensité de l'éosinophilie :

- l'éosinophilie peut être très élevée pour les parasites ayant une phase intratissulaire permanente ou périodique dans leur cycle et pour les parasites en impasse parasitaire chez l'homme. Le taux de PNE est parfois > 10 GL ;
- l'éosinophilie est modérée ou absente pour les parasites qui restent dans la lumière intestinale, ou durant la phase intestinale pour les parasites ayant une phase de migration intratissulaire. Il en est de même pour les parasites localisés dans un kyste ; l'éosinophilie peut augmenter significativement en cas de rupture du kyste ;
- le tænia peut présenter un taux de PNE > 1,5 G/L bien qu'il soit localisé exclusivement dans le tube digestif ; cela est lié au fait qu'il a un métabolisme très important.

### ■ Cinétique de l'éosinophilie :

- la cinétique de l'hyperéosinophilie suit la courbe de Lavier quand le parasite possède une phase intratissulaire dans son cycle suivi d'une latence dans le tube digestif ou de l'isolement dans un kyste. On observe un taux de PNE normal ou discrètement augmentée au début,

puis on a une forte élévation des PNE au moment de la maturation du parasite et enfin une diminution lente puis franche des PNE lorsque le parasite est devenu adulte (concerne la majorité des helminthiases) ;

- on observe une éosinophilie fluctuante avec les parasites pour lesquels il peut y avoir une auto-infestation (ex. : anguillulose) ;
- on observe une hyperéosinophilie franche et persistante avec les parasites ayant une localisation intratissulaire (ex. : toxocarose et trichinose).

#### ■ Examens complémentaires et éosinophilie :

- hyperéosinophilie souvent présente durant la phase d'invasion des helminthoses alors que l'examen direct est non contributif (ex. : EPS). À ce stade seul la clinique, la sérologie ou un traitement d'épreuve peuvent rattacher l'éosinophilie à une parasitose. Cette phase peut durer de quelques semaines (ex. : bilharziose) à 1 an (ex. : filariose) ;
- à l'inverse, certaines parasitoses sont asymptomatiques et seuls les examens complémentaires permettront de poser le diagnostic.

#### ■ Évolution sous traitement : un traitement antihelminthique efficace sera souvent responsable d'une augmentation brutale de l'éosinophilie (liée à la lyse parasitaire) suivie d'une décroissance progressive jusqu'à normalisation du taux de PNE en quelques mois.

	Courbe de Lavier	Autre cinétique
PNE > 1,5 G/L	<b>Parasitoses autochtones :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ascaridiose</li> <li>• distomatose hépatique</li> </ul> <b>Parasitoses non autochtones :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ankylostomiase</li> <li>• bilharziose urinaire et intestinale</li> </ul>	<b>Parasitoses autochtones :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tænia</li> <li>• toxocarose</li> <li>• trichinellose</li> <li>• gale</li> </ul> <b>Parasitoses non autochtones :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anguillulose</li> <li>• hypodermose</li> <li>• filariose lymphatique</li> <li>• loase</li> </ul>
PNE < 1,5 G/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parasitoses autochtones : oxyurose</li> <li>• Parasitoses non autochtones : trichocéphalose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parasitose autochtone : toxoplasmose</li> <li>• Parasitoses non autochtones : hydatidose</li> </ul>

## Liste des parasites les plus fréquents

Parasite	Contamination	Symptômes	Diagnostic
Ascaridiose	Aliments souillés (péris fécal)	Dyspnée et toux puis troubles digestifs	EPS (détectable à partir du 2 <sup>e</sup> mois)
Oxyurose		Prurit anal nocturne	Scotch-test (à partir de la 3 <sup>e</sup> semaine)
Trichocéphalose		Troubles digestifs	EPS (détectable à partir du 2 <sup>e</sup> mois)





Parasite	Contamination	Symptômes	Diagnostic
Toxocarose	Aliments souillés (déjections de chiens)	AEG + fièvre + atteinte d'organe	Sérologie
Hydatidose		Variable selon la localisation (hépatique et pulmonaire +++)	Sérologie Imagerie
Tænia	Aliments souillés (bœuf cru ou mal cuit)	Troubles digestifs	Rechercher des anneaux dans les selles ou les sous-vêtements
Trichinellose	Aliments souillés (porc, sanglier, cheval)	Troubles digestifs puis myalgie + asthénie + manifestations allergiques (± fièvre selon le stade)	Sérologie
Distomatose hépatique	Aliments souillés (cresson sauvage)	Fièvre, hépatomégalie + douleurs et ictère	Sérologie EPS (détectable à partir du 3 <sup>e</sup> mois)
Hypodermose	Aliments souillés (poils de bovidés)	Tumeur sous-cutanée furonculaire	Ablation de la tumeur
Anguillulose	Pénétration transcutanée des larves	Dyspnée et toux puis troubles digestifs	EPS spécifique (méthode de Baermann)
Ankylostomiase		Troubles digestifs	EPS (détectable à partir du 2 <sup>e</sup> mois)
Bilharziose urinaire		Dysurie et hématurie	EPU (détectable à partir de 2-6 semaines)
Bilharziose intestinale		Troubles digestifs	EPS (détectable à partir de 2-6 semaines)
Gale	Interhumaine	Prurit intense et généralisée (insomnie associée)	Grattage des lésions
Filariose lymphatique	Piqûre de moustique	Lymphangite aiguë des membres inférieurs et des organes génitaux	Sérologie Frottis sanguin
Loase	Piqûre de mouche	Œdème de Calabar Prurit généralisé	Sérologie Frottis sanguin

## ➔ Rechercher une néoplasie

### Prescription rapide

#### ■ En première intention :

- en cas d'hyperéosinophilie persistante associée à un syndrome inflammatoire biologique, les examens à réaliser seront guidés par la clinique (troubles fonctionnels, douleurs, adénopathies, splénomégalie, etc.) ;
- si le patient ne présente pas de point d'appel clinique, les examens réalisés seront choisis en fonction de l'âge et des facteurs de risque de chaque patient. Dans tous les cas, un examen clinique soigneux (notamment l'étude des aires ganglionnaires et la recherche d'une masse abdominale et d'une splénomégalie), un scan-TAP et la recherche du transcrite BCR-ABL sont recommandés.

#### ■ Deuxième intention :

- recherche du transcrite FIP1LI-PDGFR $\alpha$ , myélogramme + caryotype, immunophénotypage lymphocytaire T étendu + clonalité du TCR ;
- si ces examens sont négatifs mais qu'il subsiste une forte suspicion de syndrome hyperéosinophilique, rechercher les autres réarrangements de PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  et FGFR1.

#### FDR des principaux cancers solides

Col de l'utérus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV (notamment souches 16 et 18)</li> <li>• Rapports sexuels précoces et avec de multiples partenaires</li> <li>• Utilisation prolongée de contraceptifs</li> <li>• Multiparité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsie du col de l'utérus (avec ou sans coloscopie) ou conisation si la lésion n'est pas accessible</li> </ul>
Côlon Rectum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge &gt; 50 ans</li> <li>• ATCD familiaux</li> <li>• Adénome &gt; 1 cm</li> <li>• MICI évoluant depuis plus de 10 ans</li> <li>• Syndrome de Lynch et polypose adénomateuse familiale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coloscopie/rectoscopie avec biopsie</li> </ul>
Endomètre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obésité et diabète</li> <li>• Cancer du sein traité par tamoxifène</li> <li>• Syndrome de Lynch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsie de l'endomètre (avec ou sans hystéroscopie)</li> </ul>
Estomac	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• Consommation excessive de sel</li> <li>• Tabagisme</li> <li>• ATCD familiaux</li> <li>• Syndrome de Lynch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopie œsogastrique avec biopsie</li> </ul>
Foie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcool et tabac</li> <li>• Hépatite chronique liée aux VHB ou VHC</li> <li>• Hémochromatose</li> <li>• Stéatose hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échographie <math>\pm</math> scan-TAP</li> <li>• Dosage de l'AFP</li> <li>• Biopsie dans les cas incertains</li> </ul>





FDR des principaux cancers solides		
<b>Œsophage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac et alcool</li> <li>• Obésité</li> <li>• RGO chronique avec syndrome de Barrett</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopie œsogastrique avec biopsie</li> </ul>
<b>Mélanome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposition excessive aux UV</li> <li>• Peau qui a tendance à brûler</li> <li>• Nombreux grains de beauté (&gt; 50)</li> <li>• ATCD familiaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen clinique (« ABCDE »)</li> <li>• Exérèse diagnostique</li> </ul>
<b>Ovaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac</li> <li>• Endométriose</li> <li>• ATCD familiaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échographie endovaginale</li> <li>• Dosage CA 125</li> <li>• Laparoscopie + biopsie</li> </ul>
<b>Pancréas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac</li> <li>• Obésité</li> <li>• ATCD familiaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échographie + scan-TAP</li> <li>• Biopsie dans 80 à 90 % des cas</li> </ul>
<b>Poumons</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographie pulmonaire</li> <li>• Fibroscopie bronchique avec biopsie</li> </ul>
<b>Prostate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Population afro-antillaise</li> <li>• ATCD familiaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toucher rectal + dosage PSA</li> <li>• Biopsie</li> </ul>
<b>Rein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac</li> <li>• Obésité</li> <li>• Traitement par dialyse &gt; 3 ans</li> <li>• ATCD familiaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scan-TAP</li> </ul>
<b>Sein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge &gt; 50 ans</li> <li>• Sexe féminin (&gt; 99 % des cas !)</li> <li>• ATCD de cancer des ovaires</li> <li>• ATCD familiaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammographie avec biopsie</li> </ul>
<b>Testicule</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cryptorchidie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échographie</li> <li>• Dosage AFP, hCG total et LDH</li> </ul>
<b>Thyroïde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement par radiothérapie localisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échographie + cytoponction</li> <li>• Dosage TSH</li> </ul>
<b>Vessie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac</li> <li>• Exposition professionnelle aux amines aromatiques et hydrocarbures aromatiques polycycliques</li> <li>• Bilharziose urinaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échographie + cystoscopie et cytologie urinaire</li> </ul>
<b>Voies aérodigestives supérieures</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac et alcool</li> <li>• Exposition professionnelle à la poussière de bois, à l'acide chromique, au nickel, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopie + biopsie</li> </ul>

## Interprétation du bilan

### ■ Tumeurs solides :

- une éosinophilie est retrouvée dans 0,5 à 7 % des cas. Elle concerne essentiellement les carcinomes digestifs et bronchiques ;
- dans la majorité des cas, l'hyperéosinophilie apparaît à un stade tardif de la maladie et est associée à un mauvais pronostic. Plus rarement, elle peut précéder le diagnostic de plusieurs mois. L'éosinophilie est souvent modérée et asymptomatique. Elle disparaît chez les patients en rémission et peut réapparaître en cas de rechute.

### Cancers les plus fréquents en France (Institut national du cancer, 2015)

<b>Hommes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostate (53 913 cas par an)</li> <li>• Poumons (30 401 cas par an)</li> <li>• Côlon-rectum (23 535 cas)</li> </ul>
<b>Femmes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sein (54 602 cas par an)</li> <li>• Côlon-rectum (19 533 cas)</li> <li>• Poumons (14 821 cas par an)</li> </ul>

### ■ Hémopathies :

- une éosinophilie est retrouvée dans 80 % des syndromes de Sézary, 10 à 20 % des lymphomes T de l'adulte liés à HTLV1 et 30 % des lymphomes T angio-immunoblastiques. Elle est retrouvée dans 15 % des cas de maladie de Hodgkin. L'hyperéosinophilie sera parfois très élevée dans le lymphome angio-immunoblastique ;
- la leucémie myéloïde chronique est très souvent associée à une hyperéosinophilie ; l'intensité est variable mais les taux élevés sont plutôt retrouvés dans la phase d'accélération de la maladie. Elle est plus rare dans les SMD et sera surtout retrouvée dans les formes ayant un score IPSS défavorable. Une éosinophilie est également décrite dans les autres SMP et dans la LMMC. Un quart des mastocytoses systémiques présentent une éosinophilie ;
- les leucémies aiguës sont rarement associées à une hyperéosinophilie. Parmi les LAM, on retrouve les LAM avec t(8;21) ou inv(16). Une hyperéosinophilie réactionnelle ou clonale est décrite dans certaines LAL.

### ■ Syndromes hyperéosinophiliques :

- les variants myéloïdes possèdent des critères clairement définis par l'OMS (tableau de SMP ou LAM associée à un réarrangement de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1) ;
- les variants lymphoïdes ne possèdent pas de critères consensuels mais seront définis sur l'ensemble du tableau clinicobiologique (absence de cause réactionnelle, suspicion de clone T en CMF, clonalité du TCR, etc.) ;
- la leucémie chronique à éosinophile sera évoquée après avoir éliminé les hémopathies myéloïdes associées à une éosinophilie, les syndromes hyperéosinophiliques variants myéloïdes et lymphoïdes et en présence d'anomalies clonales non spécifiques et/ou d'un excès de blastes sanguin ou médullaire ;
- le syndrome hyperéosinophilique idiopathique est un diagnostic d'élimination.



## ➔ Dosage des ANCA

### Prescription rapide

- Dosage Des ANCA (indication à préciser).

### Quand réaliser le dosage des ANCA ?

- Suspicion de vascularite à ANCA ou diagnostic différentiel des MICI.
- Hyperéosinophilie persistante sans point d'appel évident et associée à un syndrome inflammatoire (maladie de Churg-Strauss ?).

### Impact sur l'hémogramme

- L'hyperéosinophilie est surtout retrouvée dans les vascularites systémiques touchant les vaisseaux de petits et moyens calibres. Sa fréquence est de 95 % dans le syndrome de Churg-Strauss, 30 % dans la périartérite noueuse et 10 % dans la granulomatose de Wegener. Elle peut être très élevée (> 10 G/L) dans le syndrome de Churg-Strauss.
- L'évolution de la maladie de Churg-Strauss est différente selon les patients. Classiquement, la phase « pré-éosinophilie » se manifeste par un asthme de déclaration tardive parfois associé à une rhinite allergique et des polypes nasaux. La phase « hyperéosinophilie » se manifeste par une aggravation de la symptomatologie respiratoire associée à des signes généraux (fatigue, fièvre, anorexie et sueurs nocturnes) et parfois des signes digestifs. Enfin, en l'absence de traitement pourront se développer les signes de vascularites. Dans de rares cas on pourra observer une éosinophilie « isolée » à un instant T.
- Dans la périartérite noueuse et la granulomatose de Wegener, l'éosinophilie est surtout présente lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire associée.

### Interprétation du bilan

- Méthode de dépistage par IFI des PNN fixés par l'éthanol. La recherche est négative si le titre est < 1/20, elle est positive si > 1/40 et indéterminée entre les 2. Un résultat positif sera complété par la recherche de la spécificité anti-MPO ou anti-PR3.
- Il existe des interférences avec les AAN. Il est donc conseillé d'effectuer simultanément une IFI sur cellules HEP2. À noter également que les ANCA peuvent être positifs de manière transitoire dans certaines infections (ex. : VIH).
- Présence de P-ANCA (spécificité anti-MPO) dans 60 % des syndromes de Churg-Strauss et 15 % des périartérites noueuses. Présence de C-ANCA (spécificité anti-PR3) dans 75 % des cas de maladie de Wegener.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les éosinophilies transitoires peuvent nécessiter un traitement symptomatique.
- Les éosinophilies persistantes (> 6 mois) quels que soient leur taux et leur cause, peuvent être responsables de complications graves. L'évaluation du retentissement viscéral est donc indispensable.
- Les éosinophilies associées à une hémopathie myéloïde ou lymphoïde nécessitent une prise en charge spécialisée.

### ➔ Évaluer le retentissement viscéral

#### Rechercher une atteinte cardiaque

- Une atteinte cardiaque doit être recherchée systématiquement. En effet, les atteintes cardiaques peuvent passer inaperçues au stade précoce mais peuvent évoluer rapidement et menacer le pronostic vital.
- Au début, on observe une myocardite à PNE qui est d'expression variable, allant de la forme asymptomatique jusqu'à des formes associant douleurs thoraciques et palpitations voire des signes d'insuffisance cardiaque. Au cours de l'évolution, l'atteinte endocardique peut être responsable d'accidents thromboemboliques. Enfin, l'atteinte chronique de l'endocarde et du myocarde va entraîner une fibrose endomyocardique responsable d'une insuffisance cardiaque chronique.
- En cas d'éosinophilie persistante, le bilan initial comprend une échocardiographie transthoracique, un ECG, une IRM cardiaque et le dosage de la troponine et du BNP. Ce bilan sera renouvelé annuellement et au moindre doute en cas de symptômes compatibles avec une atteinte cardiaque.

#### Rechercher d'autres atteintes d'organes

- La recherche d'autres atteintes d'organes ne sera pas systématique et sera guidée par les signes cliniques. Les atteintes les plus fréquentes sont les atteintes cutanée, pulmonaire et digestive.
- Les manifestations cutanées les plus fréquentes sont le prurit, l'éruption cutanée, l'érosion des muqueuses et l'angioœdème. Le lien avec l'éosinophilie pourra être établi par une biopsie cutanée.
- Les manifestations pulmonaires les plus classiques sont la toux, la dyspnée, l'asthme et l'épanchement pleural. Le lien avec l'éosinophilie pourra être établi avec l'analyse du LBA et un scanner thoracique.
- Les manifestations digestives les plus classiques sont les douleurs abdominales, la diarrhée et les vomissements. Le lien avec l'éosinophilie pourra être établi avec la réalisation d'un scanner abdominal et d'une endoscopie digestive associée à des biopsies.



## ➔ Gestion de l'éosinophilie

### Éosinophilies non clonales et variants lymphoïdes

- La corticothérapie est à la base du traitement. Avant d'initier une corticothérapie, il est indispensable d'avoir éliminé une parasitose ou, le cas échéant, d'avoir effectué un traitement antiparasitaire d'épreuve. Initialement, le traitement est adapté aux symptômes et non au taux de PNE. Au cours du suivi, un traitement peut être initié conjointement à l'apparition des symptômes ou quand le taux de PNE est proche de celui auquel surviennent habituellement les symptômes.
- En cas de manifestations cliniques peu graves, les alternatives sont les antihistaminiques, les dermocorticoïdes (en cas d'atteinte cutanée), les topiques corticoïdes (en cas d'atteinte digestive) ou une cure de corticoïdes de courte durée en cas de symptômes ponctuels et « bénins ». En cas d'hypersensibilité médicamenteuse, l'arrêt du médicament incriminé permet une normalisation plus ou moins rapide de l'éosinophilie.
- En cas de manifestations cliniques chroniques et/ou graves, une corticothérapie au long cours est à discuter. Les alternatives sont l'hydroxyurée, la ciclosporine et l'interféron  $\alpha$ -pégylé.

### Éosinophilie clonales et variants myéloïdes

- Elles sont résistantes quasi constamment à la corticothérapie. Cette caractéristique peut être un argument diagnostique dans les cas difficiles.
- Les molécules pouvant être utilisées en première intention sont l'imatinib et l'hydroxyurée.





# Basophilie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La basophilie est définie par un taux de basophiles supérieur aux valeurs de référence.
- L'hyperbasophilie est définie par un taux de basophiles supérieur à 1 G/L.



#### EXPLORATION

- Si basophiles > 0,1 G/L

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 12 % pour le taux de basophiles.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

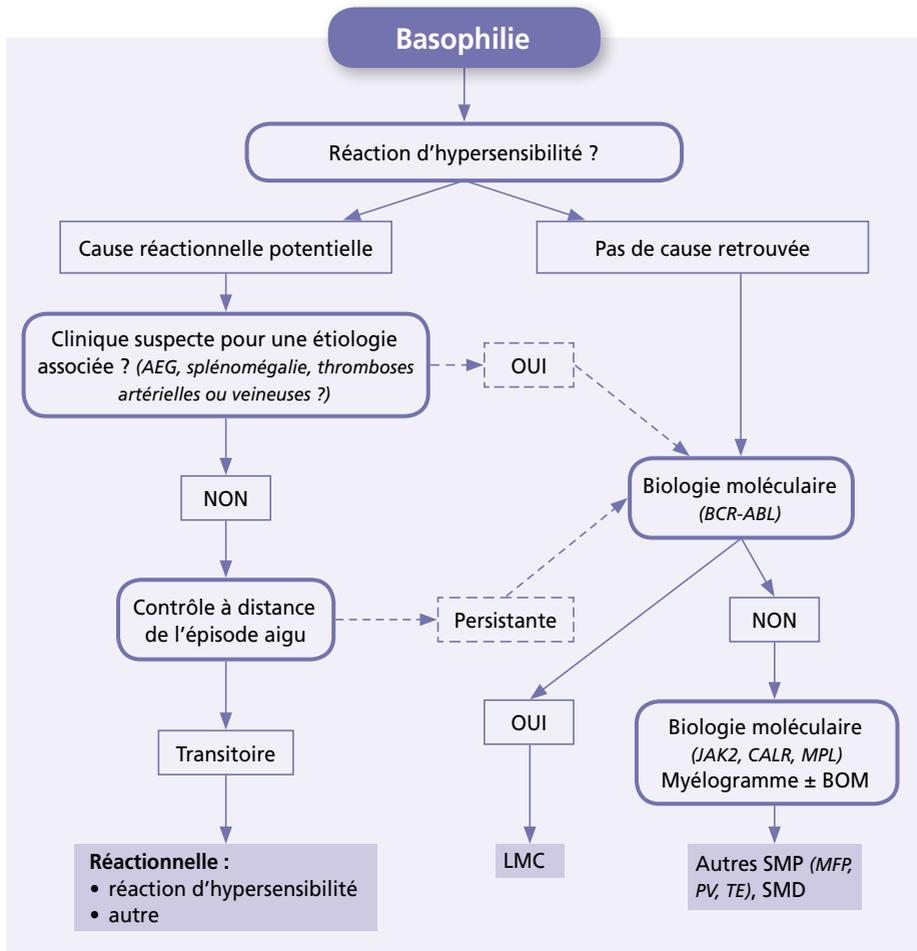
- Les basophilies sont rares mais en revanche les fausses basophilies sont fréquentes. Ainsi, toute basophilie devra être contrôlée sur le frottis sanguin voire avec un deuxième prélèvement.

Causes	Conduite à tenir
Erreur statistique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• On observe une faible reproductibilité du décompte des basophiles (avec un CV avoisinant les 30 %)</li> <li>• Effectuer un frottis sanguin au moindre doute</li> </ul>
Délai d'analyse > 24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains automates peuvent identifier certains types de cellules sanguines altérées comme des basophiles</li> <li>• Effectuer un frottis sanguin au moindre doute</li> </ul>



Causes	Conduite à tenir
Automate identifiant les basophiles via leur résistance à la lyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudo-basophilie possible si présence de cellules lymphomateuses ou blastiques</li> <li>• Effectuer un frottis sanguin au moindre doute</li> </ul>
Automate identifiant les basophiles sur le même canal que les autres leucocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudo-basophilie possible si neutrophiles dégranulés, amas plaquettaires ou érythroblastes</li> <li>• Effectuer un frottis sanguin au moindre doute</li> </ul>

## ➔ Algorithme décisionnel





## Vue d'ensemble

- La basophilie est très rare dans la pratique quotidienne.
- Elle concerne moins de 0,1 % des hémogrammes en médecine de ville et moins de 5 % des patients pris en charge dans une unité spécialisée dans les maladies du sang.

## Basophilies réactionnelles

- Il existe des données contradictoires dans la littérature concernant les pathologies bénignes pouvant être associées à une basophilie.
- Les basophilies réactionnelles sont majoritairement retrouvées chez les patients atopiques avec un taux de basophiles qui semble être corrélé à l'intensité des symptômes. À l'inverse, les réactions allergiques immédiates sont plutôt associées à une basopénie.
- Association prouvée entre basophilie et carence martiale. Association possible entre basophilie et certaines infections ou certains vaccins (notamment tuberculose, varicelle et rougeole). Absence d'association entre basophilie et infections parasitaires (chez l'humain) ou hypothyroïdie.

## Basophilie néoplasique

- L'hémopathie maligne la plus souvent associée à une basophilie isolée est la leucémie myéloïde chronique. Un pourcentage de basophiles > 20 % est un critère d'accélération de la LMC. Le taux de basophiles est un critère pronostic indépendant ; il est inclus dans la majorité des scores pronostiques (notamment Sokal, Hasford et EUTOS).
- Une basophilie est retrouvée dans 50 % des cas de myélofibrose primitive ; celle-ci sera associée à d'autres anomalies de l'hémogramme dans la majorité des cas. L'intensité de la basophilie est corrélée à la sévérité de la maladie. Le taux de basophiles est toujours inférieur à 1 G/L dans les scores DIPSS bas à intermédiaire mais peut être très élevé dans les scores DIPSS élevés.
- Une basophilie est retrouvée dans 15 % des SMD, avec des valeurs n'excédant jamais 1 G/L. On observe souvent des anomalies caryolytiques retrouvées dans les critères d'accélération de la LMC (ex. : i[17q]) ou dans les LAM avec basophilie (ex. : t[6;9]).
- Une basophilie est retrouvée dans environ 10 % des PV et des TE et de manière plus anecdotique dans la LMMC et la LMC atypique.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

#### Signes liés à la basophilie

- Absence de symptômes dans la majorité des cas
- Des taux extrêmes de basophiles peuvent être responsables d'une libération massive d'histamine responsable de diarrhées, ulcères gastroduodénaux, prurits, chocs anaphylactiques, etc. Cette situation est exceptionnelle et ne concerne que les rares cas de phase accélérée de LMC et de leucémie à basophiles



<b>Orientation vers une réaction allergique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présentation variable (rhinite, conjonctivite, asthme, eczéma, urticaire, douleurs abdominales, diarrhée, etc.)</li> </ul>
<b>Orientation vers une hémopathie maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG associée à une hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie ± hépatomégalie) → LMC ? Autres SMP ?</li> <li>• Thromboses artérielles et/ou veineuses → PV ? TE ?</li> <li>• Manifestations auto-immunes (notamment vascularite et polychondrite atrophiante) → SMD ? LMMC ?</li> </ul>

## Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la basophilie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un taux de basophiles &lt; 1 G/L est possible avec les causes réactionnelles et néoplasiques</li> <li>• Un taux de basophiles &gt; 1 G/L oriente fortement vers certaines hémopathies malignes (notamment LMC, MFP avec score DIPSS élevé et leucémie à basophiles)</li> <li>• Une hyperbasophilie persistante (&gt; 1 G/L avec ≥ 40 % de basophiles) définit la leucémie à basophile. Celle-ci est caractérisée d'aiguë ou chronique selon le pourcentage de blastes (&lt; ou ≥ 20 %)</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une hyperéosinophilie n'apporte pas d'orientation car elle est possible dans les causes réactionnelles et néoplasiques</li> <li>• La présence d'une thrombocytose, neutrophilie et/ou polyglobulie oriente vers un SMP</li> <li>• La présence d'une thrombopénie, neutropénie et/ou anémie oriente vers un SMD, une leucémie aiguë ou un SMP en phase d'accélération</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- PNB > 0,5 G/L chez un patient non connu.
- Basophilie isolée ou persistante à distance de tout contexte réactionnel potentiellement « suspect ».
- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (AEG, hépato-splénomégalie, thromboses artérielles et/ou veineuses).

#### Principales anomalies à rechercher

- Confirmer l'excès de basophiles :
  - certaines cellules pathologiques (cellules lymphomateuses et maladies de surcharge) sont identifiées comme des PNB par certains automates ;



- les PNB étant des cellules rares, un décompte de 100 cellules n'est pas suffisant et il est conseillé d'en compter au moins 400 pour avoir une estimation fiable.
- Cellules anormales :
  - la présence d'une myélémie devra faire suspecter en priorité une LMC ; une myélofibrose « variant hyperleucocytaire » est également possible ;
  - dans de rares cas, un syndrome myélodysplasique peut être associé à un excès de PNB (il y aura alors au moins une cytopénie associée...). Les anomalies morphologiques des GR et des plaquettes sont souvent non spécifiques alors que les anomalies des PNN ont un meilleur potentiel diagnostique (notamment, l'hyposégmentation et la dégranulation des PNN).

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Le myélogramme est inutile à visée diagnostique.
- Un myélogramme et/ou une BOM seront prescrits dans le bilan d'extension de certains syndromes myéloprolifératifs.

### Principaux aspects cytologiques

- Dans la LMC, on observe une moelle de richesse augmentée pour l'âge associée à une hyperplasie de la lignée granuleuse (sans hiatus de maturation). Un excès d'éosinophiles et/ou de basophiles est classique. Les mégacaryocytes sont en quantité normale ou augmentée et sont le plus souvent dystrophiques (petits et hypolobés).
- Dans la maladie de Vaquez, on observe une moelle de richesse augmentée pour l'âge associée à une panmyélose (hyperplasie des 3 lignées myéloïdes). La thrombocytémie essentielle est associée à une moelle de richesse normale avec présence de nombreux mégacaryocytes de très grande taille et hyperlobés. Le myélogramme est souvent non contributif dans la myélofibrose primitive en raison de l'hémodilution.
- Par définition, un SMD n'est jamais diagnostiqué devant une basophilie isolée. La basophilie (sanguine et/ou médullaire) est un élément « secondaire » pouvant être associé aux cytopénies.

## ➔ Biologie moléculaire

### Prescription rapide

- En première intention : transcrite de fusion BCR-ABL à la recherche d'une LMC.
- En deuxième intention : mutations JAK2 V617F, CALR et MPL à la recherche d'une polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle et myélofibrose primitive.

### Interprétation du bilan

- Hémogramme typique des hémopathies avec basophilie.

	Hb	PLQ	PNN	PNE	PNB	Myélémie	Dysplasie
LMC	N ou ↓	N ou ↑	N ou ↑↑	N ou ↑	↑	+	-
MFP	↓	N, ↓, ↑	N, ↓, ↑	N	N ou ↑	+	±
PV	↑	N ou ↑	N ou ↑	N	N	-	-
TE	N	↑ ou ↑↑	N ou ↑	N	N	-	-
SMD	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N	N	-	+

+ : présent ; - : absent ; ↑ : augmenté ; ↓ : diminué ; N : normal ou anomalie discrète.

**REMARQUE** : seules la LMC et la MFP avec score DIPSS élevé peuvent présenter une basophilie significativement élevée. Elle est absente ou discrète dans les autres SMP et les SMD. Une basophilie isolée et persistante est une porte d'entrée classique pour faire un diagnostic de LMC. En revanche, dans les autres pathologies, elle est rarement isolée et s'inscrit dans un tableau plus complexe (ex. : cytopénies associées dans un SMD).

#### ■ Fréquence relative des différentes mutations.

	BCR-ABL	JAK2 V617F	JAK2 exon 12	CALR	MPL exon 10	Aucune
Leucémie myéloïde chronique	100 %	/	/	/	/	/
Polyglobulie de Vaquez	/	97 %	2 %	/	/	1 %
Thrombocytémie essentielle	/	60 %	/	25 %	3 %	12 %
Myélofibrose primitive	/	60 %	/	30 %	5 %	5 %

**REMARQUE** : BCR-ABL et JAK2 V617F sont mutuellement exclusifs (seuls une dizaine de cas avec les 2 transcrits sont décrits dans la littérature). Dans la LMC, le transcrit BCR-ABL est souvent très élevé au diagnostic (> 30 %). Concernant les mutations JAK2 V617F, la charge allélique peut aider au diagnostic différentiel des SMP Phi. La charge allélique médiane est élevée dans la maladie de Vaquez (> 50 %) et la myélofibrose primitive (> 75 %). En revanche, elle est faible dans la TE (rarement > 40 %). Un taux de JAK2 V617F > 50 % dans une thrombocytose doit donc faire suspecter une polyglobulie de Vaquez masquée ou une myélofibrose. Concernant les mutations de CALR, les plus fréquentes sont celle de type 1 (del 52pb) et celle de type 2 (del 5pb). Le type 1 est prédominant dans la myélofibrose primitive alors que les types 1 et 2 ont une répartition équivalente dans la thrombocytémie essentielle.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- La basophilie ne nécessite pas de prise en charge particulière, qu'elle soit réactionnelle ou liée à une hémopathie myéloïde.
- La LMC, les autres SMP et les SMD nécessitent une prise en charge spécialisée.



# Myélémie et érythroblastémie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La myélémie et l'érythroblastémie sont définies respectivement par la présence de granuleux immatures et d'érythroblastes dans le sang périphérique.
- Une érythromyélocytémie correspond à l'association de ces 2 anomalies.



#### EXPLORATION

- Si myélémie > 1-2 % chez l'adulte
- Si érythroblastes :
  - > 1 % chez l'adulte
  - > 5 % la première semaine de vie

### ➔ Variations physiologiques

- Cas général : une myélémie inférieure à 2 % et transitoire n'est pas pathologique (notamment en cas de grossesse).
- Nouveau-né : la présence de 5 % d'érythroblastes la première semaine de vie est classique ; la quantité peut même être plus importante chez le prématuré. Au-delà, la présence d'érythroblastes circulants est toujours pathologique.

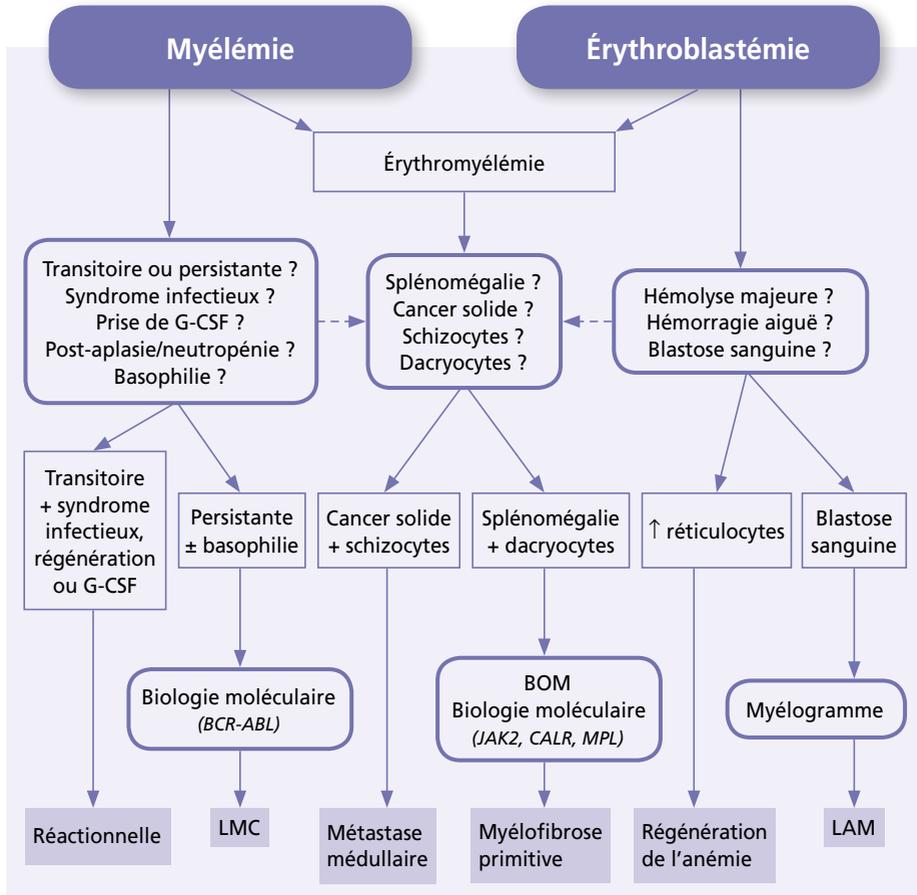
## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses myélémies ne sont pas rares (surtout pour les laboratoires travaillant avec des services d'hématologie clinique), en revanche, il n'existe pas de fausse érythroblastémie.

Causes	Conduite à tenir
PNN hyposegmentés	• Frottis sanguin à discuter en fonction de la fiabilité de l'automate, du contexte clinique et du taux de myélémie

## ➔ Algorithme décisionnel



## Myélémies et érythroblastémies réactionnelles

- Toutes les situations à l'origine d'une hyperstimulation de la moelle osseuse peuvent être responsables du passage de précurseurs myéloïdes dans le sang périphérique.



- De plus, toutes les causes de myélémie peuvent être accompagnées d'une discrète érythroblastémie et toutes les causes d'érythroblastémie peuvent être accompagnées d'une discrète myélémie (phénomène d'entraînement).

### Myélémies et érythroblastémies néoplasiques

- L'hémopathie la plus fréquemment associée à une myélémie est la LMC.
- Toutes les causes de myélofibroses peuvent être associées à une érythromyélie. Les myélofibroses secondaires peuvent être liées à une hémopathie maligne (notamment, LAM mégacaryoblastique, évolution d'une PV/TE, leucémie à tricholeucocytes, lymphomes agressifs et certaines LAL), à une maladie granulomateuse (ex. : tuberculose miliaire) ou d'origine immune.
- Les cancers solides avec métastases médullaires sont parfois associés à une érythromyélie. Chez l'adulte > 40 ans, la majorité des cas sont associés à 5 cancers (sein, prostate, poumon, rein, thyroïde). Chez l'enfant et le jeune adulte, la majorité des cas sont associés à 3 cancers (neuroblastome, sarcome d'Ewing et rhabdomyosarcome).

### ➔ Aide à l'interprétation

#### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à la myélémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de symptomatologie spécifique le plus souvent</li> <li>• Les LMC associées à une myélémie très importante peuvent être responsables d'un syndrome de leucostase (possible en cas de LMC avec GB &gt; 400 G/L)</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause néoplasique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG associée à une hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie ± hépatomégalie) → LMC ? MFP ?</li> <li>• AEG + douleurs osseuses → métastase de cancer solide ?</li> </ul>

#### Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la myélémie ou érythroblastémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concernant l'érythroblastémie, un taux très important est possible dans les contextes réactionnels et les hémopathies malignes (dépassant parfois 200 %)</li> <li>• Concernant la myélémie, une hyperleucocytose &gt; 100 G/L, constituée majoritairement de neutrophiles matures et de précurseurs granuleux, oriente fortement vers une leucémie myéloïde chronique. Les myélémies réactionnelles ou liées à d'autres hémopathies sont en général modérées</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une basophilie oriente vers une LMC ou une MFP avec score DIPSS élevé</li> <li>• La présence d'une thrombocytose et/ou neutrophilie oriente vers une LMC ou un stade précoce de MFP</li> <li>• La présence d'une ou plusieurs cytopénies oriente vers une leucémie aiguë ou un SMP en phase d'accélération</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Présence d'érythroblastes chez un patient non connu.
- Alarme « granuleux immatures » > seuil de l'automate.

#### Principales anomalies à rechercher

- Confirmer un excès de basophiles :
  - certaines cellules pathologiques (notamment, les cellules lymphomateuses et les cellules des maladies de surcharge) sont identifiées comme des PNB par certains automates ;
  - les PNB étant des cellules rares, un décompte de 100 cellules n'est pas suffisant, et il est conseillé d'en compter au moins 400 pour avoir une estimation fiable.
- Dacryocytes et schizocytes :
  - la présence de dacryocytes oriente vers une myélofibrose. Elle est corrélée au degré de myélofibrose ; ils sont isolés dans les formes débutantes et associés à une aniso-poïkilocytose marquée dans les formes avancées. Une myélofibrose associée à une myélémie est compatible avec une myélofibrose primitive ou secondaire à une autre hémopathie ;
  - dans un contexte de cancer solide, la présence d'une érythromyélie associée à des schizocytes (et plus rarement des dacryocytes) oriente vers des métastases médullaires de ce cancer ;
  - dans un contexte d'hémolyse intravasculaire, la présence de schizocytes oriente vers une MAT (seuil biologique à 0,5 % et seuil clinique à 1 %).
- Cellules anormales :
  - la présence de blastes est à interpréter en fonction de l'intensité de la myélémie. Une faible quantité de blastes associée à une myélémie équilibrée peut se voir aussi bien dans une infection bactérienne sévère que dans une LMC ou une myélofibrose « variant hyperleucocytaire ». Une blastose sanguine plus importante que ce qui est prévu pour le degré de myélémie doit faire suspecter une accélération de LMC ou de myélofibrose primitive ou une leucémie aiguë. Une blastose sanguine > 20 % objective une leucémie aiguë ;
  - la présence de micro-mégacaryocytes oriente vers une myélofibrose primitive ou une LAM mégacaryoblastique ;
  - en cas d'hémolyse intravasculaire, la présence de monocytes et/ou de PNN phagocytant des hématies est très spécifique des hémolyses d'origines immunes.

### ➔ Myélogramme

#### Prescription rapide

- Le myélogramme est inutile à visée diagnostique.



- Un myélogramme et/ou une BOM seront prescrits dans le bilan d'extension de certains syndromes myéloprolifératifs.

## Principaux aspects cytologiques

- Les myélémies réactionnelles peuvent être associées à une moelle de richesse augmentée avec une hyperplasie de la lignée granuleuse sans hiatus de maturation. Des anomalies morphologiques au niveau des granuleux les plus matures sont possibles en cas d'infection bactérienne. Une moelle de richesse augmentée avec hyperplasie de la lignée granuleuse est également une caractéristique de la LMC et de la myélofibrose au stade préfibrotique.
- Dans les cancers solides métastasés, on observe des cellules extra-hématopoïétiques disposées en amas ou en placard. La présence de noyaux nus est fréquente.
- Dans la majorité des anémies hémolytiques, on observe une moelle de richesse normale ou augmentée avec une hyperplasie de la lignée érythroblastique et pouvant être associée à des signes de dysérythropoïèse non spécifique.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les causes réactionnelles ne nécessitent aucune prise en charge.
- La LMC et la myélofibrose primitive nécessitent une prise en charge spécialisée.
- Les variantes très hyperleucocytaires de LMC peuvent être responsables d'un syndrome de leucostase et nécessitent une prise en charge immédiate. C'est une complication rare de la LMC survenant essentiellement lorsqu'il y a une hyperleucocytose > 400 G/L.

**REMARQUE** : se référer à la page 252 pour le diagnostic et la prise en charge d'un syndrome de leucostase.





# Bicytopénie et pancytopénie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- Une bicytopénie correspond à l'association de 2 cytopénies (parmi anémie, thrombopénie et neutropénie).
- Une pancytopénie correspond à l'association de ces 3 cytopénies.
- Ces anomalies peuvent être arégénératives ou régénératives en fonction du nombre de réticulocytes (seuil à adapter au degré de l'anémie).



### EXPLORATION

- Dans tous les cas

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 3 % pour l'hémoglobine, 5,1 % pour les plaquettes et 13,6 % pour les neutrophiles.

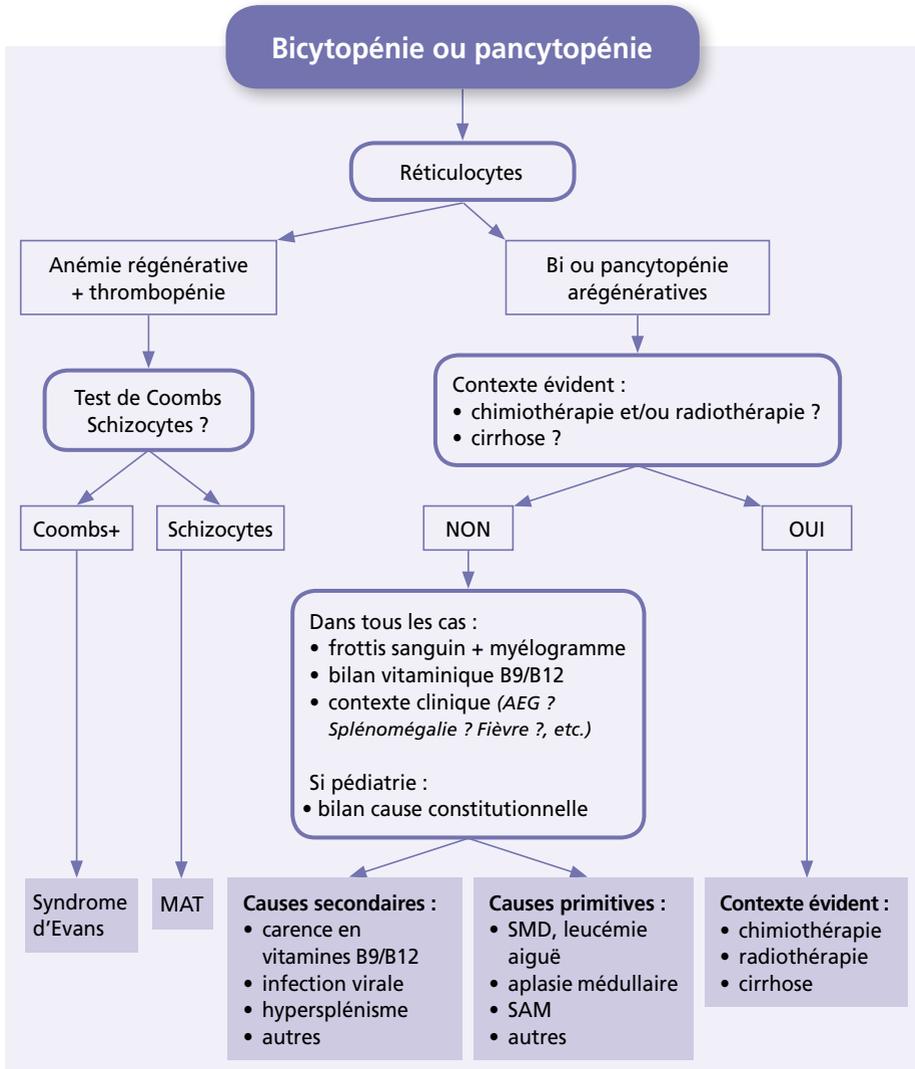
## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses bicytopénies et pancytopénies sont assez fréquentes et souvent liées à des problèmes pré-analytiques.

Causes	Conduite à tenir
Prélèvement coagulé (ex. : prélèvement difficile)	• Faire un nouveau prélèvement
Prélèvement dilué (ex. : patient perfusé)	• Faire un nouveau prélèvement

## ➔ Algorithme décisionnel



### Bi et pancytopénies régénératives

- Majoritairement associées au syndrome d'Evans et aux MAT. Le diagnostic différentiel ne pose généralement pas de difficulté.
- La présence d'une anémie microcytaire associée à une autre cytopénie devra faire rechercher une étiologie pour chacune des cytopénies (généralement, carence martiale ou thalassémie + autre cause).



### Bi et pancytopenies arégénératives

- Généralités : en dehors des contextes de chimiothérapies et de radiothérapies, les pancytopenies arégénératives sont des anomalies qui sont rares.
- Hémopathies malignes (> 50 % des cas) :
  - les leucémies aiguës sont les causes les plus fréquentes (LAM chez l'adulte et LAL chez l'enfant) ;
  - chez l'adulte, on retrouve également les SMD, la leucémie à tricholeucocytes, les hémopathies malignes avec splénomégalie importante (ex. : LYM splénique) et les hémopathies malignes avec cytopénies auto-immunes (ex. : LLC).
- Aplasies médullaires (5 à 30 % des cas) :
  - elles sont idiopathiques dans la majorité des cas ;
  - l'aplasie médullaire constitutionnelle la plus fréquente est la maladie de Fanconi qui associe classiquement petite taille + taches « café au lait » + hypoplasie du pouce ;
  - la présence d'un clone HPN est rapportée dans 30 % des formes acquises.
- Infections (assez fréquentes) :
  - les infections virales à EBV et CMV sont fréquemment rapportées en pédiatrie. Les primo-infections à parvovirus B19 conduisent à une pancytopenie dans 10 % des cas. Une pancytopenie apparaissant 2 à 3 mois après une hépatite virale est décrite dans 2 à 5 % des cas. Les patients VIH au stade sida pourront également présenter une pancytopenie qui sera multifactorielle et dont l'intensité sera variable d'un patient à l'autre ;
  - dans certains pays, la leishmaniose viscérale peut représenter 2-3 % des causes de pancytopenies (notamment, l'Inde, le Bangladesh, le Brésil, le Népal et le Soudan).
- Causes rares :
  - les splénomégalies importantes (quelle que soit la cause) et les patients cirrhotiques ont souvent une pancytopenie modérée ;
  - certaines maladies auto-immunes, notamment le lupus disséminé, peuvent présenter une pancytopenie. Les cytopénies sont principalement d'origine immune mais peuvent également être liées à une myélofibrose ou un SAM associé ;
  - les carences vitaminiques sont rares dans les pays riches mais elles peuvent représenter jusqu'à 50 % des pancytopenies dans certains pays très pauvres (ex. : Inde) ;
  - la dénutrition sévère chronique (ex. : anorexie mentale) peut parfois aboutir à une transformation gélatineuse de la moelle qui se manifestera dans de rares cas par une pancytopenie modérée ;
  - les myélofibroses, primitives ou secondaires, peuvent être responsables d'une pancytopenie dans les formes avancées.

### ➔ Aide à l'interprétation

#### Apport de l'examen clinique

##### Signes liés aux cytopénies

- Symptômes classiques de l'anémie, la thrombopénie et/ou la neutropénie
- L'association de plusieurs cytopénies peut accentuer leurs manifestations cliniques (ex. : une anémie augmente le potentiel hémorragique d'une thrombopénie)



<b>Orientation vers un SAM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancytopenie d'apparition brutale + fièvre et AEG</li> <li>• Aggravation brutale des cytopénies et/ou de l'état général dans un contexte connu comme pouvant se compliquer d'un SAM (EBV, CMV, maladie de Hodgkin, DLBCL, etc.)</li> </ul>
<b>Orientation vers une hémopathie maligne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG ± hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie et/ou adénopathies) → leucémie aiguë ? LMC ? MFP ? Lymphome ?</li> <li>• AEG + douleurs osseuses → LAL ?</li> <li>• CIVD → leucémie aiguë (notamment LAP) ?</li> </ul>
<b>Orientation vers une aplasie médullaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfant avec retard de croissance staturopondérale + syndrome dysmorphique → AM constitutionnelle ?</li> <li>• Thromboses veineuses classiques ou avec une localisation atypique (ex. : syndrome de Budd-Chiari) → HPN ?</li> </ul>
<b>Orientation vers une autre cause</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestations digestives (diarrhée, glossite, dyspepsie) ± neurologiques (paresthésies, ataxie, signe de Babinski, troubles du comportement) → carence en vitamines B9/B12 ?</li> <li>• Fièvre ± signes d'appel ou retour d'une zone d'endémie de « leishmaniose viscérale » → infection ?</li> <li>• Hépatomégalie avec foie dur à la palpation ± signes d'IHC et/ou signes d'HTP → cirrhose ?</li> <li>• Douleurs articulaires ± atteinte cutanée (rougeurs en « ailes de papillon » ou plaques rouges arrondies au niveau du visage) ± autres → lupus disséminé ?</li> <li>• Perte de poids significative → TGMO ?</li> </ul>

## Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la blastose sanguine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une blastose sanguine &gt; 20 % signe une leucémie aiguë. En revanche, un taux &lt; 20 % n'élimine pas ce diagnostic</li> <li>• Les blastes sont peu nombreux et s'intègrent toujours dans une myélémie « équilibrée » dans les contextes réactionnels</li> <li>• La présence de blastes isolés ou en trop grande quantité comparée à la myélémie est toujours suspecte et doit faire rechercher une hémopathie maligne</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'association blastose sanguine + 1 ou plusieurs cytopénies oriente vers une leucémie aiguë ou un SMD avec excès de blastes</li> <li>• L'association blastose sanguine + myélémie ou érythromyélie oriente vers une LMC, une myélofibrose primitive ou un cancer solide avec métastases médullaires</li> </ul>



## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Bicytopénie ou pancytopénie chez un patient non connu.

#### Principales anomalies à rechercher (si aréogénératif)

##### ■ Dysmyélopoïèse :

- la dysgranulopoïèse a une bonne valeur d'orientation. Un excès de PNN de taille augmentée et au noyau hypersegmenté (> 5 lobes) oriente vers une carence en vitamines B9/B12. Un excès de PNN hypossegmentés (1 ou 2 lobes) et/ou dégranulés oriente vers un syndrome myélodysplasique ;
- devant une bicytopénie ou une pancytopénie aréogénérative, l'évaluation des anomalies des globules rouges et des plaquettes est peu utile car en général non spécifique. Néanmoins, la présence d'un excès d'elliptocytes (> 20 %) oriente vers un SMD avec del(20q) ;
- dans les carences en vitamines B9/B12, la poïkilocytose est corrélée à l'intensité du déficit ; dans les formes sévères, on pourra observer des hématies fragmentées et quelques érythroblastes circulants ;
- dans le cas particulier de la cirrhose éthylique, on pourra observer des acanthocytes et des cellules cibles (en cas de forte cholestase associée), des hématies ponctuées et des corps de Pappenheimer (en cas d'anémie sidéroblastique associée) et/ou un excès de stomatocytes.

##### ■ Cellules anormales :

- la recherche de blastes est systématique en cas de pancytopénie. La présence d'une blastose sanguine < 20 % est compatible avec une leucémie aiguë ou un SMD avec excès de blastes. Une blastose sanguine > 20 % signe une leucémie aiguë. Enfin, l'absence de blaste sur le frottis sanguin n'élimine pas le diagnostic. Théoriquement, tous les types de leucémies aiguës peuvent se présenter avec une pancytopénie au diagnostic. En pratique, elle est plus fréquente avec la leucémie aiguë promyélocytaire. La présence de blastes impose donc de rechercher des arguments pour une leucémie aiguë promyélocytaire (corps d'Auer en fagots et aspect bilobé du noyau) ;
- concernant les syndromes lymphoprolifératifs, une pancytopénie est surtout retrouvée dans les formes associées à une splénomégalie franche (leucémie à tricholeucocytes, LZM splénique et SRPL). Les lymphocytes atypiques doivent être recherchés de préférence dans les zones plus condensées du frottis car les villosités y sont plus facilement identifiables ;
- la présence de micro-mégacaryocytes oriente vers une myélofibrose primitive.

##### ■ Dacryocytes :

- la présence de dacryocytes oriente vers une myélofibrose. Elle est corrélée au degré de myélofibrose ; ils sont isolés dans les formes débutantes et associés à une aniso-poïkilocytose marquée dans les formes avancées ;
- une myélofibrose associée à une pancytopénie est compatible avec une myélofibrose primitive ou secondaire à une leucémie aiguë (notamment LAL et LAM mégacaryoblastique).

## Principales anomalies à rechercher (si arégénératif)

### ■ Schizocytes :

- leur présence doit faire suspecter une MAT ; en effet, celle-ci peut se présenter avec une thrombopénie associée à une anémie hémolytique d'emblée ;
- le nombre de schizocytes est significatif biologiquement au-dessus de 0,5 % et cliniquement au-dessus de 1 %.

### ■ Sphérocytes :

- leur présence peut orienter vers un syndrome d'Evans, qui correspond à l'association de 2 cytopénies d'origine immune ;
- la présence de monocytes et/ou de PNN phagocytant d'autres cellules sanguines (hématies, PNN ou plaquettes) est très rare mais très spécifique des cytopénies d'origine immune.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (ex. : AEG, splénomégalie, adénopathies, etc.).
- Présence de cellules anormales et/ou dysplasie myéloïde compatible avec un syndrome myélodysplasique sur le frottis sanguin.
- Pancytopénie arégénérative sur un premier bilan et non associée à une cirrhose.

## Principales anomalies à rechercher

### ■ Évaluation de la richesse :

- un frottis de richesse diminuée est classique dans l'aplasie médullaire et la transformation gélatineuse de la moelle. Plus rarement, un SMD ou une leucémie aiguë peuvent être associés à un frottis médullaire de richesse diminuée ;
- un frottis de richesse augmentée est compatible avec une carence en vitamines B9/B12, un SMD et une leucémie aiguë. La richesse peut être très importante dans la leucémie aiguë et les syndromes myélodysplasiques ;
- un frottis de richesse normale pour l'âge est possible dans les SMD, les carences en vitamines B9/B12, les leucémies aiguës, le SAM et également certains cas d'aplasies médullaires à moelle hétérogène. Pour ce dernier, la moelle paraîtra de richesse normale mais sera associée à une absence de mégacaryocytes.

### ■ Dysmyélopoïèse :

- dans les carences en vitamines B9/B12, on observe une moelle de richesse augmentée avec hyperplasie de la lignée érythroblastique associée à une dysérythropoïèse (asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, corps de Jolly, irrégularités nucléaires, multinucléarité, excès de mitoses), une dysgranulopoïèse (métamyélocytes géants avec noyau « rubané », PNN de taille augmentée et avec un noyau hypersegmenté) et une dysmégacaryopoïèse (noyau hyperlobé). Dans les formes modérées, l'asynchronisme de maturation n'est visible que dans les érythroblastes les plus matures. Il n'existe pas de dystrophie spécifique des syndromes myélodysplasiques ;



- les signes de dysplasie ayant le plus fort pouvoir diagnostique sont la présence de sidéroblastes en couronne, la dysgranulopoïèse associée à la del17p (PNN hyposégmentés avec une chromatine hypercondensée et un cytoplasme dégranulé et vacuolé) et la présence de micro-mégacaryocytes ;
  - les patients VIH peuvent présenter des signes de dysmyélopoïèse, d'origine multifactorielle, pouvant mimer un syndrome myélodysplasique.
- Cellules anormales :
- une blastose médullaire > 20 % signe une leucémie aiguë. Une blastose médullaire comprise entre 5 et 19 % est compatible avec un SMD avec excès de blastes ;
  - la présence de lymphocytes atypiques et/ou d'un excès de lymphocytes (> 15-20 %) oriente vers la localisation médullaire d'un lymphome. L'envahissement médullaire est constant dans la leucémie à tricholeucocytes et concerne 86 à 100 % des lymphomes de la zone marginale splénique ;
  - la présence d'images d'hémophagocytoses ( $\geq 2$  lignées parmi plaquettes, érythroblastes et précurseurs granuleux) associées à un excès d'histiocytes/macrophages est un argument en faveur d'un SAM.
- Coloration rosée extracellulaire :
- la présence de dépôts extracellulaires d'une substance gélatineuse amorphe rosée associée à un frottis pauvre oriente vers une transformation gélatineuse de la moelle. Il faut néanmoins être prudent avec ce diagnostic car de telles images sont parfois associées à d'autres pathologies (ex. : VIH) sans TGMO associée ;
  - un frottis médullaire présentant des zones remplies de cellules lytiques sur un fond extracellulaire rosé plus ou moins granulaire peut faire suspecter une nécrose médullaire étendue.

## ➔ Dépister une cirrhose

### Prescription rapide

- Alcoolisme chronique (50 à 75 % des cas).
- Infection chronique par le VHB ou le VHC (20 à 30 % des cas).
- Autres causes plus rares (hémochromatose génétique, syndrome métabolique, hépatite auto-immune, etc.).

### Diagnostic d'une cirrhose

- Présentation clinicobiologique :
  - à l'examen clinique, on peut observer une hépatomégalie avec présence d'un foie dur à la palpation, des signes d'insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs, ictère conjonctival ou cutané, fœtor hépatique, etc.) et/ou des signes d'hypertension portale (splénomégalie, ascite et circulation veineuse collatérale) ;
  - au stade initial de la maladie, le bilan hépatique peut être normal. À un stade plus avancé, on peut observer une élévation des transaminases, une cholestase biologique avec ou sans augmentation de la bilirubine totale, une diminution du TP (associée à une diminution du FV et des facteurs vitamine K-dépendants), une diminution de l'albumine et un bloc  $\beta$ - $\gamma$  à l'électrophorèse des protéines sériques. Une hyperferritinémie parfois très importante est possible, même en l'absence d'hémochromatose génétique associée.

### ■ Examens complémentaires :

- échographie abdominale : mise en évidence d'un foie bosselé et dysmorphique pouvant être associé à des signes d'hypertension portale (splénomégalie, etc.) ;
- fibroscopie œsogastroduodénale : l'objectivation de varices œsophagiennes dans un contexte de suspicion d'hépatopathie est un argument fort pour une cirrhose ;
- autres examens : dans la majorité des cas, les signes cliniques, les anomalies biologiques et l'imagerie permettent de poser le diagnostic de cirrhose. S'il existe un doute, on pourra effectuer un test de confirmation non invasif (ex. : FibroScan®) ou une ponction-biopsie hépatique.

### ■ Évaluer la gravité de la cirrhose (score de Child-Pugh).

Paramètres	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Grades 1 et 2	Grades 3 et 4
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/L)	< 35	Entre 35 et 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	Entre 28 et 35	< 28
TP (%)	> 50	Entre 40 et 50	< 40
Interprétation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la plupart des patients sont au stade A (entre 5 et 6 points)</li> <li>• les stades B (entre 7 et 9 points) et C (entre 10 et 15 points) correspondent à une cirrhose décompensée</li> </ul>			

## Impact sur l'hémogramme

### ■ Fréquence des cytopénies :

- la thrombopénie est la cytopénie la plus fréquente, elle est présente chez la majorité des patients dès le diagnostic ;
- la neutropénie et l'anémie sont plus rares au diagnostic mais retrouvées chez 50 % des patients au cours de l'évolution d'une cirrhose compensée ;
- une pancytopenie modérée est fréquemment mise en évidence ; les réticulocytes sont normaux ou légèrement augmentés (liés à la destruction intrasplénique des hématies). La pancytopenie du cirrhotique ne doit pas être confondue avec l'aplasie médullaire post-hépatite virale aiguë qui peut être très sévère mais reste exceptionnelle. Dans ce cas, on observe une réticulocytopenie et une hypoplasie globale des différentes lignées au myélogramme. Elle sera suspectée en cas d'apparition brutale d'une pancytopenie avec élévation des ALAT > 5N dans les 6 mois précédents et mise en évidence d'un virus hépatotrope (VHB et VHC étant les plus souvent mis en cause).

### ■ Principales causes d'anémies :

- au long cours, l'anémie est souvent multifactorielle ; elle pourra être microcytaire, normocytaire ou macrocytaire selon le mécanisme prédominant ;
- des saignements gastro-intestinaux modérés et récurrents (ex. : gastrite) peuvent être à l'origine d'une carence martiale d'installation progressive. Lorsque la cirrhose est associée à une consommation quotidienne d'alcool, le risque de carence martiale est diminué de 40 % ; en revanche, le risque de carence en vitamines B9 et B12 augmente ;



- les cirrhoses alcooliques sévères sont parfois responsables d'une anémie sidéroblastique qui sera le plus souvent résolutive quelques semaines après arrêt de l'imprégnation alcoolique ;
  - l'hypersplénisme associé à la cirrhose entraîne une destruction intrasplénique des hématies responsable d'une discrète hémolyse ;
  - la cirrhose est parfois associée à une anémie aiguë. La cause la plus fréquente est un syndrome hémorragique sévère, associé à une rupture de varice œsophagienne dans 70 % des cas ;
  - la présence une anémie hémolytique associée à plus de 5 % d'acanthocytes est une complication rare mais sévère que l'on retrouve essentiellement chez les patients ayant une cirrhose décompensée (stade C). En cas de cirrhose alcoolique, cette hémolyse peut s'associer à une hypertriglycéridémie pour donner le syndrome de Zieve. Au niveau du frottis sanguin, on peut observer une quantité plus ou moins importante de cellules cibles et de stomatocytes. Les acanthocytes sont en général peu nombreux ; la présence de plus de 5 % d'acanthocytes associée à une hémolyse doit faire suspecter une aggravation de la cirrhose.
- Principales causes de thrombopénies :
    - la première cause de thrombopénie est l'hypersplénisme, elle est très fréquente mais le plus souvent modérée ;
    - une thrombopénie < 30-40 G/L doit faire rechercher une cause associée, notamment carence en folates en cas de cirrhose alcoolique et CIVD en cas de cirrhose décompensée (stades B et C). La CIVD est très rare en cas de cirrhose compensée : en effet, les différentes anomalies associées à ce syndrome peuvent être expliquées par d'autres anomalies de la cirrhose ;
    - la diminution du taux de TPO a un impact modeste sur le taux de plaquettes.
  - Principales causes de neutropénies :
    - la neutropénie est principalement liée à l'hypersplénisme ;
    - elle peut être plus importante en cas d'hépatite virale et masquée par une infection bactérienne (ex. : infection du liquide d'ascite) ou l'évolution vers un hépatocarcinome.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- Les règles s'appliquant aux cytopénies isolées s'appliquent lorsque plusieurs cytopénies sont associées.

Cytopénies	Alternatives
Anémie (hypoxie tissulaire)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusion de concentrés érythrocytaires</li> <li>• Agents stimulants l'érythropoïèse</li> <li>• Arrêt de l'exposition au toxique ou au médicament</li> <li>• Autres (supplémentation, corticothérapie, etc.)</li> </ul>
Thrombopénie (risque hémorragique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusion de concentrés plaquettaires</li> <li>• Arrêt de l'exposition au toxique ou au médicament</li> <li>• Autres (corticothérapie, TPO, etc.)</li> </ul>
Neutropénie (risque infectieux)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement anti-infectieux</li> <li>• Administration de G-CSF</li> <li>• Arrêt de l'exposition au toxique ou au médicament</li> </ul>

- Les leucémies aiguës, les SMD et l'aplasie médullaire nécessitent une prise en charge spécialisée.
- Les deux plus grandes urgences sont les leucémies aiguës et le syndrome d'activation macrophagique.

## ➔ Gestion des cas particuliers

### Anémie et risque hémorragique

- Les patients ayant un hématokrite  $\leq 25\%$  ont 5 fois plus de risque d'avoir un saignement de grade  $\geq 3$  et 1,2 fois plus de risque d'avoir un saignement de grade  $\geq 2$ , comparés aux patients avec un hématokrite  $\geq 29\%$ .
- Une étude réalisée chez des patients atteints de LAM a montré que chaque augmentation de 1 g/dL d'hémoglobine était associée à une diminution de 22 % du risque de saignements.
- L'évaluation du risque hémorragique en cas de thrombopénie doit donc tenir compte de l'hématocrite. Il est recommandé de maintenir un Ht  $\geq 29\%$  chez les personnes ayant un taux de plaquettes  $< 50$  G/L.

### Syndrome d'activation macrophagique

- Formes primitives : la greffe de CSH est le seul traitement curatif.
- Formes secondaires : prise en charge multidisciplinaire avec l'équipe de réanimation. L'étoposide est le médicament recommandé en première intention en raison de son action rapide (efficace en 1 à 2 jours) et de l'absence d'effets indésirables dans les premiers jours. Cela donne le temps de trouver la cause du SAM et d'instaurer un traitement étiologique dès que possible.

### Transformations gélatineuses de la moelle

- En cas d'anorexie mentale, la TGMO est réversible avec la réalimentation.
- Dans les pathologies associées à une cachexie, le traitement est essentiellement étiologique.



# Blastose sanguine

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- La blastose sanguine est définie par la présence de blastes dans le sang périphérique.



#### EXPLORATION

- Dans tous les cas

### ➔ Variations physiologiques

- Nouveau-né : on observe parfois quelques cellules souches sur le frottis sanguin.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

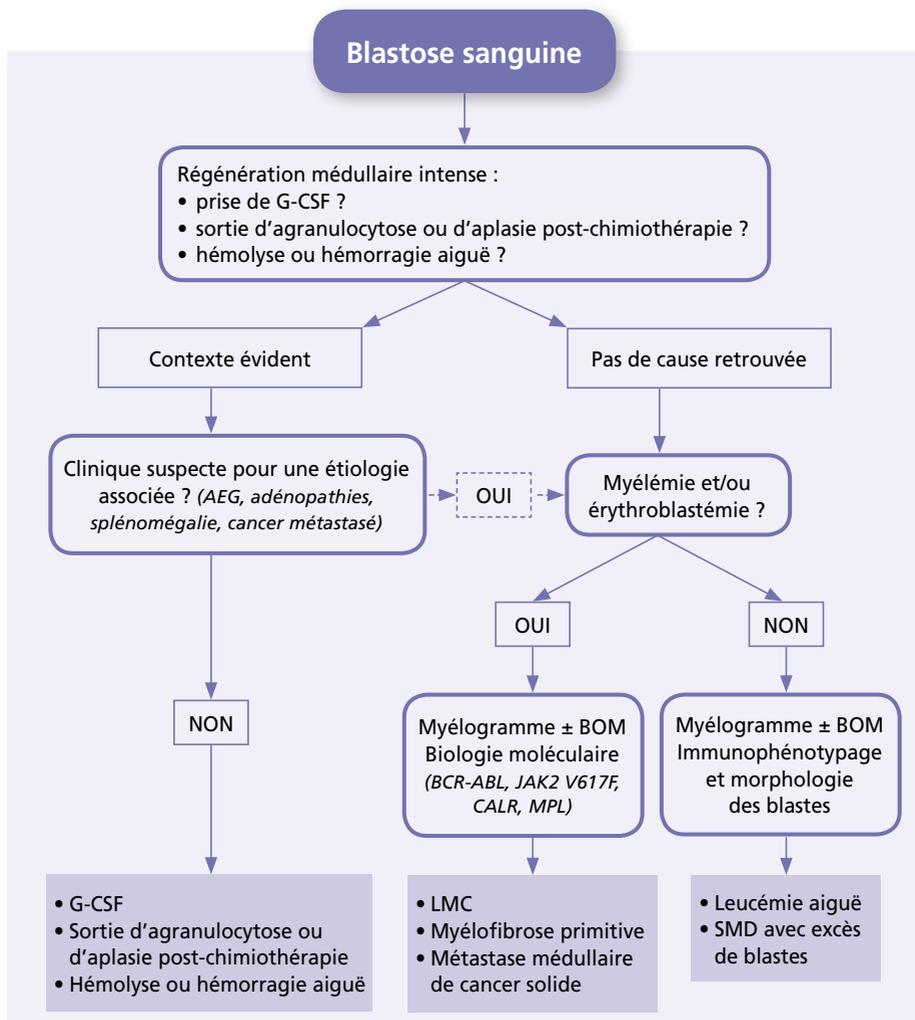
### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Il n'existe pas de fausse « blastose sanguine ». Au frottis sanguin, certaines cellules peuvent néanmoins être confondues avec des blastes (ex. : certaines cellules lymphomateuses ou monocytes très dystrophiques).
- Une très faible quantité de cellules anormales n'est parfois pas détectée par les automates d'hématologie cellulaire.

### ➔ Algorithme décisionnel

Voir l'algorithme page suivante.

- En dehors des contextes de régénération médullaire intense, la présence de blastes est toujours pathologique et doit être considérée comme une urgence.
- Le pourcentage de blastes dans le sang a une valeur d'orientation en cas de suspicion d'hémopathie maligne.



Blastose sanguine	2-4 %	5-9 %	10-19 %	≥ 20 %
LA	Tout est possible !			
SMD	Autres SMD	SMD-EB1	SMD-EB2	/
LMCC	Type 1	Type 2		/
LMC	Phase d'état		Accélérée	/
MFP	Formes avancées			/



### ➔ Aide à l'interprétation

#### Apport de l'examen clinique

<b>Signes liés à la blastose sanguine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de symptomatologie spécifique le plus souvent</li> <li>• Les leucémies aiguës associées à une blastose sanguine importante peuvent être responsables d'un syndrome de leucostase (fréquent en cas de LAM à composante monocytaire avec GB &gt; 100 G/L)</li> </ul>
<b>Orientation vers une cause néoplasique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG ± hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie et/ou adénopathies) → leucémie aiguë ? LMC ? MFP ?</li> <li>• Manifestations auto-immunes (notamment vascularite et polychondrite atrophiante) → SMD ?</li> <li>• AEG + douleurs osseuses → métastase de cancer solide ? LAL ?</li> <li>• CIVD → leucémie aiguë (notamment LAP) ?</li> </ul>

#### Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de la blastose sanguine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une blastose sanguine &gt; 20 % signe une leucémie aiguë. En revanche, un taux &lt; 20 % n'élimine pas ce diagnostic</li> <li>• Les blastes sont peu nombreux et s'intègrent toujours dans une myélémie « équilibrée » dans les contextes réactionnels</li> <li>• La présence de blastes isolés ou en trop grande quantité comparée à la myélémie est toujours suspecte et doit faire rechercher une hémopathie maligne</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'association blastose sanguine + 1 ou plusieurs cytopénies oriente vers une leucémie aiguë ou un SMD avec excès de blastes</li> <li>• L'association blastose sanguine + myélémie ou érythromyélocémie oriente vers une LMC, une myélofibrose primitive ou un cancer solide avec métastases médullaires</li> </ul>

## PREScription DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- Blastose sanguine chez un patient non connu.

- Blastose sanguine chez un patient connu (hors contexte évident de régénération médullaire avec myélémie équilibrée).

## Principales anomalies à rechercher

- Ne pas confondre les blastes avec d'autres cellules :
  - la distinction entre blastes et autres cellules est généralement évidente. Parfois, la morphologie des cellules est ambiguë, et les blastes ne doivent pas être confondus avec les lymphocytes « physiologiques » du nourrisson, des LHB, des cellules lymphomateuses ou des promyélocytes ;
  - chez les nourrissons, les lymphocytes « physiologiques » ont parfois une morphologie très proche de celle des lymphoblastes. C'est l'ensemble du contexte clinicobiologique qui permettra de trancher sur l'origine des cellules (la majorité des LAL de l'enfant sont des maladies « bruyantes », et il est exceptionnel de les dépister sur la présence de quelques blastes isolés) ;
  - les blastes ont une répartition généralement monomorphe qui les différencie des LHB retrouvés dans un syndrome mononucléosique ;
  - les blastes ont une chromatine généralement fine à intermédiaire qui les différencie des prolymphocytes de certains SLP. Concernant le DLBCL et le LCM, la distinction avec des blastes est parfois très difficile et c'est l'immunophénotypage qui permettra de trancher ;
  - la distinction entre promyélocytes et myéloblastes est parfois difficile dans les SMD. La présence ou l'absence de zone de Golgi est le critère le plus utile.

### Distinction entre myéloblastes et promonocytes (adapté de l'IWGM-MDS, 2008<sup>37</sup>)

<b>Blastes agranulaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haut rapport nucléocytoplasmique</li> <li>• Forme du noyau variable</li> <li>• Chromatine fine et nucléole clairement visible le plus souvent</li> <li>• Cytoplasme variablement basophile</li> <li>• Absence de zone du Golgi</li> <li>• Absence de granulation azurophile</li> </ul>
<b>Blastes granulaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractéristiques des blastes agranulaires</li> <li>MAIS</li> <li>• Présence de granulations azurophiles (quel que soit leur nombre)</li> </ul>
<b>Promyélocytes normaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noyau central ou excentré</li> <li>• Chromatine fine ou intermédiaire et nucléole clairement visible le plus souvent</li> <li>• Cytoplasme intensément basophile le plus souvent</li> <li>• Nombreuses granulations azurophiles uniformément dispersées</li> <li>• Présence d'une zone de Golgi clairement visible</li> </ul>
<b>Promyélocytes anormaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractéristiques des promyélocytes normaux</li> <li>MAIS</li> <li>• Basophilie irrégulière du cytoplasme</li> <li>• Zone de Golgi peu développée</li> <li>• Hypogranularité ou distribution irrégulière des granules</li> </ul>



- Définir la nature des blastes :
  - la présence de granulations oriente vers une origine myéloïde ;
  - la présence d'un corps d'Auer ou d'une inclusion en coupelle dans le noyau confirme l'origine myéloïde et pathologique des blastes ;
  - la présence de corps d'Auer en fagots est évocatrice d'une t(15;17). Le noyau est souvent bilobé et le cytoplasme est hyper ou microgranulaire ;
  - la présence de grains « pseudo-Chediak » est évocatrice d'une t(8;21). Les blastes présentent souvent un archoplasme périnucléaire (= zone de Golgi) ;
  - un repli du noyau associé à un cytoplasme abondant et basophile oriente vers une origine monocyttaire ;
  - certains blastes de LA peuvent contenir des inclusions non spécifiques.
- Indices apportés par le reste du frottis sanguin :
  - une myélémie significative devra faire suspecter une LMC ou une myélofibrose « variant hyperleucocytaire ». Dans ces pathologies, les blastes sont en faible quantité et s'intègrent dans une myélémie équilibrée. Une augmentation de la blastose sanguine doit faire suspecter une accélération de ces pathologies ;
  - une dysmyélopoïèse peut orienter vers une LA, un SMD ou une LMMC. Les signes de dysplasie sont intenses pour les LAM avec anomalies associées aux SMD. Le degré de dysplasie est variable pour les SMD et certains autres sous-types de LA. Une dysgranulopoïèse significative associée à une monocytose oriente vers une forme dysplasique de LMMC ;
  - la présence de dacryocytes oriente vers une myélofibrose. Une myélofibrose associée à une blastose sanguine est compatible avec une myélofibrose primitive ou secondaire à une LA (notamment LAL et LAM mégacaryoblastique).

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Blastose sanguine n'étant pas associée à un contexte évident.
- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (ex. : AEG, adénopathies, splénomégalie) ou des métastases médullaires de cancer solide.

### Principales anomalies à rechercher

- Quantification de la blastose médullaire :
  - une blastose médullaire > 20 % signe une leucémie aiguë ;
  - la découverte d'une t(15;17), t(8;21), inv16 ou t(16;16) permet le classement d'une hémopathie en leucémie aiguë même si la blastose sanguine est inférieure à 20 % ;
  - une blastose sanguine comprise entre 5 et 19 % est compatible avec un SMD ou une LMMC (selon la présence ou l'absence de monocytose sanguine) ;
  - la LMC en phase chronique n'est pas associée à un excès de blastes. Une blastose médullaire > 10 % est un critère d'accélération d'une LMC.

- Évaluation de la richesse :
  - une moelle de richesse augmentée pour l'âge associée à une hyperplasie de la lignée granuleuse est observée en cas de LMC, de prise de G-CSF ou en période de régénération d'une agranulocytose ;
  - une moelle de richesse normale ou augmentée pour l'âge associée à une hyperplasie de la lignée érythroblastique est observée en cas de SMD ou de régénération médullaire secondaire à un syndrome hémorragique ou une hémolyse ;
  - les LA sont le plus souvent associées à une moelle de richesse augmentée pour l'âge liée à l'envahissement médullaire par la population blastique ;
  - en cas de myélofibrose primitive ou de métastase médullaire de cancer solide, le frottis médullaire est souvent pauvre en raison de l'hémodilution ; 10 % des cas de leucémies aiguës et de SMD seront également associés à un frottis pauvre, lié ou non à une myélofibrose. Une BOM est alors indispensable.
- Dysmyélopoïèse :
  - il n'existe pas de dystrophie spécifique des SMD. Les signes de dysplasie ayant le plus fort pouvoir diagnostique sont la présence de sidéroblastes en couronne, la dysgranulopoïèse associée à la del17p (PNN hyposegmentés avec une chromatine hypercondensée et un cytoplasme dégranulé et vacuolé) et la présence de micro-mégacaryocytes ;
  - une dysérythropoïèse non spécifique est possible en cas de régénération médullaire intense de la lignée érythroïde (hémorragie ou hémolyse) ;
  - la prise de G-CSF est associée à une hypergranulation de la lignée granuleuse ;
  - la présence d'amas de micro-mégacaryocytes est compatible avec une LAM avec inversion ou translocation du chromosome 3.
- Cellules extra-hématopoïétiques :
  - dans un contexte de cancer solide, il est indispensable de rechercher des cellules extra-hématopoïétiques ;
  - elles sont souvent disposées en amas ou en placard et parfois associées à la présence de noyaux nus.

## ➔ Immunophénotypage des blastes

### Prescription rapide

- Blastose sanguine n'étant pas associée à un contexte évident.
- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (ex. : AEG, adénopathies, splénomégalie) ou des métastases médullaires de cancer solide.

#### Panels proposés par l'ELN en 2011<sup>38</sup>

Panel d'orientation rapide ou échantillon paucicellulaire	CD45, CD34, MPO, CD13, CD33, cCD3, TdT, CD2, CD7, cCD79a, CD19, CD22, CD10, slg
Panel complet	Ajouter HLA-DR, CD1a, CD4, CD5, CD8, CD3s, CD56, CD14, CD117, CD65, CD41 ou CD61, CD235a ou CD36



## Généralités

- L'immunophénotypage des cellules anormales permet essentiellement une analyse qualitative. La quantification est délicate car de nombreux facteurs peuvent entraîner une sous-estimation (degré d'hémodilution variable, absence des marqueurs d'immatunités classiques, etc.) ou une surestimation (lyse excessive des GR entraînant une perte d'érythroblastes, précurseurs granuleux dégranulés, etc.) de la population blastique.
- Sur le graphe CD45/SSC, les blastes pathologiques sont souvent localisés au niveau de la « région des Bermudes » (CD45 et SSC faible). Les blastes promyélocyaires ont un SSC plus important et peuvent se confondre avec le nuage des granuleux. Les blastes à différenciation monocytaire peuvent être collés au nuage des monocytes. Les blastes à différenciation érythroblastique sont parfois CD45- et sortent de la « région des Bermudes ».
- Le but de l'immunophénotypage est de confirmer la nature blastique des cellules anormales, d'identifier la lignée et d'étudier l'expression de marqueurs ayant un impact pronostique, thérapeutique ou pour le suivi de la maladie résiduelle.

## Éliminer les autres cellules

- Cellules de l'hématopoïèse normale.

Lignées	Marqueurs
Lignée granuleuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence des marqueurs d'immatunités CD34 et CD117</li> <li>• Présence des marqueurs de maturités CD11b et CD16</li> <li>• Classiquement, SSC plus important (sauf clone dégranulé)</li> </ul>
Lignée monocytaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence des marqueurs d'immatunités CD34 et CD117</li> <li>• Présence des marqueurs de maturités CD11b et CD14</li> </ul>
Lignée lymphoïde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence des marqueurs d'immatunités CD34 et TdT</li> <li>• Forte expression du CD45 et chaînes légères en surface</li> <li>• Utilisation de l'intensité du CD45 pour les lymphocytes matures</li> </ul>
Précurseurs érythroïdes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les érythroblastes sont CD45-</li> </ul>

- Basophiles : chez l'adulte sain, on trouve environ 0,5 % de basophiles dans le sang périphérique et 0,3 % dans la moelle osseuse. Cette quantité peut être augmentée dans certaines pathologies, notamment la LMC et la myélofibrose primitive. Les basophiles sont négatifs pour les marqueurs d'immatunité (CD34-, HLADR-, CD117-), négatifs pour le CD16 et pour le CD11b dans 50 % des cas et positifs pour le CD22, CD38, CD123 et CD203c.
- Hématogones : la quantité d'hématogones dans la moelle est importante chez le jeune enfant et dans certains contextes réactionnels. Ils sont classiquement identifiés en utilisant la combinaison CD45 + CD19 + CD38 + CD10.
- Plasmocytes : chez l'adulte sain, il n'y a pas de plasmocytes dans le sang et la plasmocytose médullaire est négligeable. Une quantité significative de plasmocytes sanguins et/ou médullaires est possible dans certains contextes réactionnels et en cas de myélome. Sur le graphe CD45/SSC, la localisation des plasmocytes est variable et peut parfois se situer dans la « région des Bermudes ». On utilisera CD38 + CD138 pour les identifier.

- Cellules lymphomateuses : une expression diminuée ou absente du CD45 a été décrite dans de rares cas de DLBCL. La distinction avec une LAL B se fera à l'aide de marqueurs d'immatunités (notamment CD34 et TdT), de l'expression des chaînes légères en surface (rare dans les LAL B et fréquente dans les DLBCL) et de l'expression du CD22 en surface (négatif ou faible dans les LAL B et souvent très positif dans les DLBCL).

## Caractérisation des blastes

- Marqueurs d'immatunités.

Type	CD34	CD117	TdT	CD99
LAL B	++	-	++	++
LAL T	+	-	+++	+++
LAM	+++	+++	-	++

❗ **REMARQUE** : le CD34 est constamment exprimé par les myéloblastes physiologiques et les myéloblastes retrouvés dans les hémopathies myéloïdes chroniques.

- Déterminer la lignée :

- l'analyse du graphe CD45/SSC peut orienter sur l'origine des blastes. Les blastes lymphoïdes sont souvent distribués longitudinalement le long de l'axe CD45 avec un faible SSC (comparable à celui des lymphocytes matures). À l'inverse, les blastes myéloïdes forment une population homogène le long de l'axe CD45 mais ont un SSC plus hétérogène. La contiguïté de la population blastique avec leur contrepartie mature est également un indice fiable pour l'assignement d'une lignée ;
- il est classiquement admis qu'il faut avoir au moins 2 marqueurs de lignée positifs associés à la négativité des marqueurs des autres lignées pour définir le type d'une leucémie aiguë. Plus l'intensité d'expression d'un Ag est proche de celle des cellules normales d'une lignée, plus la probabilité que les cellules anormales appartiennent à cette lignée est grande ;
- le marqueur le plus robuste pour la lignée lymphoïde B est le cCD79A associé aux cCD22 et/ou CD19. L'expression du CD10 est également un argument pour l'engagement dans cette lignée. On observe une expression aberrante du CD19 et du CD22 dans certaines LAM et du cCD79a dans certaines LAL T ;
- le marqueur le plus robuste pour la lignée lymphoïde T est le cCD3 associé aux CD2, CD5 et/ou CD7. L'expression du CD1a est également un argument pour l'engagement dans cette lignée. On observe une expression aberrante du CD2 ou du CD7 dans certaines LAM ;
- le marqueur le plus robuste pour la lignée myéloïde est la MPO associée au CD13, CD33 et/ou CD117. Le seuil de positivité de la MPO est de 3 % en cytochimie. En cytométrie en flux, un *cut-off* à 28 % en utilisant les lymphocytes résiduels comme contrôle négatif semble être le plus fiable (Guy *et al.*, 2013). On observe une expression aberrante du CD13 ou du CD33 dans certaines LAL. Certaines LAL B peuvent exprimer la MPO à faible intensité.

- Autres marqueurs d'intérêts :

- certains marqueurs « LAIP » ont un intérêt pour différencier les cellules immatures « normales » de celles qui sont « anormales » et pour le suivi de la MRD (ex. : surexpression du CD123 et du CD58 dans les LAL B) ;



- l'expression d'autres marqueurs conditionne l'utilisation de certains traitements. On peut citer par exemple le CD20 (rituximab), CD33 (gemtuzumab), CD52 (alemtuzumab) et CD22 (moxetumomab).

## Classification

- Classification des LAL B (adapté de l'EGIL, 1995<sup>39</sup>).

Type	cCD79a CD19 CD22	CD10	clgM	slg
B-I (pro-B)	+	-	-	-
B-II (commune)	+	+	-	-
B-III (pré-B)	+	+ ou -	+	-
B IV (mature)	+	+ ou -	+ ou -	+

- Classification des LAL T (adapté de l'EGIL, 1995<sup>39</sup>).

Type	cCD3 CD7	CD2, CD5, CD4 et/ou CD8	CD1a	sCD3
T-I (pro-T)	+	-	-	-
T-II (pré-T)	+	+	-	-
T-III (cortical T)	+	+ ou -	+	- ou +
T-IV (mature T)	+	+ ou -	-	+

- Classification des LAM.

Types	Marqueurs
LAM de différenciation minimale (FAB ≈ M0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression du CD45 faible, CD34+ et HLA-DR+</li> <li>• Négativité de la MPO et expression variable de certains Ag de différenciation myéloïde (notamment CD13, CD33 et CD117)</li> </ul>
LAM avec différenciation (FAB ≈ M1 ou M2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivité de la MPO dans la majorité des cas</li> <li>• Expression variable du CD34, CD13, CD33, CD117, CD11b, CD15 et CD65</li> </ul>
LAM à composante monocyttaire (FAB ≈ M4 ou M5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression des marqueurs myéloïdes CD13, CD33, CD117 et MPO</li> <li>• Engagement dans la lignée monocyttaire (CD36, CD4, CD64 et/ou CD15)</li> <li>• Le CD14 est exprimé de façon variable sur les blastes à différenciation monocyttaire. Ce marqueur permet souvent d'identifier les monocytes matures</li> </ul>



Types	Marqueurs
LAM promyélocytaire (FAB ≈ M3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Négativité du CD34 et du HLA-DR</li> <li>• SSC plus important que dans une LA classique</li> </ul>
LAM érythroblastique (FAB ≈ M6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression du CD36 associée au CD235a et/ou au CD71</li> <li>• Ces Ag sont également exprimés par les précurseurs érythroblastiques résiduels le cas échéant</li> <li>• Les GR non lysés n'expriment pas le CD71</li> </ul>
LAM mégacaryocytaire (FAB ≈ M7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression du CD41 et/ou du CD61</li> <li>• Il est indispensable de faire un contrôle de la population blastique sur le graphe CD45/SSC pour vérifier que l'expression de ces marqueurs ne correspond pas à des plaquettes collées aux blastes</li> </ul>

- Leucémies aiguës de phénotype mixte (double appartenance).

Lignées	Marqueurs
Lignée myéloïde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MPO ou au moins 2 Ag de différenciation monocytaire parmi estérase non spécifique, CD11c, CD14, CD64 et lysozyme</li> </ul>
Lignée lymphoïde T	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD3 surface ou cytoplasmique</li> </ul>
Lignée lymphoïde B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD19 fort + 1 Ag ou CD19 faible + 2 Ag parmi CD79a, cCD22 et CD10</li> </ul>

- Leucémies aiguës à cellules dendritiques plasmacytoïdes : expression du CD4 et du CD56 en l'absence de marqueurs lymphoïdes B, lymphoïdes T et myéloïdes (le CD13 est positif dans de rares cas). Les blastes expriment généralement le CD68 et le CD123.

## PRISE EN CHARGE

### ➔ Vue d'ensemble

- La présence de blastes dans le sang ne nécessite pas de prise en charge en soi... en revanche, trouver la cause sous-jacente est obligatoire.
- Les leucémies aiguës, les SMD avec excès de blastes, la LMC et la myélofibrose primitive nécessitent une prise en charge spécialisée.
- Les leucémies aiguës très hyperleucocytaires et/ou très proliférantes peuvent être responsables d'un syndrome de leucostase et/ou d'un syndrome de lyse tumorale qui nécessite une hospitalisation immédiate en réanimation.

### ➔ Syndrome de leucostase

#### Quand y penser ?

- Théoriquement possible avec tous les types de leucémies aiguës ayant une hyperleucocytose > 50 G/L. En pratique, il est surtout observé avec les LAM à composante monocytaire ayant une hyperleucocytose > 100 G/L.



- La fièvre est présente dans 80 % des cas (fréquente mais peu spécifique).

Probabilité d'avoir un syndrome de leucostase	
Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes neurologiques légers (discrets acouphènes, céphalées, vertiges)</li> <li>• Signes pulmonaires (dyspnée à l'effort)</li> <li>• Fatigue modérée</li> </ul>
Probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes neurologiques modérés (acouphènes importants, céphalées, vertiges et trouble de la vision)</li> <li>• Signes pulmonaires (dyspnée à l'effort et au repos)</li> <li>• Fatigue intense</li> </ul>
Très probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes neurologiques majeurs (confusion, coma, délire, épilepsie)</li> <li>• Signes pulmonaires (dyspnée intense nécessitant une assistance respiratoire)</li> <li>• Ischémie d'organe (IDM, priapisme, etc.)</li> </ul>

## Prise en charge

- Le traitement spécifique doit être débuté dès que possible.
- En attendant le diagnostic, la charge tumorale pourra être diminuée par leucophérèse, hydroxyurée (variant myéloïde) ou corticoïde (variant lymphoïde).
- Afin de conserver une viscosité sanguine la plus basse possible, il est conseillé d'hydrater le patient et d'éviter les transfusions de CE.
- Prévention du syndrome de lyse dans tous les cas.
- Il y a un risque hémorragique important nécessitant des transfusions de plaquettes en cas de thrombopénie < 30 G/L.

## ➔ Syndrome de lyse tumorale

### Quand y penser ?

- Syndrome métabolique lié à la lyse massive des cellules tumorales avec libération de composants intracellulaires en quantité qui dépasse les capacités d'excrétion rénale. Il est spontané (rare) ou induit par la chimiothérapie (fréquent).
- Complication fréquente avec les hémopathies très proliférantes (notamment LAL et LNH agressifs) et les hémopathies ayant une forte masse tumorale (notamment LAM, LMC et LLC ayant une hyperleucocytose > 50 G/L et/ou LDH > 2 N).
- La classification de Cairo-Bishop de 2004<sup>40</sup> est la plus utilisée pour identifier cette complication. On distingue les syndromes de lyse biologique et clinique.

Syndrome de lyse biologique	
Hyperuricémie	n ≥ 476 μmol/L ou ↑ de 25 % en moins de 24 h
Hyperkaliémie	n ≥ 6 mmol/L ou ↑ de 25 % en moins de 24 h



Syndrome de lyse biologique	
Hyperphosphatémie	$n \geq 2,1$ mmol/L (enfants), $\geq 1,45$ mmol/L (adulte) ou $\uparrow$ de 25 % en moins de 24 h
Hypocalcémie	$n \leq 1,75$ mmol/L ou $\downarrow$ de 25 % en moins de 24 h
Interprétation : diagnostic positif si au moins 2 critères apparus en moins de 24 h (entre 3 jours avant et 7 jours après le début de la chimiothérapie)	

Syndrome de lyse clinique	
Atteinte rénale	$N \geq 1,5$ fois la limite supérieur pour le sexe et l'âge
Atteinte cardiaque	Arythmie cardiaque
Atteinte neurologique	Convulsions
Interprétation : syndrome de lyse biologique + au moins 1 critère clinique. D'autres symptômes, non inclus dans cette classification, sont possibles (ex. : crampe, tétanie)	

## Prise en charge

- Idéalement, il faudrait débiter un traitement préventif du syndrome de lyse au moins 48 h avant le début d'un traitement cytotoxique. En pratique, cela n'est pas toujours possible et la stratégie thérapeutique est à adapter au cas par cas.
- L'élément central de la prise en charge est l'hyperhydratation (3 L/m<sup>2</sup>/j) associée à une diurèse élevée ( $\geq 100$  mL/m<sup>2</sup>/h). Le maintien d'une diurèse importante peut nécessiter l'utilisation d'un diurétique (ex. : furosémide). Schéma thérapeutique à adapter aux éventuelles CI.
- La prise en charge de l'hyperuricémie est variable. Utilisation préventive d'allopurinol si absence de syndrome de lyse tumorale (biologique ou clinique) + hémopathie maligne peu proliférante et avec une faible masse tumorale (GB  $\leq 50$  G/L et LDH  $\leq 2$  N) + chimiothérapie « modérément cytotoxique » + absence d'infiltration rénale de la tumeur. Dans les autres cas, utilisation de rasburicase.
- Prise en charge « classique » des différents troubles ioniques.



PARTIE 2

# PRINCIPALES HÉMOPATHIES

---

- Maladies constitutionnelles
- Hémopathies myéloïdes
- Hémopathies lymphoïdes
- Autres



## Maladies constitutionnelles

- Alpha-thalassémies
- Anémie de Blackfan-Diamond
- Anémie sidéroblastique congénitale
- Bêta-thalassémies
- Déficit en G6PD
- Drépanocytose
- Elliptocytose héréditaire
- Hémoglobinoses C
- Hémoglobinoses E
- Ovalocytose mélanésienne
- Sphérocytose héréditaire
- Stomatocytose héréditaire
- Syndrome MYH9





# Alpha-thalassémies

## GÉNÉRALITÉS

- Anomalie quantitative de l'Hb entraînant un déficit partiel ou total de la chaîne  $\alpha$  de la globine. Il existe 4 gènes  $\alpha$  localisés sur le chromosome 16.
- Peut être de nature délétionnelle (fréquent) ou non délétionnelle (rare). Dans ce dernier cas, le mutant *constant spring* est le plus souvent retrouvé et est associé à l'expression d'une hémoglobine instable.
- Parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde :
  - les formes silencieuses (délétion de 1 gène «  $-\alpha/\alpha$  ») et certaines formes mineures (délétion de 2 gènes en trans «  $-\alpha/-\alpha$  ») sont présentes en Afrique, dans le pourtour méditerranéen, le Sud-Est asiatique et la Chine ;
  - dans le Sud-Est asiatique et en Chine, on retrouve également les autres formes mineures (délétion de 2 gènes en cis «  $--/\alpha$  ») et les hémoglobinoses H (délétion de 3 gènes «  $-\alpha--$  » et mutant *constant spring*).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Formes silencieuses (1 gène délété)

- Asymptomatique ou microcytose isolée.

### ➔ Formes mineures (2 gènes délétés)

- Présentation variable allant de la pseudopolyglobulie microcytaire à la discrète anémie microcytaire  $\pm$  hypochrome. Les réticulocytes sont normaux.

### ➔ Hémoglobinoses H (3 gènes délétés, mutant *constant spring*)

- À la naissance, on observe une anémie néonatale modérée.
- À l'âge adulte, anémie hémolytique microcytaire hypochrome chronique (taux d'Hb de base souvent entre 7 et 11 g/dL). Le taux de réticulocytes est souvent plus bas que le degré de l'anémie.
- Manifestations cliniques associées à la dysérythropoïèse fréquentes (splénomégalie, ictère, lithiase biliaire, déformations osseuses) et complications liées à la surcharge martiale possibles à un âge avancé (liées aux besoins transfusionnels et à une hyperabsorption du fer).

- Aggravation possible de l'anémie en cas de grossesse, d'infection (ex. : érythroblastopénie à parvovirus B19) ou de prise de médicaments oxydants.

### ➔ **Hydrops fetalis** (4 gènes délétés)

- Forme létale *in utero*.
- Anémie foetale très sévère responsable d'une anasarque fœtoplacentaire.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ **Frottis sanguin**

- Formes silencieuses et mineures : quelques cellules cibles (> 10 %).
- Hémoglobinoïse H :
  - aniso-poïkilocytose marquée comprenant de nombreuses cellules cibles pouvant être associées à des elliptocytes, des hématies fragmentées et/ou des ponctuations basophiles ;
  - présence de corps de Heinz (en forme de « balle de golf ») après coloration au bleu de crésyl.

### ➔ **Électrophorèse de l'hémoglobine**

Types	Profils
Formes silencieuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : profil normal</li> <li>• Naissance : faible quantité d'Hb de Bart (1 à 2 %)</li> </ul>
Formes mineures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : profil normal ou diminution isolée de l'HbA2 &lt; 2 %</li> <li>• Naissance : quantité modérée d'Hb de Bart (5 à 10 %)</li> </ul>
Hémoglobinoïse H	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : HbH (5 à 30 %) ± diminution de l'HbA2 &lt; 2 ± discrète augmentation de l'HbF</li> <li>• Naissance : quantité élevée d'Hb de Bart (20 à 40 %)</li> <li>• Variant <i>constant spring</i> en petite quantité le cas échéant</li> </ul>

⚠ **REMARQUE** : l'HbA2 peut être faussement diminuée en cas de carence martiale et faussement augmentée en cas de trithérapie VIH, dysthyroïdie et carence en vitamines B9/B12.

### ➔ **Indications de la biologie moléculaire**

- En cas d'hémoglobinoïse H (car le génotype est corrélé à la sévérité de la maladie).
- Chez les femmes en âge de procréer originaire du sud-est asiatique et de la Chine, en cas d' $\alpha$ -thalassémie mineure (la détection d'un variant «  $--\alpha\alpha$  » rend nécessaire l'étude du conjoint).
- Chez le conjoint d'un patient porteur d'une  $\alpha$ -thalassémie en contexte préconceptionnel ou pendant la grossesse.



# Anémie de Blackfan-Diamond

## GÉNÉRALITÉS

- Maladie constitutionnelle très rare (7 cas pour 1 million de naissances vivantes).
- Formes familiales dans 20 % des cas (transmission autosomique avec pénétrance variable). Mutations *de novo* dans 20 % des cas.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

- Symptomatologie apparaissant majoritairement avant 2 ans (médiane à 3 mois).
- Retard de croissance et/ou malformations congénitales dans environ 50 % des cas (prédominance au niveau de la tête et des extrémités).
- Anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative avec syndrome anémique (pâleur cutanéo-muqueuse, essoufflement lors des tétés, etc.).

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non spécifique</li> </ul>
<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'érythroblastes ou quantité &lt; 5 % avec prédominance des formes immatures (proérythroblastes et érythroblastes basophiles)</li> </ul>
<b>Électrophorèse de l'Hb</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Élévation de l'HbF</li> </ul>
<b>Dosage enzymatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Élévation de l'adénosine désaminase érythrocytaire (eADA)</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation au niveau d'un gène codant pour les protéines ribosomiques dans 40 % des cas (RPS19 étant la plus fréquente)</li> </ul>



# Anémie sidéroblastique congénitale

## GÉNÉRALITÉS

- Maladie constitutionnelle très rare (quelques centaines de familles dans le monde).
- Liée à une perturbation du métabolisme du fer dans les mitochondries des érythroblastes (mutation inactivatrice du gène de l'ALA synthétase).
- Transmission liée à l'X (touche le plus souvent les hommes, rarement les femmes en raison de l'inactivation de l'X).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Asymptomatique

- Découverte fortuite à l'hémogramme.

### ➔ Symptomatique

- Apparition de l'anémie possible à tout âge avec un taux d'Hb basal variable. L'anémie est classiquement microcytaire, hypochrome et discrètement régénérative.
- Surcharge en fer progressive (avec notamment hyperpigmentation cutanée, atteinte cardiaque et hépatique, etc.).
- Manifestations neurologiques associées dans de rares cas (ataxie débutant dans la petite enfance, retard moteur, dysarthrie).



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Bilan martial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferritinémie et CST augmentés (hémochromatose secondaire)</li> </ul>
<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poïkilocytose et hypochromie</li> </ul>
<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperplasie érythroïde associée à des signes de dysérythropoïèse (érythroblastes ayant un cytoplasme très feuilleté avec contour cytoplasmique intact associés à des ponctuations basophiles)</li> <li>• Excès de sidéroblastes en couronne à la coloration de Perls (surtout visible au niveau des érythroblastes acidophiles et polychromatophiles)</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation du gène <i>ALAS2</i> (forme non ataxique)</li> <li>• Mutation du gène <i>ABC7</i> (forme ataxique)</li> </ul>



# Bêta-thalassémies

## GÉNÉRALITÉS

- Anomalie quantitative de l'Hb entraînant un déficit de la chaîne  $\beta$  de la globine ; ce déficit peut être partiel ( $\beta^+$ ) ou total ( $\beta^0$ ). Il existe 2 gènes  $\beta$  localisés sur le chromosome 11.
- Majoritairement liée à des mutations ponctuelles. Environ 200 mutations sont décrites mais 80 % des cas sont liés à une dizaine de mutations.
- Fréquentes dans le pourtour méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Inde, la Chine et le Sud-Est asiatique ; 3 % des Français originaires de Corse sont porteurs d'un trait  $\beta$ -thalassémique.
- Confère une résistance au paludisme.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ **Formes mineures** (hétérozygotes)

- Présentation variable allant de la pseudopolyglobulie microcytaire à la discrète anémie microcytaire. Parfois le VGM est « normal » (limite inférieure), et la CCMH est discrètement diminuée ( $> 30$  g/dL).

### ➔ **Formes intermédiaires** (hétérozygote composite, homozygote)

- Absence d'anémie à la naissance.
- Diagnostic souvent tardif (après 2 ans dans la majorité des cas).
- À l'âge adulte, anémie hémolytique microcytaire hypochrome chronique (taux d'Hb de base  $> 7$  g/dL). Le taux de réticulocytes est souvent plus bas que le degré de l'anémie.
- Manifestations cliniques associées à la dysérythroïèse fréquentes (splénomégalie, ictère, lithiase biliaire, déformations osseuses) mais complications liées à la surcharge martiale rares en raison des faibles besoins transfusionnels. Avec l'avancée en âge, le risque d'HTAP et de complications thromboemboliques est important.



## ➔ Formes majeures (hétérozygote composite, homozygote)

- Absence d'anémie à la naissance.
- Diagnostic souvent précoce (généralement entre 6 mois et 2 ans).
- À l'âge adulte, anémie hémolytique microcytaire hypochrome chronique (taux d'Hb de base < 7 g/dL). Le taux de réticulocytes est souvent plus bas que le degré de l'anémie.
- Les manifestations cliniques sont liées à la dysérythropoïèse (splénomégalie, ictère, lithiase biliaire, déformations osseuses) et à la surcharge martiale en raison des besoins transfusionnels qui sont importants (notamment cardiaque, hépatique et endocrinienne). À noter que les complications infectieuses sont très fréquentes et sont la 2<sup>e</sup> cause de mortalité.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

- Formes mineures : quelques cellules cibles (> 10 %).
- Formes intermédiaires : aniso-poïkilocytose modérée comprenant de nombreuses cellules cibles pouvant être associées à de rares dacryocytes, ponctuations basophiles et/ou érythroblastes circulants.
- Formes majeures : aniso-poïkilocytose marquée comprenant de nombreuses cellules cibles pouvant être associées à des dacryocytes, des hématies fragmentées et/ou des ponctuations basophiles. On observe également de nombreux érythroblastes circulants.

### ➔ Électrophorèse de l'hémoglobine

Types	Profils
Formes mineures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation franche de l'HbA2 ± discrète ↑ de l'HbF (&lt; 5 %)</li> </ul>
Formes intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation franche de l'HbF + HbA2 N ou ↑</li> <li>• Persistance d'HbA dans la majorité des cas</li> </ul>
Formes majeures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbF majoritaire + HbA2 N ou ↑</li> <li>• Absence d'HbA dans la majorité des cas</li> </ul>

❗ **REMARQUE** : l'HbA2 peut être faussement diminuée en cas de carence martiale et faussement augmentée en cas de carence en vitamines B9/B12, hyperthyroïdie et chez les patients VIH traités par zidovudine.

### ➔ Indications de la biologie moléculaire

- Dans tous les cas pour les formes majeures et intermédiaires (car le génotype est corrélé à la sévérité de la maladie).
- Uniquement chez les couples à risque pour les formes mineures (afin d'évaluer la nécessité d'un diagnostic prénatal lors des grossesses futures).



# Déficit en G6PD

## GÉNÉRALITÉS

- Déficit enzymatique responsable d'une sensibilité du GR au stress oxydatif.
- Transmission liée à l'X (hommes hémizygotés > femmes hétérozygotés composites ou lyonisation de l'X). Plus de 200 variants identifiés.
- Affecte plus de 400 millions de personnes (surtout pourtour méditerranéen, Afrique et Asie). Le pourcentage d'hommes hémizygotés déficitaires est estimé à 0,39 % en France métropolitaine et 12 % dans les Antilles françaises (données OMS, 1989).
- Confère une résistance au paludisme (diminution de 50 % du risque d'accès palustre grave à *Plasmodium falciparum*).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

Différentes formes	
Type 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie hémolytique chronique d'intensité variable et pouvant se décompenser en présence d'un facteur déclenchant. Splénomégalie et lithiase biliaire parfois présents</li> <li>• Activité de la G6PD généralement indosable (&lt; 1 %)</li> <li>• Exceptionnel (&lt; 1 %)</li> </ul>
Type 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accident hémolytique aigu en présence d'un facteur déclenchant</li> <li>• Activité de la G6PD &lt; 10 % (à distance de la crise)</li> <li>• Concerne environ 30 % des patients (pourtour méditerranéen)</li> </ul>
Type 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accident hémolytique aigu en présence d'un facteur déclenchant</li> <li>• Activité de la G6PD entre 10 et 60 % (à distance de la crise)</li> <li>• Concerne environ 70 % des patients (Afrique noire)</li> </ul>

### ➔ Accident hémolytique aigu

- Début de l'hémolyse quelques heures ou quelques jours après la prise d'un agent déclenchant (médicament oxydant ou fève) ou de façon concomitante à un épisode infectieux.
- Persistance de l'hémolyse jusqu'à 1 semaine après l'arrêt de l'exposition à l'agent en cause et se normalise généralement en 8-10 jours.



- Intensité de l'anémie variable ; allant d'une diminution modérée de l'hémoglobine jusqu'à un tableau d'hémolyse intravasculaire sévère.
- L'ingestion de fève entraîne les formes les plus sévères, suivie de la prise d'un médicament oxydant puis de l'épisode infectieux.

## ➔ Période néonatale

- Deuxième cause d'ictère néonatal sévère dans le monde (pouvant aller jusqu'à l'ictère nucléaire).
- Ictère généralement précoce (< 2 jours) et pouvant atteindre des valeurs très élevées (> 340  $\mu\text{mol/L}$ ) associé à un risque de complications neurologiques en l'absence de prise en charge adaptée.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de sphérocytes et d'hématies mordues (MGG) et de corps de Heinz (bleu de crésyl) pendant la crise hémolytique</li> <li>• Frottis sans particularité à distance</li> </ul>
<b>Hémogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de crise hémolytique, le VGM peut être discrètement augmenté en lien avec la réticulocytose intense</li> </ul>
<b>Bilan d'hémolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilan d'hémolyse normal à distance des crises pour les types 2 et 3</li> <li>• Haptoglobine effondrée + LDH et bilirubine libre augmentées pendant la crise hémolytique pour les types 2 et 3 et constamment pour le type 1</li> </ul>
<b>Dosage enzymatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À réaliser à distance de la crise hémolytique et de toute transfusion de CE</li> <li>• Pour s'affranchir d'un taux de réticulocytes élevé, on dose une autre enzyme érythrocytaire en même temps (pyruvate kinase ou hexokinase)</li> <li>• Chez l'homme, le taux de G6PD est corrélé avec le génotype. Chez la femme, le taux de G6PD est corrélé avec le génotype en cas d'homozygotie mais pas toujours en cas d'hétérozygotie (inactivation de l'X)</li> <li>• L'hypochromie peut augmenter artificiellement l'activité enzymatique de la G6PD et masquer une forme mineure</li> <li>• Un diagnostic réalisé en période néonatal devra être confirmé à 1 an</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réalisée systématiquement en cas de déficit enzymatique majeur (type 1)</li> <li>• Parfois réalisée en cas de suspicion de type 2 ou 3 avec impossibilité d'interpréter le dosage enzymatique (ex. : transfusion récente de CE) et chez certaines femmes pour différencier une forme hétérozygote avec inactivation de l'X et une forme homozygote</li> </ul>



# Drépanocytose

## GÉNÉRALITÉS

- Anomalie qualitative de l'Hb (mutation de la chaîne  $\beta$  de la globine où l'acide glutamique en position 6 est remplacé par une valine).
- Patients majoritairement diagnostiqués durant la période néonatale en raison d'un dépistage systématique des populations à risque en France. Environ 350 enfants drépanocytaires naissent en France chaque année, essentiellement en région parisienne et aux Antilles.
- Fréquent en Afrique noire, au Maghreb, dans le pourtour méditerranéen et aux Antilles.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Formes asymptomatiques

- Variant HbS à l'état hétérozygote.
- Variant HbS à l'état hétérozygote associé à une  $\alpha$ -thalassémie ou une persistance de l'hémoglobine fœtale.

### ➔ Syndrome drépanocytaire majeur

- Formes homozygotes plus sévères que les formes hétérozygotes composites dans la majorité des cas.
- Absence d'anémie à la naissance en raison du taux élevé d'HbF.
- Manifestations cliniques apparaissant dès 3 mois et de gravité variable.
- Dans la petite enfance, les complications les plus fréquentes sont les crises vaso-occlusives de type « syndrome pieds-mains », les infections à pneumocoque et la séquestration splénique aiguë.
- Durant l'adolescence, on observe une diminution du risque infectieux et une augmentation du risque de crises vaso-occlusives (notamment les crises vaso-occlusives osseuses hyperalgiques).
- L'âge adulte est associé à un risque plus important de syndrome thoracique aigu et aux complications chroniques dégénératives.
- À l'état basal, anémie hémolytique normocytaire normochrome chronique (taux d'Hb entre 6 et 10 g/dL) avec réticulocytose souvent entre 200 et 300 G/L.



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

- Syndrome drépanocytaire majeur (type SS) :
  - nombre variable de drépanocytes selon le patient et la situation (souvent augmenté en cas de crise vaso-occlusive) ;
  - corps de Jolly ± cellules cibles et acanthocytes à partir de 5-10 ans (anomalies liées à l'asplénisme fonctionnel) ;
  - polychromatophilie (≈ réticulocytes) ± érythroblastes circulants.
- Autres syndromes drépanocytaires majeurs : rares drépanocytes souvent associés à un excès de cellules cibles (> 10 %) et une polychromatophilie (≈ réticulocytes).
- Trait drépanocytaire : absence de drépanocytes.

### ➔ Électrophorèse de l'hémoglobine

Variants	Interprétations
< 33 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbS à l'état hétérozygote avec une probable <math>\alpha</math>-thalassémie associée</li> </ul>
HbS entre 33 et 40 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbS à l'état hétérozygote</li> </ul>
HbS entre 40 et 60 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hétérozygotie composite S/C : HbC ≈ 45 % + HbS ≈ 50 % + HbF</li> <li>• Hétérozygotie composite S/E : HbE ≈ 30 % + HbS ≈ 60 % ± HbF</li> </ul>
HbS > 70 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hétérozygotie composite S/<math>\beta</math>+ : HbS &gt; 60 % + HbF variable + HbA variable</li> <li>• Variant HbS à l'état hétérozygote avec une persistance de l'hémoglobine fœtale associée : HbS &gt; 70 % + HbF entre 15 et 35 % (absence d'HbA)</li> <li>• Variant HbS à l'état homozygote (VGM N) : HbS &gt; 80 % + HbF &lt; 20 % (absence d'HbA)</li> <li>• Hétérozygotie composite S/<math>\beta</math>0 (VGM ↓) : HbS &gt; 80 % + HbF &lt; 20 % (absence d'HbA)</li> </ul>

#### ⓘ REMARQUE :

- interprétations valables pour les patients > 2 ans ;
- la présence d'un très faible taux d'HbS est compatible avec une transfusion chez un patient porteur de cette anomalie à l'état hétérozygote ou chez un patient sain transfusé avec le sang d'un donneur porteur de cette anomalie à l'état hétérozygote ;
- fréquente augmentation du taux d'HbA2 artéfactuelle liée aux modifications post-traductionnelles de l'HbS ;
- diminution du risque de crises vaso-occlusives si HbF > 10 %.



# Elliptocytose héréditaire

## GÉNÉRALITÉS

- Membranopathie plus fréquente chez les Africains que chez les Caucasiens. Incidence estimée de 1/2 000 à 1/5 000 naissances dans les pays occidentaux et jusqu'à 1 % dans certains pays d'Afrique.
- Anomalies des interactions horizontales entre cytosquelette et membrane plasmique.
- Gènes impliqués : spectrine (70 %) > protéine 4.1 (30 %). Mutation du gène de la spectrine  $\alpha$  plus fréquente chez les Africains.
- Transmission autosomique dominante majoritairement.
- Confère une résistance au paludisme.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

Différentes formes	
Hétérozygote (fréquent)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asymptomatique le plus souvent (découverte fortuite +++)</li> <li>• Hémolyse possible dans certains cas (ex. : naissance, virose) et nécessitant parfois des transfusions</li> </ul>
Pyropoïkilocytose (rare)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homozygote ou hétérozygote composite (spectrine <math>\alpha</math> + polymorphisme <math>\alpha</math> LELY)</li> <li>• Anémie hémolytique sévère dès la naissance</li> <li>• Transfusion-dépendant</li> <li>• Nécessité de splénectomie totale</li> </ul>
SMD avec del20q (rare)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elliptocytose acquise</li> <li>• Pronostic des syndromes myélodysplasiques</li> </ul>

### ➔ Période néonatale

- Ictère hémolytique sévère pour la pyropoïkilocytose.



- Les EH simples présentent souvent un ictère hémolytique avec une fragmentation importante des hématies durant la période néonatale qui se normalise progressivement durant la première année de vie.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elliptocytes &gt; 20 %</li> <li>• Quantité variable d'hématies fragmentées (absent dans les formes simples, quantité modérée en période néonatale, quantité élevée en cas de pyropoïkilocytose)</li> <li>• Polychromatophilie (≈ réticulocytes) dans les formes symptomatiques</li> </ul>
<b>Hémogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VGM le plus souvent normal. Un VGM diminué est un signe de gravité (corrélation avec le nombre de GR fragmentés)</li> </ul>
<b>Ektacytométrie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil d'allure trapézoïdale</li> <li>• Diminution de la déformabilité (ID max ↓) modérée dans les formes simples et importante dans les pyropoïkilocytoses et les elliptocytoses qui fragmentent (par exemple à la naissance)</li> </ul>
<b>EMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil normal dans les formes simples</li> <li>• Possibilité de diminution de l'EMA dans les elliptocytoses héréditaires qui fragmentent et la pyropoïkilocytose ; avec présence d'un double pic pour cette dernière</li> </ul>
<b>Électrophorèse des protéines membranaires du GR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inutile au diagnostic (peut être utile pour le diagnostic différentiel des exceptionnelles sphéro-elliptocytoses)</li> </ul>



# Hémoglobine C

## GÉNÉRALITÉS

- Anomalie qualitative de l'Hb (mutation de la chaîne  $\beta$  de la globine où l'acide glutamique en position 6 est remplacé par une lysine).
- Fréquent dans l'Afrique de l'Ouest (15 à 40 % de porteurs) et dans les Caraïbes.
- Confère une résistance au paludisme (risque d'accès palustre grave un peu diminué pour les phénotypes A/C et très diminué pour les phénotypes C/C).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ HbC hétérozygote

- Asymptomatique ou discrète microcytose isolée.
- Microcytose majorée en cas d'association à une  $\alpha$ -thalassémie.

### ➔ HbC homozygote

- Anémie hémolytique modérée microcytaire et hyperchrome souvent associée à une splénomégalie modérée (taux d'Hb basal souvent > 8 g/dL).

### ➔ Hétérozygotie composite S/C

- Présentation clinique similaire à un syndrome drépanocytaire majeur « modéré » (taux d'Hb basal souvent > 10 g/dL).

### ➔ Hétérozygotie composite C/ $\beta$ -thal

- Présentation clinique similaire aux  $\beta$ -thalassémies intermédiaires ou majeures.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

- HbC hétérozygote : rares cellules cibles (< 10 %).
- HbC homozygote et hétérozygote composite : nombreuses cellules cibles (> 50 %) parfois associées à des cristaux d'HbC.

### ➔ Électrophorèse de l'hémoglobine

Variants	Interprétations
HbC < 35 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbC à l'état hétérozygote avec une probable <math>\alpha</math>-thalassémie associée</li> </ul>
HbC entre 35 et 40 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbC à l'état hétérozygote</li> </ul>
HbC entre 40 et 80 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hétérozygotie composite C/<math>\beta</math>-thal+ : HbC <math>\approx</math> 45 % + HbF + HbA</li> <li>• Hétérozygotie composite S/C : HbC <math>\approx</math> 45 % + HbS <math>\approx</math> 50 % + HbF</li> </ul>
HbC > 80 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbC à l'état homozygote : HbC &gt; 90 % + HbF</li> <li>• Hétérozygotie composite C/<math>\beta</math>-thal0 : HbC &gt; 80 % + HbF</li> </ul>



# Hémoglobine E

## GÉNÉRALITÉS

- Anomalie qualitative de l'Hb (mutation de la chaîne  $\beta$  de la globine où l'acide glutamique en position 26 est remplacé par une lysine).
- Fréquent dans le sud de l'Asie (jusqu'à 60 % dans certaines régions de la Thaïlande, du Laos et du Cambodge).
- Confère une résistance au paludisme.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ HbE hétérozygote

- Asymptomatique ou discrète microcytose isolée.
- Microcytose majorée en cas d'association à une  $\alpha$ -thalassémie.

### ➔ HbE homozygote

- Microcytose isolée ou discrète anémie microcytaire et parfois associée à une splénomégalie modérée (taux d'Hb basal souvent  $> 10$  g/dL).

### ➔ Hétérozygote composite S/E

- Présentation clinique similaire à un syndrome drépanocytaire majeur « modéré » (taux d'Hb basal souvent  $> 10$  g/dL).

### ➔ Hétérozygote composite E/ $\beta$ -thal

- Présentation clinique similaire aux  $\beta$ -thalassémies intermédiaires ou majeures.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

- HbE hétérozygote : quelques cellules cibles (> 10 %).
- HbE homozygote et hétérozygote composite : nombreuses cellules cibles (> 50 %).

### ➔ Électrophorèse de l'hémoglobine

Variants	Interprétations
HbE < 25 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbE à l'état hétérozygote avec une probable <math>\alpha</math>-thalassémie associée</li> </ul>
HbE entre 25 et 30 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbE à l'état hétérozygote</li> </ul>
HbE entre 30 et 60 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hétérozygotie composite E/<math>\beta</math>-thal+ et <math>\beta</math>-thal0 : HbE <math>\approx</math> 50 % + HbF + HbA</li> <li>• Hétérozygotie composite E/<math>\beta</math>-thal0 : HbE <math>\approx</math> 60 % + HbF</li> <li>• Hétérozygotie composite S/E : HbE <math>\approx</math> 30 % + HbS <math>\approx</math> 60 % <math>\pm</math> HbF</li> </ul>
HbE > 85 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variant HbE à l'état homozygote</li> </ul>

**REMARQUE** : l'HbE est éluée avec l'HbA2 ; cette dernière fraction n'est donc pas évaluable.



# Ovalocytose mélanésienne

## GÉNÉRALITÉS

- Membranopathie fréquente entre la Thaïlande et la Mélanésie.
- Causée par la délétion unique du gène codant pour la bande 3.
- Transmission autosomique dominante.
- Confère une résistance au paludisme.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Hétérozygote

- Asymptomatique (découverte fortuite +++).

### ➔ Homozygote

- Il n'y a pas de cas décrits (incompatible avec la vie ?).

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	• Nombreux ovalocytes comportant parfois 1 ou 2 fentes transversales
<b>Ektacytométrie</b>	• Profil plat de la courbe
<b>EMA</b>	• Possibilité de diminution de l'EMA avec un profil qui peut mimer une sphérocytose



# Sphérocytose héréditaire

## GÉNÉRALITÉS

- Membranopathie la plus fréquente chez les sujets caucasiens. Incidence : 1/2 000 à 1/5 000 naissances dans les pays occidentaux.
- Anomalies des interactions verticales entre cytosquelette et membrane plasmique.
- Gènes impliqués : ankyrine > bande 3 > spectrine (surtout  $\beta$ ) > protéine 4.2.
- Transmission autosomique dominante (75 % des cas) > autosomique récessive ou mutation *de novo* (25 % des cas).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

Différentes formes	
<b>Mineure</b> (35 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémolyse compensée ou discrète anémie (Hb &gt; 11 g/dL et réticulocytes &lt; 6 %)</li> <li>• Concernent surtout les mutations hétérozygotes de la bande 3</li> <li>• Diagnostic souvent tardif car patient peu symptomatique</li> </ul>
<b>Modérée</b> (60 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie hémolytique modérée (Hb entre 8 et 11 g/dL et réticulocytes entre 6 et 10 %)</li> <li>• Splénomégalie et ictère modéré fréquent</li> </ul>
<b>Sévère</b> (< 5 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie hémolytique sévère (Hb &lt; 6 g/dL et réticulocytes &gt; 10 %)</li> <li>• Splénomégalie et ictère très fréquent</li> <li>• Transfusion-dépendant</li> </ul>

**REMARQUE** : présentation clinique généralement similaire au sein d'une même famille sauf en cas d'anomalies associées (ex. : déficit en G6PD).

## ➔ Période néonatale

- Ictère néonatal chez 80 % des nouveau-nés.
- Hémoglobine souvent normale à la naissance avec une diminution rapide durant les premières semaines de vie. La transfusion est nécessaire dans 30 à 70 % des cas selon les études.

**INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantité variable de sphérocytes</li> <li>• Souvent associée à des acanthocytes ou des GR en forme de champignons (ces derniers orientent vers un déficit en bande 3)</li> <li>• Polychromatophilie (≈ réticulocytes)</li> </ul>
<b>Hémogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vraie hyperchromie possible</li> <li>• VGM le plus souvent normal. Un VGM diminué est un signe de gravité</li> <li>• Excès de cellules hyperdenses (&gt; 4 %) parfois très élevé</li> </ul>
<b>Ektacytométrie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil d'allure triangulaire</li> <li>• Diminution de la déformabilité (ID max &lt; 0,4) associée à une fragilité osmotique (hypo ↑) et/ou une déshydratation (hyper ↓) des GR</li> <li>• Déformabilité normale des GR dans de rares cas</li> </ul>
<b>EMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de l'intensité de fluorescence corrélée à la diminution de la fixation de l'EMA aux protéines de surface du GR (notamment bande 3)</li> <li>• Une diminution de fluorescence &gt; 21 % confirme une SH dans la majorité des cas (avec une spécificité de 96 %) et une valeur &lt; 16 % rend le diagnostic de SH très peu probable</li> </ul>
<b>Électrophorèse des protéines membranaires du GR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet d'identifier la protéine déficiente dans 70 % des cas</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude des 5 gènes de la sphérocytose héréditaire</li> </ul>



# Stomatocytose héréditaire

## GÉNÉRALITÉS

- Membranopathie rare (concerne moins de 1 famille pour 2 000).
- Anomalies de la perméabilité aux cations responsables d'une fuite passive de K vers l'extérieur de Na vers l'intérieur modifiant l'état d'hydratation du GR.
- Gènes impliqués : mutations des gènes *PIEZO1* et du canal Gardos.
- Transmission autosomique dominant majoritairement.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ **Forme classique**

- Phénotype variable allant de la discrète anémie hémolytique, jusqu'à la polyglobulie, en passant par l'hémolyse compensée. Les réticulocytes sont parfois très élevés (jusqu'à 500 G/L).
- VGM normal ou discrètement augmenté.
- Hémolyse fluctuante dans certains cas.

### ➔ **Période néonatale**

- Anémie néonatale rarement observée.
- Épanchements séreux pré ou périnataux inexplicables et spontanément résolutifs.

**INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelques stomatocytes parfois associés à quelques cellules cibles et/ou sphérocytes</li> <li>• Polychromatophilie (≈ réticulocytes)</li> </ul>
<b>Hémogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vraie hyperchromie possible</li> <li>• Différence entre le VGM des GR et des réticulocytes &lt; 15 fL. Mutation du canal Gardos associée à VGM-GR &lt; VGM-RET</li> <li>• Excès modéré de cellules hyperdenses (souvent entre 4 et 10 %)</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudohyperkaliémie artéfactuelle (liée à la sortie du potassium des GR <i>in vitro</i>) n'étant pas associée aux risques classiques d'hyperkaliémie</li> <li>• Augmentation de la ferritine avec surcharge martiale à l'âge adulte</li> </ul>
<b>Ektacytométrie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil décalé sur la gauche associé à une déshydratation des GR (hyper ↓)</li> </ul>
<b>EMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil normal</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seul examen qui permet d'affirmer le diagnostic dans certaines formes d'hémolyse où l'ektacytométrie est normale</li> <li>• Recherche des mutations du canal Gardos et PIEZO1</li> </ul>



# Syndrome MYH9

## GÉNÉRALITÉS

- Thrombopénie constitutionnelle « fréquente ».
- Liée à des mutations du gène *MYH9* codant pour la myosine non musculaire de type 2A et responsable d'une anomalie de la migration des mégacaryocytes.
- Transmission autosomique dominante (65 %) > cas sporadiques (35 %).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Différentes formes

Syndrome	Inclusions dans les PNN	Perte d'audition	Néphropathie	Cataracte
May-Hegglin	+ (larges)	-	-	-
Sebastian	+ (petites)	±	-	±
Epstein	-	+	+	-
Fechtner	+ (petites)	+	+	+

### ➔ Thrombopénie et tendance hémorragique

- Taux de plaquettes très variable d'un patient à l'autre (thrombopénie < 50 G/L pour 30 % des patients).
- Taux de plaquettes stable tout au long de la vie pour un même patient.
- Tendance hémorragique plus faible comparée à un patient « non MYH9 » ayant le même taux de plaquettes.
- Patients asymptomatiques ou hémorragies provoquées le plus souvent (ex. : après une extraction dentaire).

## ➔ Manifestations extra-hématologiques

- Perte progressive d'audition dans 60 % des cas. Elle peut débiter aussi bien dans la petite enfance qu'après 60 ans. Les formes précoces évoluent vers une surdité totale à l'âge de 30 ans.
- Atteinte rénale dans 30 % des cas. Elle débute souvent par une protéinurie ± hématurie avant l'âge de 30 ans et évolue vers une insuffisance rénale chronique en quelques années.
- Cataracte dans 16 % des cas. Elle débute souvent vers 30 ans.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Hémogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VMP très élevé (souvent &gt; 15 fL)</li> <li>• IPF très élevé (souvent &gt; 25 %)</li> </ul>
<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excès de plaquettes de taille augmentée (avec une quantité significative de plaquettes géantes)</li> <li>• Mise en évidence d'inclusions basophiles dans les PNN chez 42 à 84 % des patients. Quand elles sont présentes, on les retrouve dans 15 à 100 % des PNN</li> </ul>
<b>Immunofluorescence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen facultatif (en cas de doute sur la présence de corps de Döhle)</li> <li>• Mise en évidence des agrégats cytoplasmiques de myosine type 2 non musculaires dans les PNN (contenant ou non de l'ARNm)</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Génotype fortement corrélé au phénotype (d'autant plus grave que la mutation est située vers le domaine moteur de la myosine)</li> <li>• Recherche de mutation au niveau des 8 exons les plus fréquents. En cas de négativité, d'autres mutations seront recherchées en fonction de la symptomatologie</li> </ul>
<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facultatif (doute avec une thrombopénie centrale)</li> <li>• Moelle de richesse normale avec mégacaryocytes en quantité normale ou augmentée. Les mégacaryocytes sont souvent de grande taille et hyperlobés</li> </ul>

## Hémopathies myéloïdes

- Aplasie médullaire
- Leucémie aiguë myéloïde
- Leucémie chronique à PNN
- Leucémie myéloïde chronique
- Leucémie myélomonocytaire chronique
- Leucémie myéloïde chronique atypique
- Maladie de Vaquez
- Myélofibrose primitive
- SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose
- Syndrome hyperéosinophilique
- Syndrome myélodysplasique
- Thrombocytémie essentielle





# Aplasie médullaire

## GÉNÉRALITÉS

- Cytopénie(s) d'origine centrale liée(s) à une insuffisance médullaire quantitative. Les formes acquises sont les plus fréquentes ; elles sont idiopathiques dans la majorité des cas et rarement associées à un clone HPN, une virose ou l'exposition récente à un médicament/toxique. Les formes constitutionnelles sont minoritaires et principalement diagnostiquées durant l'enfance.
- Maladie rare avec une incidence annuelle allant de 2 cas par millions d'habitants dans les pays occidentaux et jusqu'à 7 cas par millions d'habitants en Asie. On observe un premier pic de fréquence avant 25 ans et un second après 50 ans.
- Mortalité importante dans les premiers mois de la maladie (formes graves plus fréquentes chez les sujets jeunes). Risque d'évolution à long terme vers un SMD ou une leucémie aiguë.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Forme purement hématologique, le plus souvent avec présence possible de symptômes en lien avec les cytopénies (syndrome anémique, hémorragique et/ou infectieux).
- Absence d'hypertrophie des organes hématopoïétiques. La présence d'adénopathies, d'une splénomégalie et/ou d'une hépatomégalie doit faire suspecter une autre étiologie ou une évolution clonale de l'AM vers une leucémie aiguë.
- Certaines formes constitutionnelles sont syndromiques. La maladie de Fanconi est la plus fréquente. L'association petite taille + syndrome dysmorphique + taches « café au lait » chez un enfant ou un jeune adulte est très évocateur de cette pathologie.
- La présence d'une pancytopenie 2 à 3 mois après une hépatite cytolitique aiguë doit faire suspecter une origine virale.

### ➔ Hémogramme

- On peut observer une cytopénie isolée, une bicytopenie ou une pancytopenie. Une thrombopénie est présente dans quasiment 100 % des cas. L'anémie, quand elle est présente, sera normocytaire ou macrocytaire et associée à un taux bas de réticulocytes.
- La vitesse d'installation des cytopénies est variable. Elle va de quelques jours (surtout pour les formes acquises) jusqu'à plusieurs années (surtout pour les formes constitutionnelles).
- L'intensité des cytopénies est variable. Des cytopénies modérées ne sont pas rares dans les AM acquises d'origine médicamenteuse et virale.

Critères de gravité (adapté de la HAS, 2009 <sup>41</sup> )	
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mauvaise tolérance de l'anémie</li> <li>• Manifestations infectieuses en lien avec la neutropénie</li> <li>• Manifestations hémorragiques graves en lien avec la thrombopénie (ex. : purpura cutané extensif)</li> </ul>
Biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Richesse médullaire &lt; 25 % OU entre 25 et 50 % avec &lt; 30 % de cellules hématopoïétiques</li> <li>• Au moins 2 critères sur 3 parmi :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– thrombopénie &lt; 20 G/L</li> <li>– neutropénie &lt; 0,5 G/L</li> <li>– réticulocytopenie &lt; 20 G/L</li> </ul> </li> </ul>

❗ **REMARQUE** : prise en charge urgente si présence d'au moins 1 critère de gravité clinique et/ou association des 2 critères de gravité biologique.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Confirmer le diagnostic

Frottis sanguin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de dysplasie myéloïde significative et de cellule anormale</li> <li>• Absence d'érythromyélocytose et de dacryocyte</li> </ul>
Myélogramme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frottis médullaire pauvre ou désertique dans la majorité des cas (attention aux aplasies médullaires à moelle hétérogène qui peuvent présenter une richesse « normale pour l'âge » mais avec absence de mégacaryocyte)</li> <li>• Absence de dysplasie myéloïde significative, de cellule anormale, de cellule extra-hématopoïétique et d'image d'hémophagocytose</li> </ul>
BOM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen obligatoire pour confirmer le diagnostic</li> <li>• Moelle de richesse très diminuée sans myélofibrose ni cellule anormale</li> </ul>

### ➔ Diagnostic étiologique et différentiel

Caryotype médullaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet d'éliminer une forme hypoplasique de SMD (20 % des cas) ou de mettre en évidence une évolution clonale d'AM vers un SMD</li> <li>• Certaines anomalies cytogénétiques utilisées pour le diagnostic des SMD n'éliminent pas le diagnostic d'AM (+8, del(20q) et del(Y))</li> </ul>
----------------------	---





<p><b>Clone HPN</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytométrie en flux à la recherche d'un clone HPN</li> <li>• Examen difficile à réaliser sur les GB d'où le grand intérêt de l'analyse des GR dans cette indication</li> <li>• Permet d'objectiver une forme aplasique d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (30 % des cas)</li> </ul>
<p><b>Bilan infectieux</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VHA, VHB, VHC, VHD et VHE à rechercher en cas de suspicion d'aplasie post-hépatique</li> <li>• EBV, CMV, VIH et parvovirus B19 à rechercher dans tous les cas</li> </ul>
<p><b>Médicaments/ toxiques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout médicament est <i>a priori</i> suspect</li> <li>• Toxiques domestiques ou professionnels (hydrocarbures, radiations ionisantes, pesticides, désherbants, solvants, colles, héroïne, etc.)</li> </ul>
<p><b>AM constitutionnelles</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe hétérogène de pathologies à rechercher en cas d'ATCD familiaux, de présentation syndromique ou de bilan étiologique négatif</li> <li>• Augmentation de l'HbF &gt; 5 % en faveur d'une AM constitutionnelle</li> <li>• Élévation de l'alpha-fœtoprotéine en faveur d'une maladie de Fanconi</li> <li>• Les autres analyses seront réalisées par des centres de référence</li> </ul>



# Leucémie aiguë myéloïde

## GÉNÉRALITÉS

- Hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de cellules myéloïdes immatures bloquées à un stade de différenciation plus ou moins précoce.
- Il y a environ 3 500 nouveaux cas de leucémie aiguë par an (1 % des cancers).
- Les LAM sont plus fréquentes chez l'adulte avec un âge médian de survenue autour de 65 ans (l'incidence augmente avec l'âge). Elles sont plus rares chez l'enfant et surviennent surtout avant 2 ans et après 15 ans.
- Les LAM sont primitives dans la majorité des cas. Les principales causes de LAM secondaires sont l'évolution d'un SMD/SMP, certaines maladies constitutionnelles (ex. : trisomie 21), certaines chimiothérapies (notamment les agents alkylants et les inhibiteurs de topoisomérase II) et la radiothérapie. À noter que les formes secondaires sont souvent de plus mauvais pronostic.
- Les LA sont mortelles en quelques semaines en l'absence de traitement par complications infectieuses et/ou hémorragiques. Avec un traitement adapté, le pronostic dépend de l'âge, de la réponse au traitement initial, de l'importance de l'hyperleucocytose, de l'existence de comorbidités, du caryotype et du statut mutationnel de certains gènes.

**! REMARQUE** : une blastose sanguine et/ou médullaire > 20 % signe une leucémie aiguë.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Classiquement, le patient présente une AEG associée à des signes cliniques en rapport avec les cytopénies (syndrome anémique, hémorragique ou infectieux).
- L'hypertrophie modérée des organes hématopoïétiques (petites adénopathies diffuses et hépatosplénomégalie) est rare dans les LAM.
- Une splénomégalie associée à une gingivite hypertrophique et des leucémides (lésions cutanées sous forme de grosses papules rouge foncé) orientent vers une LAM à composante monocytaire.
- Il y a une atteinte cutanée dans presque 100 % des cas de leucémie aiguë dérivée des cellules dendritiques plasmacytoïdes.

**Critères OMS 2016 d'accélération d'une LMC<sup>42</sup>**

- Persistance ou augmentation de l'hyperleucocytose (> 10 G/L) malgré le TT
- Persistance ou augmentation de la splénomégalie malgré le TT
- Thrombocytose (< 1 000 G/L) ou thrombopénie (< 100 G/L) persistante malgré le TT
- PNB ≥ 20 % dans le sang périphérique
- Blastose sanguine ou médullaire comprise entre 10 et 19 %
- Anomalies chromosomiques additionnelles dans les cellules Phi+ au diagnostic ou durant le TT (notamment deuxième clone Phi+, trisomie 8, isochromosome 17q, trisomie 19, caryotype complexe, anomalies en 3q26.2)
- Résistance hématologique à la première ligne de TT par ITK ou présence d'au moins 2 mutations de BCR-ABL1 durant le TT

**REMARQUE** : la LMC est en phase accélérée si présence d'au moins 1 des critères ci-dessus.

**INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet de confirmer l'excès de basophiles et la myélémie équilibrée</li> <li>• Présence de micro-mégacaryocytes possible</li> <li>• Absence de dysgranulopoïèse</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os de dureté normale</li> <li>• Moelle de richesse augmentée avec quasi-disparition des adipocytes</li> <li>• Hyperplasie de la lignée granuleuse sans hiatus de maturation souvent associée à un excès d'éosinophiles et de basophiles</li> <li>• Mégacaryocytes en quantité normale ou augmentée. Ils sont souvent petits et hypolobés ; parfois regroupés en petits amas lâches</li> <li>• Le pourcentage de blastes permet de déterminer la phase de la LMC</li> </ul>
<b>Caryotype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caryotype médullaire de préférence (sanguin possible si forte myélémie)</li> <li>• La t(9;22) est retrouvée dans 95 % des cas au caryotype conventionnel. Les anomalies cryptiques seront visibles en FISH et en BM</li> <li>• Permet également de rechercher des anomalies additionnelles au diagnostic et au suivi</li> </ul>





<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recherche de l'ensemble des transcrits de fusion BCR-ABL par RT-PCR avec résultat standardisé en ratio BCR-ABL/BCR</li><li>• 3 types de transcrits en fonction du point de cassure de BCR : major BCR dans 95 % des LMC (MM = 210 kDa), minor BCR dans 5 % des LMC (MM = 190 kDa) et micro BCR dans &lt; 1 % des LMC (MM = 230 kDa)</li><li>• BCR-ABL1 est souvent très élevée au diagnostic (&gt; 30 %)</li><li>• En cas d'acutisation, on observe une forte augmentation de BCR-ABL1 ou plus rarement une diminution (si un clone minoritaire prend le dessus)</li></ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Augmentation de l'acide urique et des LDH</li><li>• Augmentation de la vitamine B12</li></ul>



# Leucémie myélomonocytaire chronique

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome mixte myélodysplasique-myéloprolifératif.
- L'âge médian au diagnostic est de 70 ans (incidence annuelle : 4 cas/100 000 habitants).
- Le pronostic dépend essentiellement de la blastose sanguine/médullaire et du statut mutationnel de ASXL1 ; la survie à 5 ans va de 12 % à plus de 50 % selon les cas.
- Progression vers une LAM dans 15 à 30 % des cas.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- On retrouve principalement les signes liés aux cytopénies (le syndrome anémique est le plus fréquent).
- Une splénomégalie et des manifestations auto-immunes sont possibles. Les manifestations auto-immunes les plus fréquentes sont les vascularites, les polychondrites atrophiantes et le syndrome de Sweet.

### ➔ Hémogramme

- Anémie et thrombopénie absentes ou modérées le plus souvent.
- Par définition, on observe une monocytose  $> 1 \text{ G/L}$ .
- Le nombre de leucocytes est variable et permet de classer la LMMC en variant dysplasique ( $\text{GB} < 13 \text{ G/L}$ ) ou prolifératif ( $\text{GB} \geq 13 \text{ G/L}$ ). Classiquement, on observe une neutropénie avec dysgranulopoïèse dans les formes dysplasiques et une discrète myélémie ( $< 10 \%$ ) dans les formes prolifératives. La blastose sanguine est variable.



Critères OMS 2016 <sup>42</sup>	
<b>Présence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monocytose persistante &gt; 1 G/L</li> <li>• Dysplasie sur 1 ou plusieurs lignées OU mutation de gènes impliqués dans la LMMC (<i>TET2</i>, <i>SRSF2</i>, <i>ASXL1</i>, <i>SETBP1</i>) OU monocytose persistante &gt; 3 mois sans autres étiologies retrouvées</li> </ul>
<b>Absence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de critères OMS pour LMC, PV, TE et MFP</li> <li>• Absence de PDGFRA, PFGFRB, réarrangements de FGFR1 OU PCMA-JAK2 (à rechercher en cas d'éosinophilie)</li> <li>• Blastose &lt; 20 % dans le sang et la moelle (incluant les promonocytes)</li> </ul>

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer la dystrophie des monocytes est peu utile ; en revanche, il est indispensable de différencier les monocytes matures et les précurseurs (promonocytes et monoblastes), car ces derniers sont inclus dans le décompte des blastes</li> <li>• Dysgranulopoïèse fréquente dans les formes dysplasiques. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont la dégranulation et l'hyposégmentation des PNN</li> <li>• La blastose sanguine permet de classer la LMMC en type 0 (&lt; 2 %), type 1 (entre 2 et 4 %) et type 2 (entre 5 et 19 %)</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moelle de richesse augmentée pour l'âge</li> <li>• Hyperplasie de la lignée granuleuse sans blocage de maturation</li> <li>• Un excès de monocytes est fréquent mais pas obligatoire</li> <li>• Présence de signes de dysplasie sur au moins 1 lignée. La dysplasie est fréquente au niveau de la lignée granuleuse (clone dégranulé et hyposégmenté) et mégacaryocytaire (micro-mégacaryocytes et mégacaryocytes monobés)</li> <li>• La blastose médullaire permet de classer la LMMC en type 0 (&lt; 5 %), type 1 (entre 5 et 9 %) et type 2 (entre 10 et 19 %). Le contingent de blastes comprend hémoblastes + myéloblastes + monoblastes + promonocytes</li> </ul>

<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans la LMMC, on observe une augmentation des monocytes classiques (CD14+, CD16-) associée une diminution des monocytes intermédiaires (CD14+, CD16+) et non classiques (CD14-, CD16+)</li> <li>• Un taux de monocytes classiques &gt; 94 % est en faveur d'une LMMC, avec une sensibilité de 91,9 % et une spécificité de 94,1 % (Selimoglu-Buet et al., 2015<sup>29</sup>)</li> <li>• Le pourcentage de monocytes classiques est indépendant du nombre total de monocytes, du profil mutationnel, du pourcentage de blastes et du type de variant (dysplasique ou prolifératif)</li> </ul>
<p><b>Caryotype</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies cytogénétiques non spécifiques dans 30 % des cas</li> <li>• Anomalies les plus fréquentes : del7q et trisomie 8</li> </ul>
<p><b>Biologie moléculaire</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de mutations génétiques dans 100 % des cas, mais aucune mutation n'est spécifique</li> <li>• Les 3 gènes les plus fréquemment mutés sont <i>ASXL1</i>, <i>TET2</i> et <i>SRSF2</i> (prévalence d'environ 50 % pour chacune de ces mutations). La présence d'une ou plusieurs de ces mutations est un argument supplémentaire pour une LMMC. La présence d'<i>ASXL1</i> muté est de mauvais pronostic</li> </ul>



# Leucémie myéloïde chronique atypique

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome mixte myélodysplasique-myéloprolifératif.
- Concerne les sujets âgés (majoritairement > 70 ans).
- On retrouve environ un cas de LMC atypique pour 100 cas de LMC typique.
- Médiane de survie entre 14 et 29 mois.
- Progression vers une LAM dans 15 à 40 % des cas.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Syndrome anémique et hémorragique possible.
- Splénomégalie fréquente.

### ➔ Hémogramme

- L'hyperleucocytose est variable, mais toujours > 13 G/L. Elle est constituée d'une majorité de PNN et une myélémie > 10 %. Les monocytes et les PNB sont normaux ou discrètement augmentés.
- Une anémie et une thrombopénie modérées sont fréquentes.

#### Critères OMS 2016<sup>42</sup>

Présence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polynucléose neutrophile avec myélémie &gt; 10 % et dysgranulopoïèse</li> <li>• Au niveau de la moelle osseuse, hyperplasie de la lignée granuleuse avec dysgranulopoïèse ± dysplasie érythroïde ou mégacaryocytaire</li> <li>• La présence de mutations SETBP1 et/ou ETNK1 est un argument supplémentaire (concerne 30 % des cas)</li> </ul>
----------	--



Critères OMS 2016<sup>42</sup>

<b>Absence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence ou très faible basophilie</li> <li>• Absence ou très faible monocytose</li> <li>• Blastes &lt; 20 % dans le sang et la moelle</li> <li>• Absence de critères OMS pour LMC, PV, TE et MFP</li> <li>• Absence de PDGFRA, PFGFRB, réarrangements de FGFR1 ou PCMA-JAK2</li> </ul>
----------------	---

**INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysgranulopoïèse souvent marquée avec notamment présence de pseudo-Pelger et de PNN dégranulés</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moelle de richesse augmentée pour l'âge associée à une hyperplasie de la lignée granuleuse sans hiatus de maturation</li> <li>• Répartition équilibrée des lignées granuleuses et érythroïdes ou hyperplasie érythroïde</li> <li>• La dysgranulopoïèse est très fréquente et peut être associée à une dysplasie érythroïde ou mégacaryocytaire</li> <li>• Il n'y a pas d'excès de blastes</li> </ul>
<b>Caryotype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caryotype normal dans 80 % des cas</li> <li>• Anomalies les plus fréquentes : trisomie 8 et del(20q)</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations SETBP1 et ETNK1 sont classiquement associées à la LMC atypique alors que Les mutations de CSF3R sont très rares (&lt; 10 %) et orientent plus vers la leucémie chronique à PNN</li> </ul>



# Maladie de Vaquez

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée érythrocytaire.
- Incidence : 1 cas/100 000 habitants.
- Âge médian = 60 ans (exceptionnelle avant 20 ans).
- Discrète prédominance masculine.
- Médiane de survie > 10 ans (évolution lente et prolongée).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Asymptomatique dans 50 % des cas.
- Thromboses dans 20 % des cas au diagnostic et 10 % des cas au cours du suivi (localisation artérielle dans 2/3 des cas et veineuse dans 1/3 des cas). Syndrome tumoral fréquent mais modéré (splénomégalie dans 70 % des cas et hépatomégalie dans 40 % des cas). Complications liées à l'hyperuricémie (goutte, lithiase rénale). Syndrome d'hyperviscosité en cas de polyglobulie importante (céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies, érythrose faciale et palmaire, prurit aquagénique ou érythromélagie).
- Évolution vers une myélofibrose secondaire dans 30 % des cas et vers une LAM dans 15 % des cas.

### ➔ Hémogramme

- Polyglobulie normocytaire normochrome.
- Thrombocytose fréquente mais modérée (< 600 G/L). Neutrophilie rare et modérée (< 20 G/L). Des discrètes myélocytose, éosinophilie ou basophilie sont moins fréquentes.

Critères OMS 2016 <sup>42</sup>	
Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &gt; 16,5 g/dL chez l'homme et &gt; 16 g/dL chez la femme OU Ht &gt; 49 % chez l'homme et &gt; 48 % chez la femme OU VGT &gt; 25 % de la norme (mesure isotopique du volume globulaire)</li> <li>• BOM objectivant une hypercellularité (par rapport à l'âge) avec panmyélose (prolifération des 3 lignées myéloïdes)</li> <li>• Mutation JAK2 V617F ou mutation au niveau de l'exon 12 de JAK2</li> </ul>
Critère mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPO sérique N ou ↓</li> </ul>

**REMARQUE** : le diagnostic est posé si 3 critères majeurs ou les 2 premiers critères majeurs + critère mineur.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Frottis sanguin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'anomalie des globules rouges</li> <li>• Étalement parfois difficile en cas d'hématocrite très élevé</li> </ul>
BOM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moelle de richesse augmentée pour l'âge (quasi-disparition des adipocytes)</li> <li>• Panmyélose (prolifération des lignées erythroblastiques, granuleuses et mégacaryocytaires sans dysplasie significative)</li> <li>• Mégacaryocytes le plus souvent normaux et parfois regroupés en amas lâches</li> <li>• Myélofibrose absente en phase précoce (MF0 &gt; 80 % des cas)</li> <li>• L'absence de dépôts d'hémossidérine à la coloration de Perls rend peu probable une polyglobulie secondaire</li> </ul>
Caryotype	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des anomalies cytogénétiques sont détectées chez 20 % des patients au diagnostic et plus de 80 % en cas d'évolution vers une leucémie aiguë ou une myélofibrose secondaire</li> <li>• Anomalies les plus fréquentes : del(9p), del(20q), del(13q) et trisomie 8</li> </ul>
Biologie moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutations JAK2 V617F dans 95 % des cas et mutation de l'exon 12 dans 2-3 % des cas</li> <li>• JAK2 V617F peut être retrouvé dans d'autres hémopathies, mais JAK2 exon 12 est spécifique de la maladie de Vaquez (souvent associée à une polyglobulie isolée)</li> <li>• Charge allélique médiane &gt; 50 % (mais possible de 1 à 100 %). Il existe une corrélation entre la charge allélique et le taux d'Hb, l'hyperleucocytose, la taille de la rate et le risque de transformation en myélofibrose</li> <li>• La charge allélique est rarement supérieure à 40 % dans la thrombocytémie essentielle. Un % JAK2 V617F &gt; 50 % dans une thrombocytose doit conduire à rechercher une PV masquée ou une MFP</li> <li>• On observe une perte de JAK2 V617F dans 50 % des LAM post-SMP</li> </ul>



# Myélofibrose primitive

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome myéloprolifératif prédominant sur les lignées granuleuses et mégacaryocytaires. Formes préfibrotiques (30 %) et fibrotiques (70 %).
- Incidence annuelle : 1/100 000 habitants.
- Évolution vers une LAM dans 20 % des cas.
- Médiane de survie entre 10 et 15 ans pour les stades préfibrotiques et entre 3 et 7 ans pour les stades fibrotiques.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Asymptomatique dans 30 % des cas.
- Présence d'une splénomégalie dans plus de 90 % des cas pouvant être associée à une hépatomégalie et/ou des signes généraux (asthénie, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes). On ne retrouve pas d'adénopathie.
- Syndrome anémique, voire syndrome hémorragique dans certains cas.

### ➔ Hémogramme

- Anémie normocytaire normochrome arégénérative le plus souvent.
- Les plaquettes sont en nombre variable ; la thrombocytose est plus fréquente dans les stades précoces et la thrombopénie dans les stades tardifs.
- Les leucocytes sont également en nombre variable ; l'hyperleucocytose avec prédominance de PNN et myélémie est plus fréquente dans les stades précoces et la leucopénie dans les stades tardifs. Présence possible d'érythroblastes circulants (liée à l'érythropoïèse extramédullaire) et/ou d'une blastose sanguine (formes avancées de la maladie).

Critères OMS 2016 <sup>42</sup>	
<b>Critères majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BOM objectivant une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire (certains sont géants et hyperlobés) avec un degré de fibrose variable (grade 0 ou 1 si stade préfibrotique et grade 2 ou 3 si stade fibrotique)</li> <li>• Absence de critère OMS pour LMC, PV, TE, SMD ou autres NMP</li> <li>• Présence de mutation JAK2V617F, CALR ou MPL OU autres marqueurs de clonalité (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, etc.) OU absence de myélofibrose secondaire (lymphome, infections, etc.)</li> </ul>
<b>Critères mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie non attribuée à une comorbidité</li> <li>• Hyperleucocytose <math>\geq 11</math> G/L</li> <li>• Splénomégalie palpable</li> <li>• LDH &gt; normale</li> </ul>

**REMARQUE** : le diagnostic est posé si 3 critères majeurs + au moins 1 critère mineur.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon le degré de fibrose, on peut observer de rares dacryocytes jusqu'à une aniso-poïkilocytose majeure associée à de nombreux dacryocytes</li> <li>• Présence possible de plaquettes géantes et/ou dégranulées ainsi que de micro-mégacaryocytes</li> </ul>
<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le myélogramme a peu d'intérêt en pratique ; la myélofibrose est associée à un os dur et une aspiration difficile du suc médullaire qui sera responsable d'une hémodilution dans la plupart des cas</li> </ul>
<b>BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moelle de richesse augmentée pour l'âge (quasi-disparition des adipocytes)</li> <li>• Prolifération de la lignée mégacaryocytaire souvent associée à une prolifération de la lignée granuleuse. La lignée érythroblastique est souvent normale au stade préfibrotique et diminuée au stade fibrotique</li> <li>• Les mégacaryocytes sont souvent dystrophiques (grande taille, noyau hyperlobé et aspect nuageux) et parfois regroupés en amas compact</li> <li>• Le degré de myélofibrose dépend du stade (absence, fibrose réticulinique ou fibrose collagène)</li> </ul>
<b>Caryotype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des anomalies cytogénétiques sont détectées dans 30 % des cas</li> <li>• Anomalies les plus fréquentes : del(20q), del(13q) et trisomie 8</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutations JAK2 V617F dans 60 % des cas, CALR dans 30 % des cas, MPL exon 10 dans 5 % des cas et triple négatif dans 5 % des cas</li> <li>• Concernant la mutation JAK2 V617F, la charge allélique médiane est de 40 % dans les formes primitives et 75 % dans les formes secondaires. La charge allélique est rarement supérieure à 40 % dans la thrombocytémie essentielle. Un taux de JAK2 V617F &gt; 50 % dans une thrombocytose doit conduire à rechercher une PV masquée ou une myélofibrose primitive</li> <li>• Concernant la mutation de CALR, le type 1 (del52pb) est le plus fréquent (70 % des cas)</li> </ul>



# SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome mixte myélodysplasique-myéloprolifératif.
- Concerne les sujets âgés (> 70 ans).
- Médiane de survie supérieure aux SMD avec sidéroblastes en couronne et inférieure à la thrombocytémie essentielle (76 mois).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Syndrome anémique d'intensité variable.
- Splénomégalie inconstante et de volume modéré.

### ➔ Hémogramme

- Classiquement, on observe une anémie normo ou macrocytaire associée à une thrombocytose d'intensité variable.

Critères OMS 2016 <sup>42</sup>	
Présence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie avec dysplasie uni ou multilignée, sans excès de blastes et avec <math>\geq 15</math> de sidéroblastes en couronne</li> <li>• Thrombocytose persistante &gt; 450 G/L</li> <li>• Présence du gène <i>SF3B1</i> muté (associé souvent à JAK2 V617F et rarement à CALR ou MPL) OU absence de contexte pouvant expliquer l'hémogramme et la dysplasie</li> </ul>
Absence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de BCR-ABL, PDGFRA, PFGFRB, réarrangements de FGFR1 ou PCMA-JAK2, t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) ou del(5q)</li> <li>• Absence d'antécédents de SMD, SMP ou SMD/SMP</li> </ul>

**INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aniso-poïkilocytose fréquente</li> <li>• Présence possible de micro-mégacaryocytes</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moelle de richesse normale ou augmentée pour l'âge</li> <li>• Répartition équilibrée des lignées granuleuses et érythroïdes ou hyperplasie érythroïde</li> <li>• Présence d'une dysplasie uni ou multilignée. Les signes de dysplasie les plus fréquents sont la présence d'érythroblastes comportant un cytoplasme feuilleté avec des ponctuations basophiles et de mégacaryocytes géants et multilobés</li> <li>• Il n'y a pas d'excès de blastes</li> <li>• Présence d'un excès de sidéroblastes en couronne <math>\geq 15\%</math></li> </ul>
<b>Caryotype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caryotype normal dans la majorité des cas</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SF3B1</i> muté présent dans 80 % des cas et <i>JAK2 V617F</i> présent dans 50 % des cas ; la moitié des patients ont les 2 mutations</li> <li>• La présence des mutations de <i>CALR</i> et <i>MPL</i> est possible mais plus rare</li> <li>• On observe une quantité de sidéroblastes en couronne plus importante chez les patients <i>SF3B1</i> muté ainsi qu'une thrombocytose plus importante chez les patients <i>JAK2 V617F</i> muté</li> <li>• Certaines mutations sont de mauvais pronostic ; notamment <i>ASXL1</i> (muté dans 20 % des cas) et <i>SETBP1</i> (muté dans 10 % des cas)</li> </ul>



# Syndrome hyperéosinophilique

## GÉNÉRALITÉS

- Hémopathie myéloïde chronique prédominant sur la lignée éosinophile. De façon simplifiée, les variants myéloïde et lymphoïde représentent chacun 30 % des cas, et les formes idiopathiques représentent 40 % des cas.
- Incidence annuelle estimée à 0,36 cas pour 1 million d'habitants, avec un pic de fréquence entre 65 et 74 ans.
- Les variants myéloïdes sont plus fréquents chez les hommes. Il n'y a pas de biais de genre dans les autres cas.
- Le pronostic est très variable selon les études : allant de 90 % de survie sur 19 ans de suivi, pour une étude de la Mayo Clinic publiée en 2012, à 12 % de survie à 3 ans, pour une étude publiée en 1975.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Présence de signes généraux dans 50 % des cas (fébricule, asthénie, amaigrissement). D'autres symptômes sont assez fréquents (toux, dyspnée, myalgie, angioœdème et *rash* cutané). Une hépatosplénomégalie est parfois retrouvée dans les variantes myéloïdes tandis que des adénopathies superficielles et des manifestations rhumatologiques sont classiques dans les variants lymphoïdes. La sévérité des manifestations cliniques n'est pas corrélée avec l'intensité de l'hyperéosinophilie.
- Au cours de l'évolution, tous les organes sont susceptibles d'être atteints. Les manifestations les plus fréquentes sont l'atteinte cutanée (69 %), pulmonaire (44 %) et gastro-intestinale (38 %). L'atteinte cardiaque est rare au diagnostic (6 %) mais est associée à un diagnostic péjoratif.

### ➔ Hémogramme

- Le taux de PNE est en moyenne de 6,6 G/L avec des taux pouvant parfois dépasser 20 G/L. Une anémie est retrouvée dans 50 % des cas. D'autres anomalies sont possibles mais inconstantes (thrombopénie ou thrombocytose, polynucléose neutrophile, monocytose, basophilie, myélémie et excès de blastes).

- Après plusieurs années d'évolution, les variants myéloïdes et la leucémie chronique à éosinophiles peuvent évoluer vers une LAM et les variants lymphoïdes vers un lymphome T.

Classification des SHE	
<b>Variante myéloïde</b>	Hyperéosinophilie s'intégrant à un SMP ou une LAM/LAL avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• transcrite FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> ou autre réarrangement de PDGFR<math>\alpha</math></li> <li>• OU t(5;12)(q31~q35;p13) ou autre réarrangement de PDGFR<math>\beta</math></li> <li>• OU t(8;13)(p11;q12) ou autre réarrangement de FGFR1</li> </ul>
<b>Variante lymphoïde</b>	Absence de consensus ! <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonalité du TCR</li> <li>• <math>\pm</math> clone T CD3+ CD4- CD8- ou CD3- CD4+</li> <li>• <math>\pm</math> expression de marqueurs aberrants (CD5, CD7, CD25, etc.)</li> </ul>
<b>Autres cas</b>	<p>Caractéristiques communes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PNE &gt; 1,5 G/L</li> <li>• absence de cause réactionnelle</li> <li>• absence d'argument pour une LMC, un autre SMP (PV, TE, MFP, mastocytose systémique) ou un SMD-SMP (LMMC, LMC atypique)</li> <li>• absence d'argument pour une LAM associée à un excès d'éosinophiles (blastose sanguine ou médullaire &gt; 20 %, inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22)</li> <li>• absence d'argument pour un SHE variante myéloïde ou lymphoïde</li> </ul> <p>Trois possibilités :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>leucémie chronique à éosinophile si :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire</li> <li>• OU excès de blastes dans le sang (&gt; 2 %) et/ou dans la moelle (&gt; 5 %)</li> </ul> </li> <li><b>syndrome hyperéosinophilique idiopathique si :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absence d'argument pour une leucémie chronique à éosinophile</li> <li>• ET présence d'une atteinte d'organe</li> </ul> </li> <li><b>hyperéosinophilie de signification indéterminée si :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• absence d'argument pour une leucémie chronique à éosinophile</li> <li>• ET absence d'atteinte d'organe</li> </ul> </li> </ol>

❗ **REMARQUE** : le rythme de surveillance d'une hyperéosinophilie de signification indéterminée sera guidé par le taux de PNE et la présence ou non d'un syndrome inflammatoire. Les évolutions les plus classiques sont le syndrome hyperéosinophilique, un cancer ou une vascularite systémique.



### INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les éosinophiles sont parfois dysplasiques (anomalies de taille, de segmentation et/ou de granulation) ; ces anomalies sont non spécifiques</li> </ul>
<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moelle de richesse augmentée associée à une hyperplasie de la lignée éosinophile. Le taux de PNE médullaire est en moyenne de 33 %</li> <li>• Parfois excès de blastes (entre 6 et 19 %)</li> <li>• Excès de mastocytes et cristaux de Charcot-Leyden inconstants</li> </ul>
<b>Génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse par caryotype-FISH ou RT-PCR du sang périphérique</li> <li>• Le caryotype médullaire peut avoir une bonne valeur d'orientation</li> <li>• L'anomalie la plus fréquente est le transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR4</li> <li>• Si ce dernier est négatif, recherche des autres réarrangements de PDGFR4 (4q12), PDGFRB (5q31-33) et FGFR1 (8p11-13)</li> <li>• Dans tous les cas, il est indispensable d'éliminer une LMC en recherchant le transcrite BCR-ABL dans le sang</li> </ul>
<b>Immunophénotypage lymphocytaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'un clone minoritaire CD3+ CD4- CD8- ou CD3- CD4+ le plus souvent</li> <li>• Les anomalies phénotypiques les plus fréquentes sur ce clone sont la perte du CD7, la surexpression du CD5 et la positivité du CD27</li> <li>• Réarrangement clonal du TCR dans environ 50 % des cas</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La tryptase sérique est augmentée dans les variants myéloïdes. En cas de doute avec une mastocytose, rechercher la mutation KIT D816V</li> <li>• Une hypergammaglobulinémie est parfois observée dans les variants lymphoïdes</li> </ul>



# Syndrome myélodysplasique

## GÉNÉRALITÉS

- L'âge médian au diagnostic est de 70 ans (prédominance masculine).
- Incidence annuelle : 5 cas/100 000 habitants.
- Évolution prolongée et indolente dans 70 % des cas, rapide et agressive dans 30 % des cas.
- Primitif dans 80 % des cas et secondaire dans 20 % des cas. Les formes secondaires peuvent être liées à une chimiothérapie (notamment les agents alkylants qui sont responsables de SMD à caryotype complexe apparaissant entre 5 et 8 ans après le traitement), certaines maladies constitutionnelles (ex. : trisomie 21), toxiques (benzène) et antécédents de radiothérapie.
- L'index pronostic international révisé des SMD (score IPSS-R, 2012) permet de classer les patients en 6 catégories (en fonction de taux d'Hb, du taux de neutrophiles, du taux de plaquettes, de la blastose médullaire et du caryotype) avec une survie médiane allant de 0,8 an à 8,8 ans.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Principalement les signes liés aux cytopénies.
- Des manifestations auto-immunes sont parfois associées aux formes avec excès de blastes. Les plus fréquentes sont les vascularites, les polychondrites atrophiantes et le syndrome de Sweet.
- Il n'y a pas de splénomégalie dans un SMD. En présence d'une dysmyélopoïèse significative, il faudra rechercher une leucémie aiguë ou un SMD/SMP.

### ➔ Hémogramme

- L'anémie est la cytopénie la plus fréquente. Elle est arégénérative et le plus souvent normo ou macrocytaire.
- Une thrombopénie et/ou une neutropénie sont retrouvées dans 20 % des SMD ; ces anomalies sont en général modérées.
- Une thrombocytose est possible dans le syndrome 5q-.



- Un excès de blastes et/ou la présence de corps d'Auer dans les blastes font classer le SMD en SMD avec excès de blastes.

## ➔ Classification OMS 2016<sup>42</sup>

Type de SDM	Fréquence	Cytopénie	Dysplasie	Blastes			Sidéroblastes en couronne
				Sg	MO	Corps d'Auer	
Avec dysplasie unilignée	10-20 %	1 ou 2	1	1 %	5 %	–	< 15 % ou < 5 % + mut. SF3B1
Avec dysplasie multi-lignée	30 %	1-3	2 ou 3	1 %	5 %	–	< 15 % ou < 5 % + mut. SF3B1
Avec sidéroblastes en couronne	3-11 %	1-3	1, 2 ou 3	1 %	5 %	–	≥ 15 % ou ≥ 5 % + mut. SF3B1
Avec excès de blastes-1	40 %	0-3	1, 2 ou 3	2-4 %	6-9 %	–	Variable
Avec excès de blastes-2		0-3	1, 2 ou 3	5-19 %	10-19 %	±	Variable
Avec del(5q) « isolée »		1 ou 2	1, 2 ou 3	1 %	5 %	–	Variable
<b>Inclassable :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SMD avec 1 % de blastes sur au moins 2 prélèvements successifs</li> <li>• Pancytopénie et dysplasie unilignée</li> <li>• 1 ou plusieurs cytopénies, absence de dysplasie mais caryotype anormal</li> <li>• Cytopénies réfractaires de l'enfant</li> </ul>							

ⓘ **REMARQUE** : l'OMS a défini des seuils pour chaque cytopénie (anémie si Hb < 10 g/dL, neutropénie si PNN < 1,8 G/L, thrombopénie si plaquettes < 100 G/L).

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<p><b>Évaluation de la dysplasie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le sang, les 3 lignées myéloïdes sont évaluées sur 200 cellules. Dans la moelle, les lignées érythroïdes et granuleuses sont évaluées sur 200 cellules, et la lignée mégacaryocytaire est évaluée sur 30 cellules</li> <li>• Dysplasie significative si <math>\geq 10\%</math> des éléments d'une lignée présentent une ou plusieurs anomalies qualitatives (dysplasie franche si <math>\geq 50\%</math>)</li> <li>• En général, cytopénie et dysplasie concernent la même lignée, de même que dysplasie sanguine et médullaire sont corrélées</li> <li>• La dysmyélopoïèse n'est pas spécifique des syndromes myélodysplasiques. La spécificité dépend de la lignée atteinte (lignée mégacaryocytaire &gt; lignée granuleuse &gt; lignée érythroblastique &gt; globules rouges et plaquettes) et du type d'anomalie au sein de chaque lignée</li> <li>• Certains syndromes myélodysplasiques ne présentent pas de dysplasie significative au diagnostic</li> </ul>
<p><b>Myélogramme</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Richesse normale ou augmentée le plus souvent. En cas de moelle pauvre, une BOM est indispensable (diagnostic différentiel avec une aplasie médullaire et une myélofibrose primitive)</li> <li>• Répartition équilibrée des lignées granuleuses et érythroïdes ou hyperplasie érythroïde</li> <li>• Un excès de blastes fait classer le SMD en SMD avec excès de blastes type 1 ou 2 selon le % de blastes et/ou la présence de corps d'Auer. Attention aux LAM avec t(15;17) ou t(8;21) qui peuvent se présenter avec moins de 20 % de blastes au diagnostic</li> <li>• Un excès de sidéroblastes en couronne &lt; 15 % est possible dans tous les SMD, mais un excès <math>\geq 15\%</math> ou <math>\geq 5\%</math> avec mutation de SF3B1 fait classer le SMD en SMD avec sidéroblastes en couronne</li> </ul>
<p><b>Caryotype</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormal dans 50 % des formes primaires et 80 % des formes secondaires</li> <li>• Certaines anomalies permettent de porter le diagnostic de SMD en cas de doute sur la cytologie (-7 ou del[7q], -5 ou del[5q], i[17q] ou t[17p], -13 ou del[13q], del[11q], etc.)</li> <li>• Certaines permettent la classification de certains SMD particuliers (ex. : syndrome 5q-)</li> <li>• Certaines ont un mauvais pronostic (ex. : -7)</li> <li>• En cas d'échec du caryotype conventionnel, on peut faire une FISH</li> </ul>





<p><b>Biologie moléculaire</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de suspicion de SMD avec sidéroblastes couronne, recherche de la mutation SF3B1</li> <li>• En cas de myélofibrose associée, recherche des mutations JAK2 V617F, CALR et MPL</li> <li>• En cas de forme familiale, recherche de mutations constitutionnelles (ex. : GATA2)</li> <li>• En cas de syndrome 5q-, recherche de la mutation TP53 (car confère une résistance au lénalidomide)</li> </ul>
<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le « score d'Ogata » et le <i>Red score</i> peuvent aider à confirmer ou infirmer un SMD. Le score d'Ogata étudie la dysgranulopoïèse et le compartiment de cellules immatures. Le <i>Red score</i> étudie la dysérythropoïèse. Ces 2 scores ont une spécificité proche de 90 % mais une sensibilité moyenne. La combinaison de ces 2 scores permettrait d'augmenter la sensibilité à 88 %</li> <li>• La recherche de clone HPN est recommandée dans les formes hypoplasiques</li> </ul>



# Thrombocytémie essentielle

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée plaquettaire.
- Incidence annuelle : 1 cas/100 000 habitants.
- Présence de 2 pics de fréquence (30 et 60 ans).
- Médiane de survie importante (> 15 ans).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Asymptomatique dans 50 % des cas.
- Thromboses dans 20 % des cas au diagnostic et 10 % des cas au cours du suivi (localisation artérielle dans 2/3 des cas et veineuse dans 1/3). Syndrome tumoral fréquent mais modéré (splénomégalie dans 50 % des cas et hépatomégalie dans 20 %). Syndrome hémorragique possible en cas de thrombocytose > 1 000 G/L (car souvent associé à une thrombopathie et/ou un Willebrand acquis).
- Évolution vers une myélofibrose secondaire dans 30 % des cas et vers une LAM dans 15 %.

### ➔ Hémogramme

- Taux de plaquettes > 1 000 G/L dans la moitié des cas.
- Neutrophilie rare et modérée (< 20 G/L). Des discrètes myélémie, éosinophilie ou basophilie sont exceptionnelles.
- Taux d'hémoglobine le plus souvent normal. On retrouve parfois une anémie microcytaire liée à un syndrome hémorragique chronique.



Critères OMS 2016 <sup>42</sup>	
Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytose persistante &gt; 450 G/L</li> <li>• BOM objectivant une hyperplasie mégacaryocytaire avec mégacaryocytes souvent dystrophiques (grande taille, noyaux hyperlobés avec aspect « bois de cerf »). Pas d'hyperplasie significative des lignées granuleuses et érythroblastiques et pas de myélofibrose</li> <li>• Absence de critères OMS pour LMC, polyglobulie de Vaquez, syndrome myélodysplasique et myélofibrose primitive</li> <li>• Mutation JAK2 V617F, MPL W515K/L ou CALR</li> </ul>
Critère mineur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'argument pour une thrombocytose réactionnelle</li> </ul>

**REMARQUE** : le diagnostic est posé si 4 critères majeurs ou les 3 premiers critères majeurs + critère mineur.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Frottis sanguin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• On observe fréquemment un excès de plaquettes de taille augmentée (essentiellement macroplaquettes)</li> <li>• Présence possible de micro-mégacaryocytes</li> </ul>
BOM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moelle de richesse normale pour l'âge</li> <li>• Lignées granuleuses et érythrocytaires normales et sans anomalie morphologique significative</li> <li>• Hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire</li> <li>• Mégacaryocytes le plus souvent dystrophiques (très grande taille, noyau hyperlobé, aspect « bois de cerf »), amas lâches possibles</li> <li>• Myélofibrose réticulinique absente</li> </ul>
Caryotype	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies cytogénétiques détectées dans moins de 10 % des cas</li> <li>• Anomalies les plus fréquentes : del(20q), del(9q) et trisomie 8</li> </ul>
Biologie moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutations JAK2 V617F dans 60 % des cas, CALR dans 25 % des cas, MPL exon 10 dans 3 % des cas et triple négatif dans 12 % des cas</li> <li>• Concernant la mutation JAK2 V617F, la charge allélique médiane est de 25 %. La charge allélique est rarement supérieure à 40 % dans la thrombocytémie essentielle. Un % JAK2 V617F &gt; 50 % dans une thrombocytose doit conduire à rechercher une PV masquée ou une MFP</li> <li>• Concernant la mutation de CALR, on observe une répartition équilibrée des types 1 (del 52pb) et 2 (del 5pb)</li> </ul>



## Hémopathies lymphoïdes

- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Leucémie à grands lymphocytes granuleux
- Leucémie à tricholeucocytes
- Leucémie lymphoïde chronique
- Leucémie/lymphome T de l'adulte
- Leucémie prolymphocytaire B
- Leucémie prolymphocytaire T
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome de la zone marginale
- Lymphome du manteau
- Lymphome folliculaire
- Lymphome T angio-immunoblastique
- Maladie de Waldenström
- Myélome multiple
- Syndrome de Sézary





# Leucémie aiguë lymphoblastique

## GÉNÉRALITÉS

- Hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de cellules lymphoïdes immatures bloquées à un stade de différenciation plus ou moins précoce. Phénotype B dans 75 % des cas et T dans 25 % des cas.
- Il y a environ 1 000 nouveaux cas de leucémie aiguë par an.
- Les LAL sont plus fréquentes chez l'enfant avec un âge de survenue situé essentiellement entre 2 et 15 ans. Elles sont rares chez l'adulte.
- Les LAL sont primitives dans la majorité des cas. Les principales causes de LAL secondaires sont les infections (ex. : EBV), certaines maladies constitutionnelles (ex. : trisomie 21) et certaines chimiothérapies (notamment les inhibiteurs de topoisomérase II).
- Les LA sont mortelles en quelques semaines en l'absence de traitement par complications infectieuses et/ou hémorragiques. Avec un traitement adapté, le pronostic dépend de l'âge, de la réponse au traitement initial, de l'importance de l'hyperleucocytose, de l'existence de comorbidités, du caryotype et du statut mutationnel de certains gènes.

**REMARQUE** : une blastose sanguine et/ou médullaire > 20 % signe une leucémie aiguë.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Classiquement, le patient présente une AEG associée à des signes cliniques en rapport avec les cytopénies (syndrome anémique, hémorragiques et/ou infectieux).
- L'hypertrophie modérée des organes hématopoïétiques (petites adénopathies diffuses et hépatosplénomégalie) est fréquente dans les LAL.
- On observe des douleurs osseuses dans 10 % des cas.
- L'atteinte testiculaire concerne 1 % des LAL au diagnostic et est très fréquente lors des rechutes.
- L'atteinte cérébrale et le syndrome de lyse sont possibles et concernent surtout les formes hyperleucocytaires.

- En cas d'hyperleucocytose majeure, on peut observer un syndrome de leucostase. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique se traduisant le plus souvent par des manifestations pulmonaires (pouvant aller jusqu'à la détresse pulmonaire) et neurologiques (pouvant aller jusqu'au coma). Il est moins fréquent que dans les LAM car il nécessite souvent un taux de blastes plus élevé.

## ➔ Hémogramme

- Contrairement aux LAM on observera le plus souvent une hyperleucocytose majeure au diagnostic. Les cas diagnostiqués sur une cytopénie isolée sont très rares.
- La thrombopénie est la cytopénie la plus fréquente. L'anémie, quand elle est présente, sera arégénérative et normocytaire ou discrètement macrocytaire.
- Certains types de LAL peuvent être associés à une éosinophilie, une dysgranulopoïèse ou une érythromyélie.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Classification OMS 2016 <sup>42</sup>	
LAL B	<p>Avec anomalies cytogénétiques récurrentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAL B avec t(9;22) = BCR-ABL1</li> <li>• LAL B avec t(v;11q23) = MLL réarrangé</li> <li>• LAL B avec t(12;21) = TEL-AML1</li> <li>• LAL B avec hyperploïdie</li> <li>• LAL B avec hypoploïdie</li> <li>• LAL B avec t(5;14) = IL3-IGH</li> <li>• LAL B avec t(1;19) = TCF3-PBX1</li> <li>• LAL B avec BCR-ABL1-like</li> <li>• LAL B avec iAMP21</li> </ul> <p>Sans autre spécification</p>
LAL T	<p>Variants ETP (<i>early T-cell precursor</i>)</p> <p>Sans autre spécification</p>

## ➔ Principales différences avec les LAM

- Contrairement aux LAM, les blastes de LAL ne possèdent pas de granulations dans la majorité des cas. La présence de corps d'Auer dans le cytoplasme ou d'inclusions en coupelle sur le noyau élimine une LAL.
- Le myélogramme est variable dans les LAM. Il est souvent de richesse très augmentée avec une blastose médullaire > 90 % dans les LAL.
- L'immunophénotypage est indispensable pour différencier une LAM indifférenciée et une LAL.



## ➔ Particularités de certains sous-types de LAL

- Au niveau de l'hémogramme :
  - une éosinophilie oriente vers une LAL B avec t(5;14) ou une LAL T avec t(8;13) ;
  - une dysgranulopoïèse est parfois observée dans les LAL T.
- Au niveau cytologique :
  - les formes pédiatriques sont plus souvent associées à des petits lymphoblastes à haut rapport nucléocytoplasmique, non nucléolés et non vacuolés ;
  - chez l'adulte, les lymphoblastes sont majoritairement de grande taille, avec un cytoplasme modérément abondant, de basophilie variable et parfois vacuolé, associé à un ou plusieurs nucléoles au niveau du noyau de certains blastes ;
  - les lymphoblastes T ont souvent un noyau plus irrégulier que les lymphoblastes B.
- Au niveau de l'immunophénotypage :
  - les LAL B type B2 de la classification EGIL sont les plus fréquentes ;
  - il existe une certaine corrélation entre la classification EGIL et le caryotype pour les LAL B. Les LAL avec t(9;22), t(12;21), t(5;14) et hyperploïdie sont le plus souvent de type B2. Les LAL avec t(v;11q23) et t(1;19) sont le plus souvent de type B3 ;
  - il existe également une certaine corrélation entre certains marqueurs aberrants et le caryotype. La t(9;22) est souvent associée à l'expression aberrante du CD3 et du CD33. La t(v;11q23) est souvent associée à l'expression aberrante du CD15 et du CD65 ;
  - les LAL T variants « ETP » ont un immunophénotypage particulier caractérisé par un profil Ag de différenciation T précoce (cCD3+, CD7+, CD1a-, CD8-) associé à l'expression d'au moins 1 des Ag suivants : CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD65. Le CD5 est souvent négatif.
- Au niveau du caryotype :
  - dans les LAL B, la t(v;11q23) est la plus fréquente chez le nourrisson, la t(12;21) est la plus fréquente chez l'enfant, la t(9;22) et la t(4;11) sont les plus fréquentes chez l'adulte ;
  - dans les LAL T, le caryotype est normal dans 50 % des cas (mise en évidence d'anomalies cryptiques en FISH dans presque tous les cas). Les anomalies mises en évidence peuvent impliquer les gènes du TCR (anomalies en 14q11, 7q34-35 ou 7p14-15) ou non (del[1p32], t[5;14] et anomalie en 11q23).



# Leucémie à grands lymphocytes granuleux

## GÉNÉRALITÉS

- Concernent 5 % des syndromes lymphoprolifératifs.
- Incidence annuelle : 0,72/1 000 000 habitants.
- Âge médian au diagnostic : 60 ans.
- Survie globale à 10 ans : 70 %.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Association fréquente avec des maladies auto-immunes, notamment polyarthrite rhumatoïde (11 à 36 % des cas) et érythroblastopénie auto-immune (5 % des cas).
- Splénomégalie fréquente (25 à 50 % des cas).
- Infections récurrentes associées à la neutropénie chronique dans 15 à 56 % des cas (essentiellement cutanées, ORL et bronchiques).
- Évolution indolente dans la majorité des cas. Les formes agressives NK sont plus fréquentes dans la population asiatique et sont liées à l'EBV.

### ➔ Hémogramme

- Excès de LGL persistant > 6 mois (sans contexte de virose). Il est compris entre 2 et 10 G/L dans la majorité des cas (> 80 %). Un taux compris entre 0,5 et 2 G/L n'élimine pas le diagnostic (surtout si cytopénies, splénomégalie et/ou pathologie auto-immune associées).
- La neutropénie est très fréquente et le plus souvent d'intensité modérée (comprise entre 0,5 et 1,5 G/L dans 48 à 80 % des cas). Anémie et thrombopénie sont plus rares.



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phénotype T dans 85 % des cas : classiquement CD3+, CD2+, CD5dim, TCR<math>\alpha\beta</math>+, CD4-, CD8+, CD16+, CD57+, CD45RA+, CD45RO-, CD27-, CD28-. Expression rare du CD4 (avec ou sans CD8) et des formes avec TCR <math>\gamma\delta</math></li> <li>• Phénotype NK dans 15 % des cas : Classiquement sCD3-, CD3<math>\epsilon</math>+, CD2+, TCR<math>\alpha\beta</math>-, CD4-, CD8+, CD16+, CD56+. Expression variable du CD57. Restriction du répertoire Kir</li> </ul>
<p><b>Génétique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation de STAT3 dans 28 à 75 % des phénotypes T et 30 à 48 % des phénotypes NK</li> <li>• Mutation de STAT5 très rare</li> <li>• Réarrangement clonal du TCR pour les phénotypes T</li> </ul>
<p><b>Bilan d'auto-immunité</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperlg polyclonale dans 38 % des cas</li> <li>• IMSI dans 10 % des cas</li> <li>• FR, AAN et élévation de la b2m dans environ 50 % des cas</li> </ul>
<p><b>Myélogramme/BOM</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire dans 70 % des cas</li> <li>• Fibrose réticulinique dans 50 % des cas</li> </ul>



# Leucémie à tricholeucocytes

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome lymphoprolifératif B rare (2 % des cas).
- Incidence annuelle : 0,6/100 000 habitants.
- Âge médian au diagnostic : 50 ans (forte prédominance masculine).
- Survie globale à 10 ans > 90 % (la probabilité d'un second cancer, notamment une LLC, est plus importante que dans la population générale).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Splénomégalie pouvant être très importante présente chez plus de 80 % des patients. Hépatomégalie possible mais adénopathies très rares.
- Évolution indolente dans la majorité des cas.

### ➔ Hémogramme

- On observe classiquement une neutropénie ou une pancytopénie.
- La monocytopénie est caractéristique bien que non obligatoire et parfois masquée (en effet, les automates identifient parfois les tricholeucocytes comme des monocytes).
- Il n'y a pas d'hyperlymphocytose (ou très discrète).



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<p><b>Morphologie des tricholeucocytes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules de taille moyenne à grande, avec un noyau ovalaire ou réniforme comportant une chromatine réticulée et rarement nucléolée, un cytoplasme assez abondant gris-bleu et comportant rarement des inclusions cytoplasmiques en forme de bâtonnets et un aspect chevelu lié à des villosités présentes sur la majorité du pourtour cellulaire</li> <li>• Les tricholeucocytes sont plus facilement identifiables dans les zones condensées du frottis (villosités mieux visibles)</li> <li>• Ne pas surinterpréter des artéfacts d'étalements (peuvent ressembler à des villosités)</li> <li>• Le nombre de cellules circulantes est généralement faible</li> </ul>
<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de Matutes/Moreau &lt; 3. Les IgG, FMC7 et CD22 sont souvent fortement positifs, alors que le CD79b est souvent négatif ou faiblement positif et les CD5 et CD23 sont négatifs</li> <li>• Score des cellules villeuses ≥ 3 dans 98 % des cas. Les CD25, CD103 et CD123 sont positifs « d'intensité classique », alors que le CD11c est souvent très fortement positif</li> <li>• Localisation atypique au niveau du graphe CD45/SSC (≈ zone des monocytes)</li> <li>• CD20 fortement positif et CD10 positif dans 10 % des cas</li> <li>• CD24 et CD27 négatifs</li> </ul>
<p><b>Myélogramme/BOM</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os de dureté augmentée avec une aspiration difficile liée à une myélofibrose</li> <li>• Localisation médullaire dans la quasi-totalité des cas (avec un frottis pauvre le plus souvent en raison de la fibrose)</li> <li>• Si une BOM est réalisée, on observera un infiltrat interstitiel, souvent localisé et parfois étendu, associé à une fibrose localisée aux infiltrats</li> </ul>
<p><b>Caryotype</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caryotype anormal dans 60 % des cas sans anomalie spécifique</li> <li>• Les anomalies du chromosome 5 sont les plus fréquentes</li> </ul>
<p><b>Biologie moléculaire</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mutation BRAF V600E est retrouvée dans la quasi-totalité des leucémies à tricholeucocytes alors qu'elle est absente des autres syndromes lymphoprolifératifs B. Cette mutation peut être retrouvée dans d'autres pathologies (notamment 4 % des myélomes multiples)</li> <li>• La mutation MAP2K1 est retrouvée chez les patients sans mutations de BRAF</li> <li>• Profil de la région variable des Ig (IgVH) muté dans 80 % des cas</li> </ul>
<p><b>Autres</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypergammaglobulinémie polyclonale dans 30 % des cas</li> </ul>



# Leucémie lymphoïde chronique

## GÉNÉRALITÉS

- Lymphome B mature « post-centre germinatif » (≈ Ly B mémoire).
- C'est le syndrome lymphoprolifératif le plus fréquent (50 % des cas) avec une incidence estimée à 3,6/100 000 habitants.
- Âge moyen au diagnostic : 71 ans (très rare avant 40 ans).
- Prédominance masculine.
- La lymphocytose B monoclonale concerne 3,5 % de la population générale après 40 ans, le risque d'évolution vers une LLC est estimé à 1 % par an.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Découverte fortuite sur un hémogramme dans 50 % des cas.
- Un syndrome tumoral est parfois le point d'appel (adénopathies isolées ou multiples parfois associées à une splénomégalie).
- Les signes généraux et les complications sont rares au diagnostic.
- Les infections sont la première cause de mortalité. Ce sont principalement des infections bactériennes (oropharyngées et respiratoires) qui sont liées à l'hypogammaglobulinémie et la neutropénie.
- La LLC peut évoluer en syndrome de Richter (lymphome agressif compliquant 3 à 5 % des LLC). Un SMD ou une LAM sont possibles mais plutôt liés aux traitements utilisés (notamment fludarabine et chloraminophène).

### ➔ Hémogramme

- L'hyperlymphocytose est très variable d'un patient à l'autre (peut parfois atteindre plusieurs centaines de G/L).
- Anémie et thrombopénie possibles. Elles sont principalement liées à l'envahissement médullaire. Les cytopénies d'origines auto-immunes sont rapportées pour 10 à 15 % des patients (l'AHAI est la plus fréquente ; les thrombopénies et les érythroblastopénies sont plus rares).



### ➔ Différentes formes

- Lymphocytose B monoclonale si clone < 5 G/L et asymptomatique.
- Leucémie lymphoïde chronique si clone > 5 G/L et/ou symptomatique (la classification de Binet permet de séparer 3 stades différents).

Stade	%	Survie	Aires ganglionnaires	Hémogramme
A	80	15,5 ans	< 3 aires atteintes	Hb > 10 g/dL et plaquettes > 100 G/L
B	15	5,5 ans	≥ 3 aires atteintes	
C	5	3 ans	/	Hb < 10 g/dL ou plaquettes < 100 G/L

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Morphologie des lymphocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LLC typique : majorité de petits lymphocytes matures, à haut rapport nucléocytoplasmique (&gt; 0,9) et avec noyau régulier comportant une chromatine dense à mottée et non nucléolée. Présence possible de rares immunoblastes (&lt; 3 %), prolymphocytes (&lt; 10 %) et formes atypiques (&lt; 15 %)</li> <li>• LLC atypique : formes atypiques ≥ 15 % (noyau avec encoche large et peu profonde, cytoplasme abondant, etc.). Associée à la trisomie 12 dans 50 % des cas</li> <li>• LLC mixte : prolymphocytes compris entre 10 et 55 %</li> </ul>
<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence fréquente de cellules lysées (= ombres de Gumprecht). Ces éléments n'étant pas comptés dans la formule manuelle, il est préférable de rendre la formule automate pour éviter de sous-estimer les lymphocytes</li> <li>• Rouleaux d'hématies en cas d'Ig monoclonales associées</li> <li>• Sphérocytes ± agglutinats de GR ou GR phagocytées par les PNN/monocytes en cas d'AHAI associée</li> </ul>
<b>Immunophénotypage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LLC typique si score de Matutes à 4 ou 5. Expression faible ou négative des marqueurs de la lignée B (slg, CD20, CD22, CD79b, FMC7). CD5 et CD23 positifs dans plus de 90 % des cas</li> <li>• LLC atypique si score de Matutes à 3 (5 % des cas). Expression variable des marqueurs de la lignée B et du CD23. Le CD5 reste positif dans la majorité des cas</li> <li>• D'autres marqueurs sont utiles à visée diagnostique (CD43+, CD200+, CD180-, CD148+ faible CD81- ou faible)</li> <li>• D'autres marqueurs sont utiles à visée pronostique (pronostic défavorable si positivité du CD38, de ZAP-70, du CD49d ou présence d'un taux élevé de CD23 soluble)</li> </ul>



<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen facultatif. Utile en cas de doute sur l'origine de la cytopénie (toxique ? Envahissement ? Auto-immune ? SMD associé ?)</li> <li>• L'envahissement médullaire est quasi constant</li> <li>• Si une BOM est réalisée, on pourra observer un infiltrat nodulaire + interstitiel ou massif</li> </ul>
<b>Ponction/biopsie ganglionnaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examens facultatifs. Utiles en cas de suspicion de syndrome de Richter</li> <li>• C'est un lymphome agressif caractérisé par l'apparition brutale d'une AEG, des adénopathies asymétriques et des LDH très élevées</li> <li>• Il complique 3 à 5 % des LLC</li> </ul>
<b>Test de Coombs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen réalisé au diagnostic et en cas d'apparition d'une anémie afin d'objectiver une AHAI</li> <li>• L'AHAI est la cytopénie immune la plus fréquente au cours de la LLC ; elle est présente au diagnostic dans 1/3 des cas et au cours de l'évolution dans 2/3 des cas</li> <li>• Sa fréquence est estimée à 2,9 % pour le stade A et 10,6 % pour les stades B et C</li> <li>• AHAI à Ac « chauds » dans 87 % des cas et AHAI à Ac « froids » dans 13 % des cas</li> </ul>
<b>Électrophorèse des protéines sériques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen réalisé au diagnostic et en cas d'apparition de complications infectieuses afin d'objectiver une Ig monoclonale</li> <li>• Mise en évidence d'un pic monoclonal dans 10 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une Ig monoclonale &lt; 10 g/L d'isotype IgM</li> </ul>
<b>Caryotype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en évidence d'une ou plusieurs anomalies par FISH dans 80 % des cas. Les anomalies les plus fréquentes sont la del(13q14), la del(11q22-23), la del(17p) et la trisomie 12</li> <li>• La del(13q14) est présente dans 55 à 63 % des cas. C'est l'anomalie la plus fréquente et elle est associée à un bon pronostic</li> <li>• La del(11q23) est retrouvée dans 15 à 20 % des cas. Elle est corrélée à de volumineuses adénopathies et associée à un mauvais pronostic</li> <li>• La del(17p) est retrouvée dans 6 % des cas au diagnostic et 30 % des cas si échec du traitement ou rechute. Elle est associée à une résistance à la fludarabine et un mauvais pronostic</li> <li>• La trisomie 12 est retrouvée dans 11 à 25 % des cas et corrélée avec les formes atypiques d'un point de vue cytologique</li> <li>• De très rares cas de LLC avec t(14;18) ou t(11;14) ont été publiés</li> </ul>





<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La perte du gène suppresseur de tumeur P53 est à rechercher systématiquement car elle peut être positive en l'absence de del(17p)</li></ul>
<b>Autres marqueurs de mauvais pronostic</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• B2m sérique augmentée (marqueur de masse tumorale)</li><li>• Temps de doublement des lymphocytes &lt; 12 mois (réalisation de 3 hémogrammes sur 6 à 12 mois ; possible si clone &gt; 30 G/L)</li><li>• IgVH non mutée (&gt; 98 % d'homologie avec la séquence germinale)</li></ul>



# Leucémie/lymphome T de l'adulte

## GÉNÉRALITÉS

- C'est un lymphome agressif associé au virus HTLV-1. La contamination par le virus HTLV-1 a lieu lors de l'allaitement maternel dans la majorité des cas ; avec un temps de latence entre la primo-infection et le développement de la maladie supérieur à 50 ans.
- Concerne 1 à 4 % des 10 à 20 millions de personnes infectées par le virus (sud du Japon, Afrique intertropicale, Caraïbes, Amérique centrale et du sud, Roumanie et Iran du nord).
- Âge médian au diagnostic : 57 ans (rarement avant 40 ans).
- Survie médiane allant de 6 mois pour la forme leucémique jusqu'à 24 mois pour la forme chronique.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Formes agressives

- Elles représentent 80 % des cas.
- On distingue les formes leucémiques (taux de lymphocytes anormaux > 1 %) et les formes lymphomateuses (taux de lymphocytes anormaux < 1 %).
- Dans les 2 cas, on observe une polyadénopathie périphérique (sans atteinte médiastinale) pouvant être associée à une hépatosplénomégalie, des lésions osseuses, une atteinte cutanée, une atteinte pulmonaire et/ou une atteinte neurologique. Des infections opportunistes liées au déficit acquis de l'immunité cellulaire sont possibles au cours de l'évolution (notamment infections à CMV, pneumocystose, anguillulose maligne, cryptococcose neuroméningée, etc.).

### ➔ Formes persistantes

- Elles représentent 20 % des cas.
- On distingue les formes indolentes et chroniques.
- La forme indolente est caractérisée par un taux de leucocytes normal associé à quelques lymphocytes anormaux ( $\leq 5\%$ ) et une atteinte cutanée ou pulmonaire. Il n'y a pas de syndrome tumoral, d'atteinte neurologique, digestive ou osseuse. Le calcium et les LDH sont normaux.



- La forme chronique est caractérisée par une hyperleucocytose constituée principalement de lymphocytes anormaux associée à un syndrome tumoral (adénopathie et/ou hépatosplénomégalie) et une atteinte cutanée. Il n'y a pas d'atteinte neurologique, digestive ou osseuse. Le calcium et les LDH sont normaux.

## ➔ Hémogramme

- Hyperleucocytose variable en fonction du sous-type d'ATLL. Elle est absente dans les formes lymphomateuses et indolentes, elle est présente et peut être importante dans les formes leucémiques et chroniques.
- Anémie et thrombopénie très rares au diagnostic (< 10 % des cas).

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Morphologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellule de taille moyenne à grande, au cytoplasme modérément abondant et basophile et avec un noyau irrégulier d'aspect « foliacé » contenant une chromatine dense et parfois un petit nucléole</li> <li>• Cellules parfois présentes en faible quantité chez le porteur sain de HTLV-1 (absence d'intégration clonale de HTLV-1 dans ce cas)</li> </ul>
<b>Immunophénotypage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classiquement TCR<math>\alpha\beta</math>, CD45RO, CD3+, CD2+, CD5+</li> <li>• Perte d'expression fréquente du CD7 parfois associée à celle du sCD3</li> <li>• Expression forte et uniforme des marqueurs d'activations (CD25, HLA-DR et CD38)</li> <li>• CD4+ dans la majorité des cas ; doubles positifs dans de rares cas</li> </ul>
<b>Génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'anomalie caryotypique spécifique</li> <li>• Caryotype complexe fréquent dans les formes agressives</li> <li>• Les anomalies les plus fréquentes sont la trisomie 3, la trisomie 7, la perte de l'X et les anomalies structurales impliquant les chromosomes 6 et 14</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire dans 50 % des cas</li> </ul>
<b>HTLV-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sérologie HTLV-1 positive dans pratiquement 100 % des cas</li> <li>• Mise en évidence de l'intégration clonale de HTLV-1 par <i>western blot</i> (par définition, absent chez les porteurs sains d'HTLV-1)</li> </ul>
<b>Calcium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcémie présente chez environ 70 % des patients présentant une forme agressive (parfois très élevée)</li> </ul>



# Leucémie prolymphocytaire B

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome lymphoprolifératif B dont l'existence est actuellement controversée (sous-type de lymphome du manteau ?).
- Concerne 1 % des syndromes lymphoprolifératifs.
- Âge médian au diagnostic : 69 ans (prédominance masculine).
- Survie médiane de 3 ans.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Classiquement, la maladie est agressive d'emblée et associe signes B et volumineuse splénomégalie. Les adénopathies sont rares et quand elles sont présentes elles sont discrètes. Contrairement aux LPL-T, les manifestations cutanées sont absentes.
- Des formes indolentes ont été rapportées avec une évolution vers la forme agressive en 1 ou 2 ans maximum le plus souvent.

### ➔ Hémogramme

- Hyperlymphocytose souvent > 100 G/L au diagnostic avec un temps de doublement des lymphocytes < 1 mois.
- Anémie et thrombopénie retrouvées dans 50 % des cas. Neutropénie plus rare au diagnostic.



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Morphologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polylmphocytes &gt; 55 % (très souvent &gt; 90 %)</li> <li>• Cellule de taille moyenne, cytoplasme modérément abondant, clair et au contour régulier, noyau régulier comportant une chromatine dense et un nucléole unique proéminent</li> </ul>
<b>Immunophénotypage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chevauchement avec d'autres SLP-B comportant une splénomégalie (notamment LZM splénique et lymphome du manteau)</li> <li>• Score de Matutes <math>\leq 3</math> (sinon évolution d'une LLC)</li> <li>• Expression normale des marqueurs de la lignée B (CD20, CD22, CD24, CD79b, FMC7) et forte expression des Ig de surface</li> <li>• Positivité du CD5 dans 30 % des cas et du CD38 dans 50 % des cas</li> <li>• CD23, CD43, CD10, CD180 et CD200 négatifs dans la majorité des cas</li> </ul>
<b>Génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les anomalies les plus fréquentes sont la del(13q), la del(11q), la del(17p) et la del(6q)</li> <li>• Absence de t(11;14)</li> <li>• Mutation du gène <i>TP53</i> dans 50 % des cas</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire fréquente</li> </ul>



# Leucémie prolymphocytaire T

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome lymphoprolifératif T mature « post-thymique ».
- Concernent 2 % des syndromes lymphoprolifératifs (40 % des phénotypes T).
- Âge médian au diagnostic : 61 ans.
- Survie médiane de 7 mois sans traitement, 20 mois avec l'alemtuzumab et 48 mois avec alemtuzumab + greffe de CSH.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Classiquement, la maladie est agressive et disséminée d'emblée. Néanmoins, des formes indolentes ont été rapportées avec une évolution vers la forme agressive en 1 ou 2 ans maximum le plus souvent.
- Hépatosplénomégalie, polyadénopathies et atteintes cutanées fréquentes au diagnostic. Œdèmes périphériques et épanchements pleuraux possibles.

### ➔ Hémogramme

- Hyperlymphocytose souvent > 100 G/L au diagnostic avec un temps de doublement des lymphocytes < 1 mois.
- Anémie et thrombopénie retrouvées dans 50 % des cas. Neutropénie plus rare au diagnostic.



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Morphologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forme typique : cellule de taille moyenne, cytoplasme peu abondant et basophile comportant des blebs, noyau irrégulier comportant une chromatine dense et un nucléole unique proéminent</li> <li>• Formes atypiques : il existe de nombreux variants pouvant mimer une LPL-B, un ATLL, des cellules de Sézary ou une LLC</li> </ul>
<b>Immunophénotypage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classiquement TCR<math>\alpha\beta</math>, CD3+, CD2+, CD5+ associés à une positivité du CD26 et une forte expression du CD7</li> <li>• CD4+ dans la majorité des cas ; CD8+ dans environ 10 % des cas et double positif dans environ 20 % des cas</li> <li>• CD45 RO ou co-expression du CD45 RO et RA</li> <li>• Absence d'expression des marqueurs NK (CD16-, CD56-, CD57-) et des marqueurs d'immaturité (CD10-, TdT-, CD1a-)</li> <li>• Expression variable des marqueurs d'activation (CD25, HLA-DR, CD38)</li> <li>• Positivité fréquente du CD52 (impact thérapeutique important)</li> </ul>
<b>Génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies du chromosome 14 très fréquentes avec inv(14) dans 80 % des cas et t(14;14) dans 10 % des cas</li> <li>• Anomalies du chromosome 8 dans 80 % des cas (Iso8q ou t[8;8])</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire dans 50 % des cas</li> <li>• Si une BOM est réalisée, on observe souvent une fibrose réticulinique</li> </ul>



# Lymphome de Burkitt

## GÉNÉRALITÉS

- Lymphome B agressif regroupant 3 entités distinctes.

Différentes formes	
Forme endémique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concerne l'Afrique équatoriale et la Papouasie-Nouvelle-Guinée</li> <li>• Fréquent entre 2 et 16 ans</li> <li>• Âge médian : 7 ans</li> </ul>
Forme sporadique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possible à tout âge</li> <li>• Plus de la moitié des cas surviennent après 40 ans</li> </ul>
Patients immunodéprimés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concernent essentiellement les patients VIH au stade sida</li> <li>• Rares cas décrits chez les patients greffés et en cas de DIC</li> </ul>

- Concerne 5 % des lymphomes (70 % des formes pédiatriques).
- Survie globale à 5 ans estimée à 70 %.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Maladie très agressive avec un temps de doublement de la masse tumorale de 1 à 2 jours (= urgence diagnostique et thérapeutique).
- Maladie localisée (stade 1 ou 2 d'Ann Arbor) dans 30 % des cas et maladie disséminée (stade 3 ou 4 d'Ann Arbor) dans 70 % des cas.
- Dans les formes endémiques, les atteintes de la mâchoire et des autres os de la face prédominent. Association variable avec une atteinte abdominale et neuroméningée.
- Dans la forme sporadique, la localisation abdominale est prédominante. Les localisations neuroméningées et médullaires sont fréquemment associées mais les localisations ORL sont plus rares. Une atteinte bilatérale des seins a été décrite pendant la puberté et la lactation. L'atteinte ganglionnaire est plus fréquente chez les adultes que chez les enfants.
- Dans les formes liées au VIH, les atteintes ganglionnaire et neuroméningée sont prédominantes. On observe souvent une atteinte multiviscérale.



## ➔ Hémogramme

- Dissémination sanguine plus fréquente pour les formes non liées au VIH.
- Érythromyélie et cytopénies fréquentes en cas d'envahissement médullaire.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Morphologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible quantité de cellules anormales le plus souvent</li> <li>• « Grandes cellules » mais taille inférieure aux DLBCL. Haut rapport nucléocytoplasmique avec cytoplasme intensément basophile et comportant parfois plusieurs petites vacuoles rondes visibles également sur le noyau. Noyau arrondi et sans encoche, avec une chromatine de densité variable (allant jusqu'à un aspect motté) et contenant parfois un ou plusieurs petits nucléoles</li> <li>• Différenciation plasmocytaire possible dans les formes liées au VIH</li> </ul>
<b>Immunophénotypage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSC plus faible et Ki67 plus élevé (&gt; 90 %) que pour les DLBCL</li> <li>• Absence de marqueurs d'immaturités (CD45+ fort, CD34-, TDT-)</li> <li>• Expression des marqueurs de la lignée B (CD19, CD20, CD22, CD24), des marqueurs du centre germinatif (CD10+ BCL6+), expression des Ig de surface et du CD38 et forte expression du CD43</li> <li>• Le BCL2, le CD5, le CD138 et le CD44 sont souvent négatifs</li> <li>• CD21 positif dans les formes endémiques mais négatif dans les formes sporadiques et chez les immunodéprimés</li> </ul>
<b>Génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'anomalie la plus fréquente est la t(8;14) qui est mise en évidence dans 80 % des cas. La t(2;8) est mise en évidence dans 15 % des cas et la t(8;22) dans 5 % des cas</li> <li>• La t(8;14) n'est pas spécifique du lymphome de Burkitt ; elle est mise en évidence dans 15 % des DLBCL et rarement dans d'autres hémopathies (notamment LAL, myélome et lymphome folliculaire)</li> </ul>
<b>EBV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en évidence d'EBER (ARNB codant pour l'EBV) dans les cellules tumorales</li> <li>• Positif dans 98 % des formes endémiques, 20 % des formes sporadiques et 30 à 40 % des formes associées au VIH</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire dans 20 % des formes endémiques et 70 % des formes sporadiques et liées au VIH</li> <li>• On parle d'envahissement médullaire si cellules anormales &gt; 10 %</li> <li>• On retrouve souvent un excès de cellules en mitose et en apoptose</li> <li>• Une nécrose médullaire étendue est parfois observée</li> </ul>



# Lymphome de la zone marginale

## GÉNÉRALITÉS

- Lymphome B mature « post-centre germinatif » (= Ly B mémoire).
- Âge médian au diagnostic : 60 ans (prédominance masculine).
- La survie à 5 ans se situe entre 70 et 90 %.
- Favorisé par la stimulation antigénique chronique, notamment maladies auto-immunes et infections chroniques préexistantes (ex. : lien fort entre *Helicobacter pylori* et lymphome gastrique ; lien fort entre VHC et LZM du MALT ou ganglionnaire).
- Lymphome B fréquent (10 % des LNH) avec dissémination sanguine variable (absente ou modérée pour les LZM du MALT et ganglionnaire ; fréquente pour les LZM spléniques).

ⓘ **REMARQUE** : MALT (70 %) > splénique (20 %) > ganglionnaire (10 %).

---

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- On observe souvent un stade Ann Arbor 1-2 au diagnostic et une évolution indolente de la maladie.
- La symptomatologie est variable selon la localisation. Les LZM spléniques et le SRPL ont une splénomégalie parfois très volumineuse et pouvant être associée à une hépatomégalie.
- On retrouve parfois des formes sanguines ou médullaires « isolées » (LZM splénique débutant ?).

### ➔ Hémogramme

- Dissémination sanguine et cytopénies rares dans le LZM ganglionnaire et le LZM du MALT.
- Hyperlymphocytose inconstante et généralement modérée dans le LZM splénique. On observe fréquemment une thrombopénie et une anémie modérée liée à l'hypersplénisme.



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<p><b>Morphologie des lymphocytes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• On retrouve souvent une population lymphocytaire hétérogène sans anomalies morphologiques majeures</li> <li>• On note parfois la présence de lymphocytes à différenciation lymphoplasmocytaire (noyau mature et excentré associé à un cytoplasme basophile d'abondance variable), de lymphocytes d'allure « monocytoïde », de lymphocytes villeux (petits lymphocytes avec un noyau rond comportant une chromatine dense ou mottée associés à un cytoplasme modérément abondant et de basophilie variable, et comportant des villosités à 1 ou plusieurs pôles de la cellule)</li> <li>• Les lymphocytes villeux, quand ils sont présents, sont &lt; 20 % dans les LZM spléniques et &gt; 20 % dans les SRPL</li> </ul>
<p><b>Myélogramme/BOM</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire dans 88 à 100 % des cas de LZM splénique, 28 à 43 % des cas de LZM ganglionnaire et &lt; 10 % des cas de LZM du MALT</li> <li>• Si une BOM est réalisée, on pourra observer une infiltration intravasculaire, interstitielle ou la présence de nodules au niveau para et intertrabéculaire</li> </ul>
<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de Matutes &lt; 3</li> <li>• Expression normale des marqueurs de la lignée B (slg, CD20, CD22, CD79b, FMC7)</li> <li>• CD5, CD10 et CD23 négatif dans &gt; 80 % des cas. Le CD200 et le CD180 sont positifs dans la majorité des cas. Le CD43 est négatif ou positif faible</li> <li>• Marqueur de différenciation lymphoplasmocytaire CD38+ dans 20 à 30 % des cas</li> <li>• Le LZM splénique et le SRPL ont des profils immunophénotypiques différents : « CD42+, CD27+, CD180+ faible, CD76-, CD11c+ et CD103+ » pour le premier et « CD24-, CD27-, CD180+ fort, CD76+, CD11c+ fort et CD103+ » pour le second</li> </ul>
<p><b>Caryotype</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certaines anomalies sont en faveur d'un LZM (notamment trisomie 3 et trisomie 18)</li> <li>• D'autres anomalies sont spécifiques à certaines entités. On peut citer par exemple la del(7q) qui est retrouvée dans 40 % des formes spléniques et la t(11;18) qui est retrouvée dans 20 à 35 % des MALT pulmonaires et gastriques et 15 à 20 % des MALT oculaires</li> </ul>
<p><b>Électrophorèse des protéines sériques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig monoclonale dans 1/3 des LZM spléniques. Elle peut être &gt; 30 g/L et d'isotype IgM le plus souvent</li> <li>• Ig monoclonale rare dans les autres types de LZM</li> </ul>



# Lymphome du manteau

## GÉNÉRALITÉS

- Lymphome B mature « pré-centre germinatif » (≈ Ly B mature naïf).
- Lymphome B rare (6 % des LNH) mais dissémination sanguine fréquente (50 %).
- Âge médian au diagnostic : 60 ans (prédominance masculine).
- Survie à 5 ans < 10 % (peu de rémission complète et rechute précoce).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Évolution agressive avec signes généraux fréquents au diagnostic.
- On observe souvent un stade Ann Arbor 3-4 au diagnostic.
- Le tableau classique associe polyadénopathies superficielles et profondes, hépatosplénomégalie fréquente et parfois atteinte extraganglionnaire (tractus gastro-intestinal dans 30 % des cas). Les signes B sont présents dans 25 à 50 % des cas au diagnostic.

### ➔ Hémogramme

- Un tiers des patients présentent une anémie modérée au diagnostic.
- Taux de lymphocytes variable.



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<p><b>Morphologie des lymphocytes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le LCM typique est constitué d'une majorité de cellules ayant une taille variable, un rapport nucléocytoplasmique souvent élevé et un noyau irrégulier (boursoufflé) comportant une chromatine intermédiaire et un petit nucléole bien visible</li> <li>• Il existe des variantes à petites cellules (à différencier d'une LLC atypique et d'un LZM)</li> <li>• Il existe des variantes blastoïdes (à différencier d'un DLBCL ou d'une leucémie aiguë)</li> </ul>
<p><b>Myélogramme/BOM</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire dans 80 % des cas</li> <li>• Si une BOM est réalisée, on pourra observer un infiltrat interstitiel, nodulaire ou massif</li> </ul>
<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de Matutes &lt; 3</li> <li>• Expression normale des marqueurs de la lignée B (slg, CD20, CD22, CD79b, FMC7)</li> <li>• CD5 (forte intensité) positif dans plus de 90 % des cas et CD23 négatif dans plus de 80 % des cas. Le CD200 et le CD180 sont négatifs dans la majorité des cas. Le CD43 est faiblement positif</li> <li>• Les variants pléiomorphes et blastoïdes peuvent présenter des variations phénotypiques. Les plus fréquentes sont CD23+ (21 %) &gt; CD5- (12 %) &gt; FMC7- (11 %) &gt; CD10+ (8 %)</li> <li>• Le Ki67 est généralement &gt; 60 % dans les variants pléiomorphes et blastoïdes alors qu'il est &lt; 60 % dans les formes typiques</li> </ul>
<p><b>Génétique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La t(4;14) responsable d'une hyperexpression de la cycline D1 est retrouvée dans la quasi-totalité des cas. Cette anomalie est visible dans 70 % des cas au caryotype conventionnel et dans la quasi-totalité des cas en FISH. L'hyperexpression de la cycline D1 peut être mise en évidence en immunohistochimie et en RT-PCR dans les cas difficiles</li> <li>• Il existe de rares cas de LCM CCND1 négatifs (la surexpression de CCND2, CCND3 ou SOX11 est alors un argument en faveur du LCM)</li> <li>• La tétraploïdie est associée aux variants blastoïdes</li> </ul>



# Lymphome folliculaire

## GÉNÉRALITÉS

- Lymphome B mature « centre germinatif » (= centrocytes).
- Lymphome B fréquent (22 % des LNH) mais dissémination sanguine rare (10 %).
- Âge médian au diagnostic : 60 ans (prédominance féminine).
- L'index pronostique international du lymphome folliculaire (FLIPI) permet de classer les patients en 3 catégories en fonction de l'âge, du stade d'Ann Arbor, du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux de LDH et du taux d'Hb avec une survie à 5 ans allant de 52 à 91 %.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- L'évolution est indolente mais les rechutes sont fréquentes.
- On observe souvent un stade d'Ann Arbor 3-4 au diagnostic.
- Le tableau classique est défini par la présence de multiples adénopathies profondes et périphériques dont la taille évolue lentement au cours du temps. L'atteinte extraganglionnaire est rare. Les signes B sont présents dans 20 % des cas au diagnostic.
- Évolution rare vers un lymphome agressif (DLBCL > Burkitt-like >...).

### ➔ Hémogramme

- Le taux de lymphocyte est normal ou discrètement augmenté.
- Les cytopénies sont rares.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<p><b>Morphologie des lymphocytes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La forme typique est constituée d'une majorité de petits lymphocytes matures, à rapport nucléocytoplasmique <math>\approx 1</math> et noyau avec un sillon étroit et profond comportant une chromatine dense et non nucléolée</li> <li>• Il existe des formes atypiques avec encoche non visible (<math>\approx</math> ressemble à un noyau isolé) ou avec des cellules de grande taille dont le noyau comporte plusieurs encoches</li> </ul>
<p><b>Myélogramme/BOM</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire dans 80 % des cas</li> <li>• Si une BOM est réalisée, on trouvera le plus souvent la présence d'agrégats ou de nodules au niveau paratrabéculaire</li> </ul>
<p><b>Ponction/biopsie ganglionnaire</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Architecture folliculaire le plus souvent</li> <li>• Classification histologique selon la proportion de centrocytes et de centroblastes. Majorité de centrocytes dans le type 1, mélange de centrocytes et centroblastes dans les types 2 et 3A et majorité de centroblastes dans le type 3B. Les types 1, 2 et 3A sont classés en « bas grade ». Le type 3B est classé en « haut grade »</li> </ul>
<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD10 (= marqueur du centre germinatif) positif dans &gt; 90 % des cas. Sa positivité diminue dans les LF grades 3. Il est conseillé de coupler le CD10 à un fluorochrome fortement fluorescent (ex. : phycoérythrine) afin d'éviter les faux négatifs</li> <li>• Autres marqueurs du centre germinatif souvent positifs (CD38, BCL6)</li> <li>• Score de Matutes <math>\leq 3</math> (CD5 et CD23 négatifs dans la majorité des cas)</li> <li>• Expression normale des marqueurs de la lignée B (slg, CD20, CD22) sauf le CD19 qui est parfois diminué ou négatif</li> <li>• BCL2+ dans 90 % des bas grades et 50 % des hauts grades</li> <li>• CD43- (peut être positif dans les hauts grades)</li> <li>• Ki67 &lt; 20 % dans les bas grades et &gt; 20 % dans les hauts grades</li> </ul>
<p><b>Génétique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(14;18) ou le gène de fusion <i>BCL2-IgH</i> sont retrouvés dans 90 % des cas de LF de grade 1 ou 2. La t(14;18) n'est pas spécifique et peut être retrouvée dans d'autres pathologies (notamment DLBCL et hyperplasie folliculaire bénigne)</li> <li>• Des anomalies additionnelles sont souvent associées. Certaines ont une influence sur le pronostic : notamment la del(17p) et la del(6q23-26)</li> <li>• Présence d'une translocation variante dans de rares cas, notamment t(2;18) ou t(18;22)</li> </ul>



# Lymphome T angio-immunoblastique

## GÉNÉRALITÉS

- Syndrome lymphoprolifératif T (associé à un clone B dans 10 à 14 % des cas).
- Concerne 2 % des LNH (dissémination sanguine et médullaire quasi constante).
- Âge médian au diagnostic : 62 ans.
- Survie globale à 5 ans : 10 à 30 %.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- On observe souvent un stade d'Ann Arbor 3-4 au diagnostic.
- Polyadénopathies, hépatosplénomégalie et atteinte cutanée sont très fréquentes. Association variable avec des œdèmes, de l'ascite et des épanchements pleuraux et péricardiques.
- Évolution agressive avec signes généraux fréquents au diagnostic.

### ➔ Hémogramme

- Anémie et lymphopénie très fréquentes.
- Éosinophilie dans 30 % des cas et pouvant être très importante.
- Plasmocytose sanguine, en quantité variable, dans 30 % des cas.



### INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Morphologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Population lymphocytaire hétérogène associant un contingent réactionnel et des cellules T pathologiques</li> <li>• Association possible à des plasmocytes</li> </ul>
<b>Immunophénotypage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression variable des marqueurs pan-T (avec négativité fréquente du CD7 et du sCD3) ; le CD3c reste positif dans 100 % des cas</li> <li>• Expression quasi constante du CD4 et expression du CD10 dans plus de 80 % des cas. À l'inverse, le CD8 et le CD56 ne sont jamais exprimés</li> <li>• La mise en évidence d'un clone T sCD3- CD4+ a une excellente valeur prédictive positive pour le diagnostic de LAI (VPP = 94 %)</li> <li>• Un petit contingent (&lt; 5 %) de cellules T sCD3+, CD4+, CD10+ peut être présent de manière physiologique dans le sang périphérique</li> </ul>
<b>Génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomies 3 et 5 fréquemment retrouvées mais non spécifiques</li> <li>• Réarrangement clonal du TCR dans 78 à 95 % des cas</li> </ul>
<b>Bilan d'immunité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyper Ig polyclonale fréquente au diagnostic</li> <li>• AHAI, vascularite et thyroïdite auto-immune retrouvées pour un nombre significatif de patients au cours de l'évolution</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation médullaire quasi constante</li> </ul>



# Maladie de Waldenström

## GÉNÉRALITÉS

- Lymphome B mature « post-centre germinatif » (= Ly B mémoire IgM). C'est le plus fréquent des lymphomes lymphoplasmocytaires.
- Lymphome B rare (1 % des LNH et 6 % des syndromes lymphoprolifératifs).
- Âge médian au diagnostic : 70 ans (plus fréquent chez les hommes caucasiens).
- Les apparentés du 1<sup>er</sup> degré ont 20 fois plus de risques de développer une MW.
- L'évolution IMSI à IgM vers MW est de 1,5 % par an. L'évolution des formes asymptomatiques vers une forme symptomatique est de 55 % au bout de 5 ans.
- Le score IPSS basé sur l'âge, le taux d'Hb et de plaquettes, la B2M et le taux d'IgM permet de classer les patients en 3 catégories avec une survie à 5 ans allant de 36 à 87 %.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- 25 % des patients sont asymptomatiques au diagnostic.
- Les symptômes les plus fréquents sont les signes généraux (fièvre, asthénie, sueurs nocturnes et perte de poids) et le syndrome d'hyperviscosité. Ce dernier est une urgence médicale, il se manifeste souvent par un syndrome hémorragique (thrombopathie acquise) et des signes neurologiques (céphalées, vertiges, acouphènes, diminution de l'acuité visuelle, etc.).
- Les adénopathies (souvent cervico-axillaires), l'hépatosplénomégalie et les localisations viscérales (souvent gastro-intestinales) sont plus rares. Les autres symptômes sont exceptionnels.

### ➔ Hémogramme

- L'anémie et la présence d'hématies en rouleaux sont très fréquentes au diagnostic. L'anémie est liée principalement à l'hémodilution induite par l'IgM ; elle peut également être secondaire à l'envahissement médullaire, voire à la présence d'agglutinines froides.
- Une thrombopénie et/ou une neutropénie sont possibles (liées à l'envahissement médullaire).
- Une hyperlymphocytose est facultative et modérée quand elle est présente.

## ➔ Classification des Ig monoclonales IgM (adapté de l'IWWM-2, 2003<sup>43</sup>)

Paramètre	IMSI	Pathologies associées aux IgM	Waldenström asymptomatique	Waldenström symptomatique
IgM monoclonale	+	+	+	+
Signes liés à l'IgM	-	+	-	±
Infiltration médullaire	-	-	+	+
Signes liés à l'infiltration médullaire	-	-	-	±

## ➔ Définition des différents critères

- IgM monoclonale :
  - c'est un critère quelle que soit sa concentration ;
  - elle est inférieure à 30 g/L dans la quasi-totalité des IMSI ;
  - elle est supérieure à 30 g/L dans 30 % des maladies de Waldenström au moment du diagnostic.
- Signes liés à l'IgM :
  - AHAI avec agglutinines froides ;
  - cryoglobulinémie type I ou II (si association au VHC) ;
  - neuropathies périphériques liées à des Ac anti-MAG ;
  - amyloïdose.
- Infiltration médullaire :
  - définie par au moins 10 % de cellules B clonales ;
  - comprend des petits lymphocytes matures + lymphoplasmocytes + plasmocytes.
- Signes liés à l'infiltration médullaire :
  - signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids et asthénie) ;
  - cytopénies liées à l'envahissement médullaire ;
  - organomégalies et adénopathies.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'hématies en rouleaux liées à l'Ig monoclonale</li> <li>• La présence de lymphoplasmocytes est facultative</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans un 1/3 des cas sont retrouvés un mélange de petits lymphocytes matures + lymphoplasmocytes + plasmocytes, dans un 1/3 des cas on retrouve une prédominance de petits lymphocytes et dans un 1/3 des cas on retrouve un mélange de petits lymphocytes matures + plasmocytes</li> <li>• On observe parfois des amas lymphocytaires et/ou un excès de mastocytes</li> <li>• Si une BOM est réalisée, on pourra observer un infiltrat interstitiel, diffus, en plages ou nodulaire associé à une hyperplasie mastocytaire</li> </ul>
<b>Immunophénotypage des lymphocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de Matutes &lt; 3</li> <li>• Expression normale des marqueurs de la lignée B (Ig, CD20, CD79b, FMC7) à l'exception du CD22 qui est souvent faible</li> <li>• CD25 positif dans 90 % des cas</li> <li>• CD5-, CD10-, CD23- dans 60 % des cas (parmi ces 3 marqueurs c'est le CD5 qui est le plus souvent exprimé de manière aberrante)</li> <li>• Le CD38 et le CD27 sont fréquemment exprimés</li> <li>• Une expression du CD13 <math>\geq 2</math> % est en faveur d'un LPL/MW ; sensibilité à 88,3 % et spécificité à 87,9 % (Raimbault et al., 2019<sup>34</sup>)</li> </ul>
<b>Immunophénotypage des plasmocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phénotype différent du myélome et des IMSI « non IgM »</li> <li>• Classiquement CD45+, CD19+, CD56-</li> <li>• On observe parfois une expression diminuée du CD138</li> </ul>
<b>Caryotype</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La del(6q) est présente dans 60 % des cas (possible dans d'autres SLP-B) et la trisomie 4 dans 20 % des cas (absent des autres SLP-B)</li> <li>• Les anomalies classiques de nombreux SLP-B à petites cellules sont rares, voire inexistantes, dans la MW</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de la mutation MYD88 L265P dans 86 % des MW, mais aussi dans 80 % des IMSI à IgM, 20 % des lymphomes B à grandes cellules (type ABC ++++) et 6 % des LZM</li> <li>• Le statut mutationnel de MYD88 associé au statut mutationnel de CXCR4 permet de prédire la gravité de la maladie et le pronostic. Les patients MYD88 « L265P » + CXCR4 « non-sens » ont une maladie très agressive, les patients MYD88 « L265P » + CXCR4 « sauvage ou faux sens » ont un profil intermédiaire, et les patients MYD88 « sauvage » CXCR4 « sauvage » ont une maladie peu agressive au diagnostic</li> </ul>



# Myélome multiple

## GÉNÉRALITÉS

- Concerne < 2 % des cancers et 10 % des hémopathies malignes.
- Deux fois plus fréquents chez les Africains, rares chez les Asiatiques.
- L'âge médian au diagnostic est de 70 ans (rare avant 40 ans).
- L'incidence est de 6 cas/100 000 habitants/an.
- Le score IPPS (2005) basé sur la B2M et l'albumine permet de classer les patients en 3 catégories avec une survie médiane allant de 29 mois à 62 mois.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Les symptômes les plus fréquents au diagnostic sont les douleurs osseuses ou rachidiennes persistantes et non calmées par le repos ou les antalgiques de niveau 1, 2 ou 3.
- Plus rarement, on peut retrouver des fractures pathologiques, des signes cliniques d'insuffisance rénale aiguë (plus fréquents en cas de myélome à chaînes légères), des signes liés à l'hypercalcémie, une compression médullaire et/ou un syndrome hémorragique (lié à une thrombopathie ou à une amylose AL associée).
- De manière exceptionnelle, on peut observer un syndrome d'hyperviscosité en cas d'IgG ou d'IgA très élevé. Les symptômes les plus fréquents sont des céphalées, des vertiges, des acouphènes, une diminution de l'acuité visuelle, et/ou une hémorragie rétinienne.
- Les infections bactériennes récurrentes représentent la première cause de mortalité. Elles sont liées à l'hypogammaglobulinémie et aux anomalies des lymphocytes.
- L'association avec une amylose AL devra être suspectée en cas d'insuffisance cardiaque, de syndrome néphrotique, de neuropathie périphérique ou de syndrome du canal carpien.

## ➔ Hémogramme

- Présence d'une anémie dans 50 % des cas ; elle est normo ou macrocytaire et arégénérative. Elle est généralement multifactorielle (hémodilution, infiltration médullaire, diminution de la sécrétion d'EPO, chimiothérapie).
- Une thrombopénie et/ou une neutropénie sont plus rares au diagnostic.

## ➔ Classification des Ig monoclonaux non IGM (adapté de l'IMWG, 2014<sup>44</sup>)

Paramètre	IMSI	Myélome indolent	Myélome symptomatique
Composant monoclonal sérique ou urinaire	Pic IgG ou IgA < 30 g/L	Pic IgG ou IgA > 30 g/L	
	ET	ET/OU	
Plasmocytose médullaire	< 10 %	> 10 %	> 10 % OU plasmocytome prouvé histologiquement
	ET		
Critères CRAB et biomarqueurs de malignité	Absence		≥ 1 critère

## ➔ Symptomatique ou asymptomatique ?

- Critères CRAB : hypercalcémie (> 2,75 mmol/L), insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 40 mL/min), anémie (Hb < 10 g/dL) et/ou atteinte osseuse (≥ 1 lésion ostéolytique à la radiographie, TDM ou TEP).
- Biomarqueurs de malignité : plasmocytose médullaire ≥ 60 %, rapport  $\kappa/\lambda$  ou  $\lambda/\kappa$  > 100 (avec concentration ≥ 100 mg/L) et/ou plus d'une lésion focale ≥ 5 mm à l'IRM.

## ➔ Autres formes cliniques

- Leucémie à plasmocytes : on parle de leucémie à plasmocytes en cas de plasmocytose sanguine > 2 G/L ou > 20 %. Elle complique 1 à 4 % des myélomes ou peut être inaugurale dans de rares cas. Son pronostic est sombre.
- Plasmocytome solitaire osseux ou extra-osseux : c'est une tumeur plasmocytaire localisée à un seul os ou de localisation extra-osseuse (sphère ORL +++). Elle peut s'accompagner d'un petit pic monoclonal et se traite le plus souvent par chirurgie d'exérèse + radiothérapie.



- Syndrome POEMS : pathologie pouvant être associée à une IMSI ou un myélome et caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale (chaînes légères presque toujours  $\lambda$ ) associée à une polyneuropathie et d'autres symptômes variés. On observe des lésions osseuses condensantes uniques ou multiples dans 50 % des cas et une élévation du VEGF dans presque 100 % des cas.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<p><b>Morphologie des plasmocytes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les anomalies morphologiques spécifiques de la malignité sont : chromatine déliée, présence d'un nucléole volumineux, irrégularités nucléaires, élévation du rapport nucléocytoplasmique, disparition de l'archoplasm et anisocaryose (entre les plasmocytes et au sein d'un plasmocyte multinucléé)</li> <li>• La présence de plus de 25 % de plasmocytes ayant une morphologie lymphoplasmocytaire est associée à la t(11;14) qui est de pronostic favorable</li> <li>• La présence de plus de 12 % de plasmocytes immatures et/ou de plus de 2 % de plasmoblastes est associée à la t(4;14) qui est de pronostic défavorable</li> <li>• La présence de plasmocytes présentant des irrégularités nucléaires est associée à un pronostic défavorable</li> </ul>
<p><b>Frottis sanguin</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'hématies en rouleaux liées à l'Ig monoclonale</li> <li>• Quelques plasmocytes circulants peuvent être retrouvés dans le sang. Une augmentation du taux de plasmocytes circulants est un signe d'évolution de la maladie (leucémie à plasmocytes si &gt; 20 % ou 2 G/L)</li> </ul>
<p><b>Myélogramme/BOM</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic confirmé si plasmocytose médullaire &gt; 10 %</li> <li>• L'infiltration plasmocytaire n'est pas homogène : on observe parfois de petits îlots de plasmocytes nécessitant le décompte de nombreuses cellules sur plusieurs lames afin d'être le plus objectif possible</li> <li>• Si décompte &lt; 10 % avec forte suspicion clinique, refaire un myélogramme sur un autre site ou proposer une BOM</li> <li>• Rechercher systématiquement la présence de dépôts amyloïdes (association myélome et amylose AL dans 20 % des cas). La BOM est plus sensible que le myélogramme pour cette recherche</li> </ul>



<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation des marqueurs de repérage des plasmocytes (CD45, CD38 et CD138). Cette combinaison permet d'isoler les plasmocytes tumoraux (majoritairement CD45<sup>-</sup> ou dim), de détecter les plasmocytes CD138<sup>dim</sup> (plasmoblastes et plasmocytes apoptotiques), de détecter les plasmocytes tumoraux CD38<sup>dim</sup> (rares cas décrits) et de détecter les cellules CD38<sup>+</sup> non plasmocytaires (ex. : certains LNH-B)</li> <li>• Identification des plasmocytes tumoraux à l'aide des marqueurs de malignité (CD19, CD20, CD27, CD28, CD56, CD117). CD19<sup>-</sup> et CD56<sup>+</sup> sont les marqueurs de malignité les plus fréquents ; ils permettent de détecter &gt; 90 % des plasmocytes tumoraux. La positivité du CD20 est associée à une morphologie lymphoplasmocytaire et à la translocation t(10;14). Le CD56 est un marqueur de malignité mais sa perte d'expression est associée à une dissémination extramédullaire des plasmocytes. La négativité du CD27 ou la positivité du CD28 sont associées à la translocation t(4;14)</li> <li>• Il n'y a pas de différence phénotypique significative au niveau des plasmocytes tumoraux d'IMSI, de myélome indolent et de myélome symptomatique</li> <li>• Le ratio « plasmocytes tumoraux/normaux » aide au diagnostic différentiel entre IMSI et myélome. Un ratio &gt; 97 % est en faveur d'un myélome</li> <li>• Le ratio « plasmocytes/précurseurs médullaires » aide au diagnostic différentiel entre IMSI et myélome. Un ratio &gt; 2 est en faveur d'un myélome</li> </ul>
<p><b>Caryotype</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherche de la t(4;14), t(14;16) et del(17p) en caryotype-FISH sur plasmocytes purifiés. Ces 3 anomalies sont associées à un pronostic favorable</li> <li>• La t(11;14) retrouvée chez 15-20 % des patients est associée à un pronostic favorable</li> <li>• Mise en évidence d'une hyperploïdie en caryotype conventionnel chez 50-60 % des patients (généralement associée à un pronostic favorable)</li> </ul>
<p><b>Ig monoclonale</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG (60 %) &gt; IgA (25 %) &gt; chaînes légères (15 %) &gt; autres</li> <li>• Au niveau sanguin, dépistage d'une Ig monoclonale. Dosage des chaînes légères libres du sérum indiqué en cas de suspicion de myélome à chaînes légères ou non sécrétant</li> <li>• Au niveau urinaire, recherche d'une protéinurie de Bence-Jones (chaînes légères de l'Ig monoclonale)</li> </ul>
<p><b>Autres</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'accélération de la VS et l'hyperprotidémie sont des signes indirects associés à l'immunoglobuline monoclonale</li> <li>• Des taux élevés de <math>\beta</math>-2-microglobuline, CRP et LDH ainsi qu'un taux diminué d'albumine sont associés à une masse tumorale élevée et une maladie agressive</li> </ul>



# Syndrome de Sézary

## GÉNÉRALITÉS

- Parmi les lymphomes cutanés primitifs, le mycosis fongoïde (MF) représente 44 % des cas et le syndrome de Sézary (SS) représente 3 % des cas. Le SS est souvent primaire et rarement précédée d'un MF.
- Âge au diagnostic > 60 ans (prédominance masculine).
- Survie globale à 5 ans est de 88 % pour le MF et 24 % pour le SS.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Définition

- Diagnostic basé sur un faisceau d'arguments (peau, ganglions, sang, viscères).
- Le syndrome de Sézary correspond à un stade  $\geq$  IVA1 de la classification ISCL/EORTC proposée en 2007<sup>45</sup> et révisé par l'EORTC en 2018<sup>46</sup>.

Syndrome de Sézary si :			
Atteinte cutanée (T1-4)	Associée à	B2	= stade IVA1
		B0/B1 + N3	= stade IVA2
		B0/B1 + M1	= stade IVB

### ➔ Signes cliniques

- Atteinte cutanée (T1-4) :
  - le plus utile pour la prise en charge est de différencier les patients sans ou avec érythrodermie (stades T1-3 et T4 respectivement). Les stades T1-3 correspondent à la présence de macules/papules/plaques ou de tumeur cutanées. Le stade T4 correspond la présence d'un érythème diffus  $\geq$  80 % de la surface corporelle. La majorité des SS sont au stade T4 ;
  - environ 50 % des patients érythrodermiques sont B2 (= SS) et 50 % sont B0/B1 (= MF). La distinction B0/B1 VS B2 a un impact pronostique et thérapeutique majeur ;

- la majorité des patients non érythrodermiques sont B0/B1 (= MF). Moins de 2 % sont B2 (= SS). L'impact pronostique de la dissémination sanguine n'est pas consensuel pour cette catégorie de patients.
- Atteinte ganglionnaire (NO-3) :
  - les adénopathies superficielles sont très fréquentes dans le SS ;
  - la présence d'adénopathies superficielles avec disparition partielle ou totale de l'architecture du ganglion (stade N3) fait classer automatiquement le patient en SS.
- Atteinte viscérale (MO-1) :
  - l'atteinte viscérale est fréquente dans le SS (foie, rate, poumons, etc.) ;
  - la présence d'une atteinte viscérale (stade M1) fait passer automatiquement le patient en SS.

## ➔ Hémogramme

- Présence de cellules de Sézary :
  - définies et quantifiés morphologiquement et/ou phénotypiquement ;
  - stades définis par les classifications de ISCL/EORTC (2007, 2018).

Stade	Morphologie	Immunophénotype
B0	CS < 1 000 $\mu$ L et $\leq$ 5 % $\pm$ clonalité T	CD4+ CD7- OU CD4+ CD26- < 250 $\mu$ L + clonalité T prouvée
B1	CS < 1 000 $\mu$ L et > 5 % + clonalité T prouvée OU CS $\geq$ 1 000 $\mu$ L + absence de clonalité T	CD4+ CD26- OU CD4+ CD26- entre les 2 + clonalité T prouvée
B2	CS $\geq$ 1 000 $\mu$ L + clonalité T prouvée	CD4+ CD26- OU CD4+ CD26- $\geq$ 1 000 $\mu$ L + clonalité T prouvée

- Reste de l'hémogramme :
  - hyperlymphocytose et cytopénie(s) rares ;
  - éosinophilie dans 20 % des cas.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<p><b>Morphologie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules à rechercher dans les zones étalées du frottis sanguin</li> <li>• Pourcentage de cellules de Sézary défini par rapport au nombre de lymphocytes totaux</li> <li>• Classiquement, les cellules sont de taille petite à moyenne et ont un noyau cérébriforme, une chromatine dense, plus claire qu'un lymphocyte normal, et présentant un ou plusieurs sillons en « coup d'ongles ». On observe des cellules de grande taille dans 32 à 67 % des cas</li> <li>• On peut retrouver des cellules de Sézary en faible quantité dans certaines dermatoses bénignes (eczéma, psoriasis) et un taux &gt; 1 G/L dans certaines érythrodermies bénignes</li> </ul>
<p><b>Immunophénotypage</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolifération de cellules CD4+, CD45RO+ le plus souvent</li> <li>• Rapport T4/T8 &gt; 10 dans 80 % des cas</li> <li>• Clone CD4+ CD7- &gt; 40 % dans la moitié des cas</li> <li>• Clone CD4+ CD26- &gt; 30 % (VPP et Sp ≈ 100 %)</li> <li>• Clone CD4+ CD26- CD27+ très évocateur</li> <li>• Clone CD3+ CD158k+ très sensible et très spécifique</li> <li>• La majorité des anomalies décrites peuvent être retrouvées en cas d'érythrodermie bénigne ; notamment un rapport T4/T8 &gt; 10, un clone CD4+ CD7- &lt; 40 % ou un clone CD4+ CD26- &lt; 30 %</li> </ul>
<p><b>Génétique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réarrangement clonal du TCR (Se &gt; 75 %, Sp &gt; 90 %). Un clone T sanguin identique à celui retrouvé dans la peau est un argument fort. Un clone T sanguin isolé ou différent du clone cutané a peu de valeur diagnostique</li> <li>• Caryotype complexe fréquent dans les formes avancées</li> </ul>



## Autres

- Érythroblastopénie auto-immune
- Métastase de cancer solide
- Microangiopathie thrombotique
- Nécrose médullaire étendue
- Purpura thrombopénique immunologique
- Pyknocytose infantile
- Syndrome d'activation macrophagique
- Transformation gélatineuse de la moelle





# Érythroblastopénie auto-immune

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ **Forme isolée**

- Érythroblastopénie auto-immune chronique pouvant parfois précéder de plusieurs mois ou plusieurs années l'apparition d'une autre pathologie.
- Érythroblastopénie transitoire de la petite enfance (survenant le plus souvent entre 3 mois et 4 ans).

### ➔ **Forme associée à une virose**

- Les virus les plus fréquents sont le parvovirus B19, EBV et CMV.
- Érythroblastopénie plutôt aiguë chez le patient porteur d'une maladie constitutionnelle des GR et chronique chez le patient immunodéprimé.

### ➔ **Autres causes fréquentes**

- Thymome associé dans 10 % des cas.
- Syndrome lymphoprolifératif (notamment LLC et leucémie à LGL).
- Complication d'un traitement par EPO recombinante humaine (rare).
- Pendant la grossesse (souvent résolutive après l'accouchement).
- Greffe de CSH ABO incompatible dans 7,5 % des cas (souvent résolutive après quelques mois).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ **Signes cliniques**

- Syndrome anémique.

## ➔ Hémogramme

- Anémie normocytaire normochrome avec réticulocytes < 10 g/L (< 1 %).

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'érythroblaste ou quantité &lt; 5 % avec prédominance des formes immatures (proérythroblastes et érythroblastes basophiles)</li> <li>• La présence de proérythroblastes géants avec un cytoplasme vacuolé et des nucléoles volumineux orientent vers un parvovirus B19</li> <li>• La présence de sidéroblastes en couronne et/ou de dysplasie au niveau des granuleux et/ou des mégacaryocytes orientent vers un SMD « variant érythroblastopénique »</li> <li>• On observe parfois un excès de macrophages, d'hématogones et/ou de plasmocytes (= activation du système immunitaire)</li> <li>• La présence d'un excès de lymphocytes et/ou de lymphocytes atypiques oriente vers un lymphome associé</li> </ul>
<b>Bilan étiologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunophénotypage des lymphocytes B et T ± étude de la clonalité du TCR (LLC ? Leucémie à LGL ? Autres)</li> <li>• Caryotype médullaire (SMD « variant érythroblastopénique » ?)</li> <li>• PCR parvovirus B19 et sérologie EBV + CMV (virose ?)</li> <li>• Scan-TAP (thymome ?)</li> </ul>



# Métastase de cancer solide

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Primitifs les plus fréquents chez l'adulte > 40 ans

- 80 % des cas sont associés à 5 cancers (par ordre de fréquence : sein > prostate > poumon > rein > thyroïde).
- Les métastases osseuses sont révélatrices de la maladie dans 20 % des cas. Ces dernières affectent rarement et tardivement la MO.
- Elles sont le plus souvent diffuses et prédominent au niveau du squelette axial.

### ➔ Primitifs les plus fréquents chez l'enfant et le jeune adulte

- La majorité des cas sont associés à 3 cancers. Les métastases médullaires concernent 70 % des cas de neuroblastome, 30 % des cas de sarcome d'Ewing et 10 % des cas de rhabdomyosarcome.
- Les métastases médullaires sont exceptionnellement révélatrices de la maladie et vont être objectivées lors du bilan d'extension de ces pathologies.
- Les neuroblastomes sont plus fréquents avant 5 ans ; le sarcome d'Ewing est plus fréquent entre 10 et 20 ans ; le rhabdomyosarcome présente 2 pics de fréquence avant 5 ans et durant l'adolescence.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques (localisation osseuse +++)

- Les douleurs osseuses sont les signes cliniques les plus fréquents.
- On peut aussi retrouver une AEG, des fractures pathologiques, une compression médullaire et une hypercalcémie symptomatique.

## ➔ Hémogramme (localisation médullaire +++)

- Cytopénie en nombre et en intensité variable.
- Érythromyélocytémie dans certains cas.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence possible de schizocytes et/ou de dacryocytes</li> </ul>
<b>Myélogramme/BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La BOM est plus sensible que le myélogramme</li> <li>• Cellules peu différenciées, de taille et de morphologie variables, mais présentant le plus souvent une chromatine fine et une disposition en amas (placard de cellules ou agencement en rosette avec substance fibrillaire beige rosé au centre). La présence de noyaux nus est fréquente</li> </ul>
<b>Imagerie (localisation osseuse ?)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographie standard en première intention</li> <li>• Dans la majorité des cas, association avec IRM, TDM et/ou scintigraphie osseuse</li> </ul>



# Microangiopathie thrombotique

## GÉNÉRALITÉS

- Une MAT est définie par l'association anémie hémolytique mécanique + thrombopénie ± défaillance d'organes secondaire à la formation de microthrombi dans la microcirculation.
- Les formes acquises sont les plus fréquentes, notamment le SHU typique et le PTT acquis. On dénombre environ 100 cas par an de SHU typique (essentiellement chez les enfants de moins de 3 ans) et environ 200 cas par an de PTT acquis.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

- Dans la majorité des cas, la thrombopénie est la première anomalie de l'hémogramme et l'anémie hémolytique apparaît quelques jours après. La thrombopénie est souvent  $> 50$  G/L et sans manifestation hémorragique.
- Le SHU typique associe classiquement une diarrhée sanglante (liée majoritairement à *Escherichia coli* souche O157:H7 et plus rarement à *Shigella dysenteriae* type 1) suivi d'une insuffisance rénale aiguë dans les jours qui suivent. Plus rarement, une infection urinaire avec septicémie liée à *E. coli* souche O157:H7 ou une infection respiratoire avec septicémie liée à *Streptococcus pneumoniae* est retrouvée.
- Le SHU atypique est associé dans 70 % des cas à la mutation d'un gène codant pour une protéine régulatrice du complément ou la C3 convertase.

### ➔ Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

- Dans la majorité des cas, la thrombopénie est la première anomalie de l'hémogramme, et l'anémie hémolytique apparaît quelques jours après. La thrombopénie est souvent  $< 50$  G/L et parfois associée à un syndrome hémorragique (purpura pétéchial et ecchymotique, épistaxis, etc.).
- Dans le PTT, on retrouve souvent une atteinte neurologique pouvant être associée à une fièvre non spécifique et l'atteinte d'autres organes (atteinte rénale plus modérée que dans le SHU, insuffisance respiratoire, douleurs abdominales, etc.). « Toute thrombopénie associée à un AVC ou un SCA est un PTT jusqu'à preuve du contraire. »

- Le PPT acquis est associé à la présence d'Ac anti-ADAMTS13 le plus souvent. Il peut être idiopathique ou associé à une autre pathologie (VIH > lupus, iatrogène, etc.). Les formes idiopathiques sont plus fréquentes chez les femmes entre 30 et 50 ans. Le PTT héréditaire est lié à la mutation des 2 allèles du gène d'ADAMTS13 (transmission AR). Il est souvent révélé dans la petite enfance ou au cours de la première grossesse.

#### Score prédictif de PTT<sup>47</sup> (ADAMTS13 ≤ 10 %)

Chaque critère rapporte 1 point :

- plaquettes < 30 G/L
- haptoglobine indétectable  
OU réticulocytes > 2,5 %  
OU bilirubine libre > 2 mg/dL
- VGM < 90 fL
- INR < 1,5
- créatinine < 2,0 mg/dL
- pas de cancer actif dans l'année
- pas de greffe d'organe solide ou CSH

Interprétation :

- score ≤ 4 → risque de déficit sévère en ADAMTS13 estimé à 4,3 % (échanges plasmatiques déconseillés)
- score = 7 → risque de déficit sévère en ADAMTS13 estimé à 96,2 % (échanges plasmatiques conseillés)

## ➔ Formes particulières

- Les sujets porteurs du VIH ont un risque de MAT × 15 à 40. Le diagnostic est difficile car il existe de nombreuses causes de cytopénies, mais l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë semble être un bon point d'appel.
- Une MAT est possible avec la prise de certains médicaments (notamment ticlopidine et immunosuppresseur).
- Au cours d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'apparition d'une MAT associée à une GVH est de mauvais pronostic.
- Au cours des cancers métastasés, une MAT est possible et s'intégrera souvent dans un tableau complexe associant également une CIVD et une érythromyélie. Complication associée aux cancers solides métastasés d'origine gastrique dans 50 % des cas.
- Les grands brûlés ont une cinétique des différents paramètres de l'hémogramme particulière. Dans les premières heures, on observe une polyglobulie par hémococoncentration. Après quelques jours, on observe une anémie (liée à l'hémolyse thermique dans les tissus brûlés et aux saignements péri-opératoires), thrombopénie (liée à la formation de microthromboses dans les tissus brûlés) et neutropénie (toxicité des antibactériens de certains pansements). Enfin, jusqu'à la guérison, on aura une anémie chronique et une thrombocytose liée au syndrome inflammatoire chronique.



## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Confirmation de la MAT

<b>Hémogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un VMP et/ou un IPF élevé sont souvent retrouvés</li> </ul>
<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un nombre de schizocytes <math>\geq 1\%</math> est un argument fort pour une MAT (si contexte évocateur)</li> <li>• Microsphérocytes (<math>\approx</math> schizocytes sphérisés) après quelques jours</li> <li>• Polychromatophilie (<math>\approx</math> réticulocytes)</li> <li>• Excès de plaquettes de taille augmentée (surtout macroplaquettes)</li> </ul>
<b>Bilan d'hémolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haptoglobine effondrée + bilirubine libre et LDH augmentées</li> </ul>
<b>Bilan de CIVD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic différentiel parfois difficile entre CIVD + hémolyse mécanique, MAT ou association CIVD + MAT. Une anémie importante est en faveur de la présence d'une MAT</li> <li>• L'association CIVD et MAT est rare (cancer solide métastasé ?)</li> </ul>

**REMARQUE** : voir p. 55 les recommandations de l'ICSH pour la recherche de schizocytes.

### ➔ Orientation vers un SHU

<b>Bilan infectieux (SHU typique ?)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse bactériologique des selles avec recherche de shiga-toxine par PCR si diarrhée ou insuffisance rénale (<i>E. coli</i> O157:H7 ou autre ?)</li> <li>• ECBU + hémocultures avec recherche de shiga-toxine (<i>E. coli</i> O157:H7 ?)</li> <li>• Radiographie pulmonaire + hémoculture + test d'activation T (pneumocoque ?)</li> </ul>
<b>Complément (SHU atypique ?)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage C3, C4, FH et FI plasmatiques, Ac anti-FH</li> <li>• Mutation des gènes <i>FH</i>, <i>FI</i>, <i>MCP</i>, <i>FB</i>, <i>C3</i> et thrombomoduline</li> <li>• Expression de MCP à la surface des leucocytes</li> </ul>

### ➔ Orientation vers un PTT

<b>ADAMTS13</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activité sérique d'ADAMTS13 (PTT ?)</li> <li>• Si taux <math>&lt; 10\%</math>, recherche d'Ac anti-ADAMTS13 afin de différencier les formes acquises et constitutionnelles</li> <li>• Ces résultats sont souvent rétrospectifs et ne doivent pas retarder la prise en charge</li> </ul>
<b>Bilan infectieux (PTT acquis ?)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sérologie VIH (risque de MAT <math>\times 15</math> à 40)</li> </ul>



<b>Bilan auto-immun (PTT acquis ?)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recherche d'AAN et Ac anti-ADN natif (lupus associé ?)</li><li>• Les AAN sont souvent positifs dans le PTT acquis idiopathique</li></ul>
<b>β-hCG (constitutionnel ?)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un PTT constitutionnel peut se révéler durant la grossesse</li></ul>
<b>Interrogatoire médicamenteux (PTT acquis ?)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel)</li><li>• Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)</li><li>• Autres (œstroprogestatif, quinine, interféron α, immunotoxine anti-CD22)</li></ul>



# Nécrose médullaire étendue

## GÉNÉRALITÉS

- Nécrose extensive du tissu myéloïde et du stroma médullaire dans de larges régions de la moelle osseuse hématopoïétique.
- Prévalence : 0,3-0,4 % des myélogrammes.
- Elle est liée à une hémopathie maligne dans 60 % des cas et un cancer solide dans 30 % des cas (essentiellement gastrique). Les autres causes sont plus rares (drépanocytose, VIH, sepsis sévère, etc.).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Douleurs osseuses dans 80 % des cas. Elles sont le plus souvent d'apparition brutale et peuvent être disséminées ou localisées dans le bas du dos.
- La fièvre est présente dans 70 % des cas.

### ➔ Hémogramme

- Anémie et thrombopénie quasi constantes.
- Érythromyélocytose dans 50 % des cas.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Moelle de richesse « normale »</li><li>• Cellules lytiques (taille diminuée, contour flou, vacuoles cytoplasmiques, noyau pycnotique) sur un fond rosé ± granulaire</li><li>• Présence de bactéries possible en cas de nécrose médullaire septique</li></ul>
<b>BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• On parle de nécrose médullaire étendue si plus de 50 % de la biopsie est nécrotique</li><li>• De rares images de nécroses médullaires sont possibles en cas d'hémopathie</li></ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• PAL et LDH parfois très augmentées (&gt; 10 N)</li></ul>



# Purpura thrombopénique immunologique

## GÉNÉRALITÉS

- Thrombopénie liée à une hyperdestruction périphérique des plaquettes d'origine immune.
- Isolé dans 80 % des cas et associé à une autre pathologie dans 20 % des cas.
- Incidence annuelle : 1,6/100 000 (adulte) et 2,89/100 000 (enfants).

**REMARQUE** : le PTI est un diagnostic d'élimination !

---

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➡ Présentation typique

- Dans les formes pédiatriques, on retrouve souvent une thrombopénie sévère d'apparition brutale survenant quelques semaines après une virose. Guérison spontanée en quelques semaines dans 80 % des cas.
- Chez l'adulte, l'intensité de la thrombopénie est variable et on observera une évolution vers la chronicité dans 70 % des cas.
- En cas de grossesse, aggravation du PTI dans 30 % des cas.

### ➡ Évolution

- PTI nouvellement diagnostiqué (< 3 mois).
- PTI persistant (entre 3 et 12 mois).
- PTI chronique (> 12 mois).

## ➔ Évaluation de la gravité du syndrome hémorragique

- Score utilisé en pédiatrie (Buchanan, 2003<sup>48</sup>).

Score	Syndrome hémorragique
1	Pétéchies < 100 et ecchymoses < 5 (muqueuses normales)
2	Pétéchies > 100 ou ecchymoses > 5 (muqueuses normales)
3	Saignements des muqueuses (ménorragies, épistaxis, hématurie macroscopique, bulles hémorragiques intrabuccales, saignement digestif, etc.)
4	Saignements des muqueuses ou hémorragie interne nécessitant une intervention médicale
5	Hémorragie intracrânienne ou saignement menaçant le pronostic vital

ⓘ **REMARQUE** : corticothérapie OU IgIV si score < 3 ; corticothérapie ET IgIV si score ≥ 3.

- Score utilisé chez l'adulte (Khellaf *et al.*, 2005<sup>49</sup>).

Critères		Points
Âge	• Âge > 65 ans	2
	• Âge > 75 ans	5
Saignements cutanés	• Purpura pétéchial localisé	1
	• Purpura ecchymotique	2
	• Purpura pétéchial généralisé	3
	• Purpura ecchymotique généralisé	4
Saignements muqueux	• Épistaxis unilatérale	2
	• Épistaxis bilatérale	3
	• Bulles hémorragiques/gingivorragies spontanées	5
	• Saignements digestifs sans anémie	4
	• Saignements digestifs avec anémie et ou choc (> 2 g/dL d'Hb)	15
	• Hématurie macroscopique sans anémie	4
• Hématurie macroscopique avec anémie	10	
Autres	• Hémorragies intracrâniennes	15
	• Saignement menaçant le pronostic vital	15

ⓘ **REMARQUE** : corticothérapie si score ≤ 8 ; corticothérapie ET IgIV si score > 8.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- Examens utiles en cas de doute diagnostic.

<b>Hémogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un VMP et/ou un IPF élevé sont souvent retrouvés</li> </ul>
<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excès de plaquettes de taille augmentée (surtout macroplaquettes)</li> </ul>
<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facultatif (PTI réfractaire aux corticoïdes et/ou IgIV, âge &gt; 60 ans, anomalies cliniques et/ou biologiques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne ou une maladie de Fanconi)</li> <li>• Moelle de richesse normale avec mégacaryocytes en quantité normale ou augmentée. Les mégacaryocytes sont souvent de grande taille et hyperlobés</li> </ul>
<b>Durée de vie isotopique des plaquettes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durée de vie &lt; 2-3 jours en faveur d'un PTI</li> <li>• Splénectomie surtout efficace si séquestration splénique exclusive</li> </ul>
<b>MAIPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen non recommandé car peu spécifique, peu sensible et faible reproductibilité interlaboratoire</li> </ul>



# Pyknocytose infantile

## GÉNÉRALITÉS

- Cause rare d'anémie hémolytique néonatale acquise.
- Concerne environ 10 % des anémies hémolytiques néonatales.
- Étiologie mal connue... mais serait associée à un fort stress oxydant dans le GR.

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Ictère néonatal pathologique associé à une anémie hémolytique mais absence de splénomégalie.

### ➔ Hémogramme

- Le taux d'hémoglobine atteint son nadir 2-3 semaines après la naissance et se résout spontanément vers 6-12 mois.
- Anémie sévère avec des taux classiquement inférieurs à 8 g/dL.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La présence de nombreux pyknocytes et/ou hématies mordues (ces 2 formes étant parfois difficiles à distinguer) oriente vers une pyknocytose infantile ou un déficit enzymatique, notamment en G6PD</li> <li>• Le taux de pyknocytes est en moyenne de 24 % (à noter que l'on peut retrouver &lt; 1 % de pyknocytes chez le nouveau-né à terme et &lt; 5 % chez le prématuré)</li> </ul>
<b>Hémogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excès de cellules hyperdenses</li> <li>• CCMH souvent augmentée avec présence d'un second pic au niveau des valeurs élevées de CCMH</li> </ul>
<b>Ektacytométrie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil normal</li> </ul>
<b>EMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'une autofluorescence des GR</li> </ul>



# Syndrome d'activation macrophagique

## GÉNÉRALITÉS

- Pathologie liée à une stimulation excessive des macrophages et des lymphocytes cytotoxiques entraînant une phagocytose anormale des cellules sanguines et pouvant être responsable d'une défaillance multiviscérale, voire la mort.

Primitive	Secondaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pédiatrie et jeune adulte +++</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possible à tout âge</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les plus fréquents sont la lymphohistiocytose familiale (dépistée en moyenne à 2 mois) et le syndrome de Purtilo (dépisté le plus souvent chez l'adulte jeune)</li> <li>• Poussée souvent déclenchée par une virose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections dans 50 % des cas (EBV &gt; VIH, CMV, tuberculose &gt;...)</li> <li>• Néoplasie dans 30 % des cas (Hodgkin, DLBCL, LNH T, cancers solides &gt;...)</li> <li>• Maladies auto-immunes dans 10 % des cas (lupus, maladie de Still &gt;...)</li> </ul>

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Fièvre présente dans la quasi-totalité des cas.
- Splénomégalie, hépatomégalie et adénopathies sont présentes dans plus de 50 % des cas.
- D'autres manifestations sont possibles mais sont plus rares (éruption cutanée, insuffisance rénale aiguë, syndrome confusionnel, SDRA, etc.).

### ➔ Signes cliniques biologiques

- L'augmentation de la ferritine est présente dans la quasi-totalité des cas (taux médian proche de 5 000 ng/mL).
- Les anomalies de l'hémogramme sont très fréquentes. Chaque cytopénie a une probabilité > 50 % d'être présente avec un taux médian d'environ 8 g/dL pour l'Hb, 50 G/L pour les plaquettes et 3 G/L pour les leucocytes.
- Une augmentation des triglycérides, des ASAT et des LDH est également présente dans plus de 50 % des cas.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Images d'hémophagocytose

- Sensibilité = 80 % (à noter que le myélogramme est plus sensible que la BOM).
- Spécificité = 60 % (faux positif possible en cas d'infections sévères, polytransfusion, érythroblastopénie auto-immune, etc.).
- Le myélogramme montre le plus souvent une moelle riche, avec un excès d'histiocytes/macrophages comportant parfois des images d'hémophagocytose (≥ 2 lignées parmi plaquettes, érythroblastes et précurseurs granuleux).

### ➔ Scores utilisés

Pédiatrie	Adulte
Protocole HLH-2004 (Henter <i>et al.</i> , 2007 <sup>50</sup> )	Protocole HScore (Fardet <i>et al.</i> , 2014 <sup>51</sup> )
<p><b>5 critères sur 8 sont requis :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fièvre ≥ 38,5 °C</li> <li>• splénomégalie</li> <li>• bicytopénie (Hb &lt; 9 g/dL, plaquettes &lt; 100 G/L, PNN &lt; 0,1 G/L)</li> <li>• ↑ TG (&gt; 3 mmol/L) ou ↓ Fg (&lt; 1,5 g/dL)</li> <li>• ferritine élevée (&gt; 500 ng/mL)</li> <li>• images d'hémophagocytose</li> <li>• ↓ cytotoxicité des cellules NK</li> <li>• taux élevé de CD25 soluble (&gt; 2 400 UI/mL)</li> </ul>	<p><b>Score établi sur 12 critères :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunodépression</li> <li>• fièvre</li> <li>• hépatomégalie, splénomégalie</li> <li>• cytopénie (anémie, thrombopénie, leucopénie)</li> <li>• taux de ferritine, TG et Fg</li> <li>• ASAT</li> <li>• images d'hémophagocytose</li> </ul> <p>Score accessible sur internet : <a href="http://saintantoine.aphp.fr/score/">http://saintantoine.aphp.fr/score/</a></p>



# Transformation gélatineuse de la moelle

## GÉNÉRALITÉS

- Complication rare de la dénutrition sévère chronique.
- Concerne essentiellement la dénutrition glucidocalorique. La TGMO n'est jamais retrouvée dans les carences nutritionnelles spécifiquement protéiques (marasme ou kwashiorkor).
- Elle est liée à une anorexie mentale ou à une pathologie associée à une cachexie (cancers solides et hémopathies malignes, VIH, tuberculose, alcoolisme chronique, hypothyroïdie sévère, etc.).

## PRÉSENTATION CLINICOBIOLOGIQUE

### ➔ Signes cliniques

- Perte de poids significative.
- En général, œdème et diarrhée.

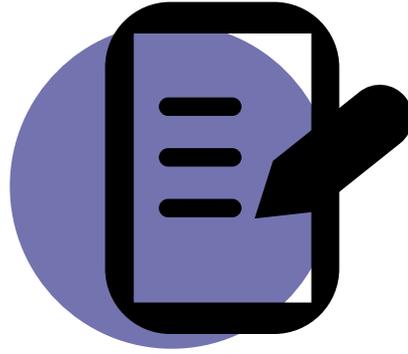
### ➔ Hémogramme

- Cytopénie isolée le plus souvent (anémie dans la majorité des cas).
- On observe parfois une pancytopénie modérée.

## INTERPRÉTATION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aniso-poïkilocytose avec présence fréquente d'acanthocytes au frottis</li> </ul>
<b>Myélogramme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoplasie du tissu hématopoïétique et raréfaction des adipocytes</li> <li>• Dépôts extracellulaires d'une substance gélatineuse amorphe rosée (riche en acide hyaluronique)</li> </ul>
<b>BOM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positif au bleu cyan et sensible à la digestion par la hyaluronidase</li> </ul>





**PARTIE 3**

## LISTES UTILES

- Surveillance des médicaments
- Pré-analytique et analytique
- Anomalies morphologiques
- Anomalies immunophénotypiques
- Anomalies génétiques





# Surveillance des médicaments

La liste ci-dessous est donnée à titre indicatif. Les informations concernant les modalités de surveillance et la toxicité hématologique des médicaments ont été extraites de la 36<sup>e</sup> édition du *Dorosz*, « Guide pratique des médicaments » (Paris : Maloine, 2017)<sup>32</sup>.

## MÉDICAMENTS UTILISÉS EN MÉDECINE GÉNÉRALE

DCI	Surveillance	Risque
5-ASA	Hémogramme régulier	• Thrombopénie et leucopénie exceptionnelles
acétate de zinc	Hémogramme régulier	• Possibilité d'anémie sidéroblastique et/ou de neutropénie en cas de surdosage
acide fusidique	Hémogramme régulier	• Anémie sidéroblastique, thrombopénie, leucopénie
albendazole	Hémogramme toutes les 2 semaines/1 mois, puis tous les mois/2 mois, puis tous les 3 mois	• Leucopénie (1,3 %) • Aplasie médullaire exceptionnelle
alemtuzumab	Hémogramme régulier	• PTI pouvant survenir 36 mois après la première perfusion
alpha méthildopa	Hémogramme régulier	• Coombs direct positif dans 20 % des cas et anémie hémolytique rare (arrêt) • Leucopénie ou thrombopénie exceptionnelles
amphotéricine B	Hémogramme hebdomadaire	• Anémie normochrome possible • Thrombopénie et agranulocytose exceptionnelles
amprénavir	Hémogramme régulier	• Leucopénie rare
anakinra	Hémogramme préalable, puis mensuel pendant 3 mois, puis trimestriel	• PNN < 1,5 G/L dans 2,4 % des cas (arrêt)



DCI	Surveillance	Risque
anti-GPIIb/IIIa	Hémogramme préalable, puis plaquettes à H2, H4 et H24 après le bolus initial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquettes &lt; 50 G/L dans 0,2 à 1 % des cas (arrêt)</li> <li>• Diminution du taux d'Hb parfois importante</li> </ul>
aprimidine	Hémogramme toutes les 2 semaines pendant 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie ou agranulocytose dans les 2-3 premiers mois (arrêt)</li> </ul>
azathioprine	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dépendant</li> <li>• Leucopénie fréquente</li> <li>• Thrombopénie et anémie plus rares</li> <li>• ↓ posologie si leucocytes &lt; 2,5 G/L ou plaquettes &lt; 130 G/L</li> </ul>
bélaterecept	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie et leucopénie très fréquentes (≥ 10 %)</li> <li>• Risque accru de SLP post-transplantation</li> </ul>
belimumab	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie fréquente (1 à 10 %)</li> </ul>
benzylthiouracile	Hémogramme préalable, puis hebdomadaire pendant 3 mois, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie isolée et transitoire fréquente (10 %)</li> <li>• Agranulocytose possible et le plus souvent dans les 2 premiers mois (CI de tous les ATS)</li> </ul>
bosentan	Hémogramme préalable, puis mensuel pendant 3 mois, puis trimestriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie (3,4 %)</li> </ul>
canakinumab	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie fréquente (1 à 10 %)</li> </ul>
captopril	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie ou agranulocytose exceptionnelles</li> </ul>
carbamazépine	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie (2 %), voire agranulocytose, thrombopénie, aplasie médullaire (arrêt)</li> </ul>
carbimazole	Hémogramme préalable, puis hebdomadaire pendant 3 mois, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie isolée et transitoire fréquente (10 %)</li> <li>• Agranulocytose possible et le plus souvent dans les 2 premiers mois (CI de tous les ATS)</li> </ul>
certolizumab	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie très fréquente (&gt; 10 %) et pancytopénie rare (&lt; 1 %)</li> <li>• Arrêt du traitement en cas de cytopénies graves</li> </ul>





DCI	Surveillance	Risque
<b>cidofovir</b>	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie (20 %)</li> </ul>
<b>clozapine</b>	Hémogramme préalable, puis hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie (3 %) ou agranulocytose (0,46 %) souvent entre la S4 et S18</li> <li>• Surveillance 2 fois par semaine si PNN &lt; 2 G/L et arrêt si PNN &lt; 1,5 G/L</li> </ul>
<b>colchicine</b>	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie et neutropénie exceptionnelles</li> </ul>
<b>cotrimoxazole</b>	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie</li> <li>• Anémie mégaloblastique (carence en B9)</li> <li>• Hémolyse si déficit en G6PD</li> </ul>
<b>daltéparine</b>	Plaquettes préalables, puis tous les 2 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie modérée et précoce (avant J5)</li> <li>• TIH type 2 exceptionnelle (arrêt)</li> </ul>
<b>dapsone</b>	Hémogramme + dosage G6PD préalable, puis hémogramme hebdomadaire le 1 <sup>er</sup> mois, puis mensuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémolyse dose-dépendante si déficit en G6PD</li> <li>• ↓ posologie si déficit en G6PD</li> </ul>
<b>défériprone</b>	Hémogramme hebdomadaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie (6,5 %) ou agranulocytose (1,2 %)</li> <li>• Arrêt temporaire si neutropénie et définitif si agranulocytose</li> </ul>
<b>diméthyl fumarate</b>	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphopénie fréquente (1 à 10 %)</li> </ul>
<b>efalizumab</b>	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperlymphocytose asymptomatique (50 %)</li> <li>• Thrombopénie nécessitant l'arrêt (0,3 %)</li> </ul>
<b>énoxaparine</b>	Plaquettes préalables, puis tous les 2 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie modérée et précoce (avant J5)</li> <li>• TIH type 2 exceptionnelle (arrêt)</li> </ul>
<b>érythropoïétine</b>	Hémogramme hebdomadaire, puis mensuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Érythroblastopénie exceptionnelle</li> <li>• Suivi du taux d'Hb (↑ de 2 g/dL max en 1 mois jusqu'à atteindre 10-12 g/dL)</li> </ul>
<b>étanercept</b>	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie, thrombopénie, leucopénie rares</li> <li>• Aplasie médullaire très rare</li> <li>• Arrêt si cytopénies sévères</li> </ul>



DCI	Surveillance	Risque
éthosuximide	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éosinophilie, anémie, leucopénie, voire pancytopénie possibles</li> </ul>
évérolimus	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie très fréquente (<math>\geq 10\%</math>)</li> <li>• Anémie et thrombopénie fréquentes (1 à 10 %)</li> </ul>
felbamate	Hémogramme préalable, puis toutes les 2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplasie médullaire 2 à 12 mois après le début du traitement (1 cas sur 4 000)</li> </ul>
fin golimod	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilité de lymphopénie</li> </ul>
flucytosine	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dépendant</li> <li>• Anémie, thrombopénie, leucopénie</li> <li>• Risque d'aplasie médullaire si taux sérique <math>&gt; 100 \mu\text{g/mL}</math> (arrêt)</li> </ul>
fomépipzole	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éosinophilie</li> <li>• Arrêt si réaction allergique majeure</li> </ul>
fosphénytoïne	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie mégaloblastique, thrombopénie et neutropénie (carence en B9)</li> <li>• Agranulocytose exceptionnelle (arrêt)</li> </ul>
ganciclovir	Hémogramme quotidien pendant le TT d'attaque, puis mensuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-dépendant</li> <li>• Anémie (6 %), plaquettes <math>&lt; 50 \text{ G/L}</math> (5 à 20 %), leucocytes <math>&lt; 1 \text{ G/L}</math> (40 %)</li> </ul>
glatiramère	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifications de la NFS (<math>&lt; 1\%</math>)</li> </ul>
golimumab	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie fréquente et leucopénie rare</li> <li>• Arrêt du traitement en cas de cytopénies graves</li> </ul>
griséofulvine	Hémogramme mensuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie très rare</li> </ul>
HNF	Plaquettes préalables, puis tous les 2 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie modérée et précoce (avant J5)</li> <li>• TIH type 2 exceptionnelle (arrêt)</li> </ul>
hydroxychloroquine	Hémogramme préalable, puis tous les 3 à 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agranulocytose très rare (arrêt)</li> </ul>
hydroxyurée	Hémogramme hebdomadaire (TT d'attaque), puis mensuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicité dose-dépendante</li> <li>• Leucopénie puis thrombopénie, puis anémie (nadir à J7 et réversibilité à J14)</li> </ul>
indinavir	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperbilirubinémie isolée et asymptomatique régressant souvent spontanément (10 %)</li> <li>• Anémie hémolytique rare (arrêt)</li> </ul>





DCI	Surveillance	Risque
<b>interféron <math>\beta</math></b>	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphopénie et thrombopénie rares</li> </ul>
<b>léflunomide</b>	Hémogramme préalable, puis toutes les 2 semaines/6 mois, puis tous les 2 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie, thrombopénie et neutropénie rares</li> </ul>
<b>linézolide</b>	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie, thrombopénie ou leucopénie (<math>\geq 1\%</math>)</li> </ul>
<b>lithium</b>	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie liée à une hypothyroïdie</li> <li>• Hyperleucocytose et lymphopénie très rares</li> </ul>
<b>melgatran</b>	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie postopératoire (10 %)</li> </ul>
<b>méthotrexate</b>	Hémogramme préalable, puis régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicité dose-dépendante (surtout aux doses utilisées en « cancérologie »)</li> <li>• Leucopénie, thrombopénie voire pancytopénie (nadir à J7-J10 et réversible à J14-J21)</li> </ul>
<b>métronidazole</b>	Hémogramme régulier si durée > 10 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucopénie modérée réversible à l'arrêt</li> </ul>
<b>miansérine</b>	Hémogramme régulier pendant le 1 <sup>er</sup> mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agranulocytose (1/1 300 à 1/5 000, arrêt immédiat)</li> </ul>
<b>miglustat</b>	Hémogramme régulier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie très fréquente</li> </ul>
<b>mirtazapine</b>	Hémogramme régulier pendant le 1 <sup>er</sup> mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agranulocytose (1/1 000, arrêt immédiat)</li> </ul>
<b>mitoxantrone</b>	Hémogramme mensuel pendant le traitement, puis tous les 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie dès la 1<sup>re</sup> injection (max. à J10 et retour à la normale à J20)</li> <li>• Thrombopénie possible</li> <li>• Risque de LAM survenant au bout de 2 ans</li> </ul>
<b>mycophénolate</b>	Hémogramme hebdomadaire le 1 <sup>er</sup> mois, puis toutes les 2 semaines/2 mois, puis mensuel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytopénies dans 51,5 % des cas (neutropénie, anémie, thrombopénie)</li> <li>• PNN &lt; 0,5 G/L dans 0,5 % des cas (arrêt)</li> </ul>
<b>nadroparine</b>	Plaquettes préalables, puis tous les 2 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie modérée et précoce (avant J5)</li> <li>• TIH type 2 exceptionnelle (arrêt)</li> </ul>



Frottis médullaire	
Frottis pauvre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prélèvement : sensation de « craquement » au moment du passage de l'os et/ou sensation de « tiraillement dans les épaules » au moment de l'aspiration du suc médullaire</li> <li>• Faible grossissement : présence de grains médullaires, globules graisseux et/ou ostéoblastes-ostéoclastes</li> <li>• Fort grossissement : macrophages, mastocytes, plasmocytes et/ou précurseurs médullaires</li> </ul>
Frottis dilué	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prélèvement : aspiration difficile</li> <li>• Faible grossissement : ressemble à un frottis sanguin</li> <li>• Fort grossissement : uniquement cellules présentes dans le sang périphérique</li> </ul>

## ERREURS ANALYTIQUES

### ➔ Anomalies de la lignée érythrocytaire

- Les interférences analytiques sont classiquement dépistées par une variation de la CCMH. En effet, la majorité des automates d'hématologie cellulaire calcule ce paramètre à partir des mesures de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Ce dernier peut être mesuré par l'automate ou calculé à partir de la mesure du nombre de GR et du VGM.
- L'augmentation artéfactuelle de la CCMH est fréquente et souvent liée à une augmentation artéfactuelle de l'hémoglobine ou une diminution artéfactuelle du nombre de GR (exceptionnellement liée à une diminution artéfactuelle du VGM). La diminution artéfactuelle de la CCMH est rare et principalement liée à une augmentation artéfactuelle du nombre de GR et/ou du VGM.

Augmentation de l'hémoglobine	
Hyperlipidémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interférence optique liée à la lactescence</li> <li>• Un prélèvement commence à être lactescent à partir de 3 g/dL de TG. Pour la majorité des automates, il n'y a pas d'interférences significatives si TG &lt; 10 g/dL</li> <li>• Peut concerner les échantillons prélevés après un repas riche en lipides, moins de 30 minutes après une perfusion d'intralipides ou en cas d'hypertriglycémie sévère</li> </ul>
Hyperbilirubinémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interférence optique liée à l'ictère</li> <li>• Pour la majorité des automates, il n'y a pas d'interférences significatives si Bili T &lt; 250 mg/L</li> <li>• Concerne essentiellement les NN avec ictère néonatal pathologique et les patients ayant une cholestase majeure</li> </ul>



Augmentation de l'hémoglobine	
Hyperleucocytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interférence optique liée à une turbidité excessive</li> <li>• Impact variable selon les automates, certains sont sensibles à partir de 100 g/L de leucocytes et d'autres sont insensibles à cette interférence grâce à l'utilisation d'un mélange particulier d'agents de lyse</li> <li>• Concerne les patients ayant une hémopathie maligne hyperleucocytaire (essentiellement leucémie aiguë, LMC et LLC)</li> </ul>
Hémolyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage de l'Hb plasmatique conjointement à l'hémoglobine contenue dans les GR</li> <li>• Concerne les patients ayant une hémolyse intravasculaire</li> </ul>

Diminution du nombre de GR	
Agglutinines froides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les agglutinats d'hématies vont perturber le compte de GR et le VGM</li> <li>• Diminution artificielle du nombre de GR car les petits agglutinats de GR sont comptés comme 1 seul GR (ce qui surestime également le VGM), et les gros agglutinats ne sont pas pris en compte</li> <li>• CCMH parfois très élevée (parfois &gt; 100 g/dL)</li> </ul>
Hémolyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dosage de l'Hb doit être réalisé rapidement car l'hémolyse peut continuer <i>in vitro</i> et diminuer artificiellement le nombre de GR</li> <li>• Concerne les patients ayant une hémolyse intravasculaire</li> </ul>

Augmentation du nombre de GR	
Hyperleucocytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interférence possible si anémie sévère (mesurée par impédancemétrie) et hyperleucocytose &gt; 100 g/L</li> <li>• La méthode en impédance inclut les GB dans le décompte des GR ; il y a normalement 700 fois plus de GR que de GB, donc l'influence de ces derniers est souvent négligeable</li> <li>• Concerne les patients ayant une hémopathie maligne hyperleucocytaire (essentiellement leucémie aiguë, LMC et LLC)</li> </ul>

Augmentation du VGM	
Hyperleucocytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interférence possible si anémie sévère (mesurée par impédancemétrie) et hyperleucocytose &gt; 100 g/L</li> <li>• La méthode en impédance inclut souvent les GB dans le décompte des GR. Ces derniers ayant un volume plus élevé, cela augmente artificiellement le VGM des GR. Certains automates donnent le VGM de chaque population</li> <li>• Concerne les patients ayant une hémopathie maligne hyperleucocytaire (essentiellement leucémie aiguë, LMC et LLC)</li> </ul>

## Augmentation du VGM

<b>Hyperosmolarité plasmatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les automates d'hématologie diluent toujours le prélèvement avant d'analyser les GR. Ainsi si le GR est « hypertonique », l'eau se déplacera du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire avant la mesure ce qui entraînera une augmentation artéfactuelle du VGM.</li> <li>• Pour la majorité des automates, il n'y a pas d'interférence significative si glycémie &lt; 20 mmol/L</li> <li>• Concerne les patients diabétiques et en cas de dilution par une perfusion glucosée</li> </ul>
------------------------------------	--

## Diminution du VGM

<b>Hypo-osmolarité plasmatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les automates d'hématologie diluent toujours le prélèvement avant d'analyser les GR. Ainsi si le GR est « hypotonique », l'eau se déplacera du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire avant la mesure, ce qui entraînera une diminution artéfactuelle du VGM</li> <li>• Concerne les patients ayant une hyponatrémie sévère (ex. : syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH)</li> </ul>
------------------------------------	--

## Augmentation des réticulocytes

<b>Hyperleucocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie possible en cas d'hyperleucocytose très importante (&gt; 500 g/L)</li> <li>• Concerne les patients ayant une hémopathie maligne hyperleucocytaire (essentiellement leucémie aiguë lymphoïde et LLC)</li> </ul>
<b>Inclusions intra-érythrocytaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie possible chez les patients ayant de nombreuses hématies parasitées ou contenant des corps de Pappenheimer (&gt; 10 %)</li> </ul>

## ➔ Anomalies de la lignée plaquettaire

### Diminution du nombre de plaquettes

<b>Amas plaquettaire (prélèvement difficile)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concerne surtout la pédiatrie (prélèvements difficiles)</li> <li>• Lié à une activation de la coagulation (processus temps dépendant qui aboutira à la formation d'un caillot)</li> <li>• La présence d'amas est variable d'un prélèvement à l'autre</li> </ul>
--	--



## Diminution du nombre de plaquettes

<b>Amas plaquettaire et satellitisme plaquettaire (lié à l'EDTA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie <i>in vitro</i> pouvant entraîner une diminution des plaquettes parfois majeure (&lt; 10 G/L)</li> <li>• Les amas plaquettaires sont beaucoup plus fréquents que le satellitisme plaquettaire autour des PNN. Exceptionnellement, on peut observer des plaquettes phagocytées dans des PNN</li> <li>• Concernent 0,1 à 2 % des patients hospitalisés. Cette anomalie est généralement constante d'un prélèvement à l'autre au cours d'une même hospitalisation</li> <li>• Liés à la présence d'Ac antiplaquettes se fixant sur un site cryptique du complexe GPIIb-IIIa démasquée par l'EDTA</li> <li>• Décrits classiquement avec l'EDTA mais possible avec d'autres anticoagulants (ex. : citrate trisodique)</li> <li>• La cinétique d'agrégation est variable, elle peut être maximale quelques minutes ou quelques heures après le prélèvement</li> </ul>
<b>Plaquettes géantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concernent essentiellement 2 types de thrombopénies constitutionnelles (syndrome de Bernard Soulier et MYH9)</li> <li>• La méthode par impédance est souvent très imprécise. La méthode par diffraction optique améliore la précision et l'utilisation de l'Ac anti-CD61 est la plus précise dans ce cas</li> </ul>

## Augmentation du nombre de plaquettes

<b>Fragments de GR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concernent les patients avec forte microcytose (VGM &lt; 60 fL), quantité significative de schizocytes et grands brûlés</li> <li>• Ces fragments peuvent alors compter comme des plaquettes en impédancemétrie. La méthode par diffraction et l'utilisation de l'Ac anti-CD61 sont plus précis dans ce cas</li> </ul>
<b>Fragments de GB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie à suspecter en cas de syndrome hémorragique avec plaquettes « non effondrées » dans un contexte de leucémie aiguë ou de syndrome lymphoprolifératif (au diagnostic ou en cours de traitement)</li> <li>• Ces fragments peuvent alors être comptés comme des plaquettes en impédancemétrie et par diffraction optique. Seule l'utilisation de l'Ac anti-CD61 permet d'avoir un résultat fiable</li> </ul>
<b>Cryoglobulines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie à suspecter en cas de syndrome hémorragique avec plaquettes « non effondrées » dans un contexte clinique compatible avec la présence d'une cryoglobulinémie (maladie de Waldenström, myélome, LNH, lupus, hépatites A, B et C, VIH, EBV, CMV, etc.)</li> <li>• Ces fragments peuvent alors être comptés comme des plaquettes ou des leucocytes en fonction de leur taille ou entraîner des difficultés d'aspiration du prélèvement. Levée de l'interférence après chauffage du prélèvement à 37 °C</li> </ul>

## ➔ Anomalies de la lignée leucocytaire

Diminution du nombre de leucocytes	
Amas de PNN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie <i>in vitro</i> pouvant entraîner une diminution des PNN parfois majeure (agrégats de taille variable)</li> <li>Concernent &lt; 0,01 % des patients hospitalisés. Cette anomalie peut être transitoire ou permanente</li> <li>Décrit classiquement avec l'EDTA mais possible avec d'autres anticoagulants (ex. : citrate trisodique)</li> <li>La sous-estimation des leucocytes totaux n'est pas systématique et dépend de la méthode de quantification (pas d'influence sur le « canal basophile » car les cellules, et donc les agrégats, sont lysés et ce sont les noyaux qui sont comptés)</li> </ul>
Amas de lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie <i>in vitro</i> pouvant entraîner une diminution des lymphocytes parfois majeure (agrégats de taille variable)</li> <li>Anomalie très rare pouvant concerner des lymphocytes « normaux » ou « lymphomateux »</li> <li>Les cas décrits sont liés uniquement à l'EDTA</li> <li>La sous-estimation des leucocytes totaux n'est pas obligatoire et dépend de la méthode de quantification (pas d'influence sur le « canal basophile » car les cellules, et donc les agrégats, sont lysés et seuls les noyaux sont comptés)</li> </ul>

Augmentation du nombre de leucocytes	
Cryoglobuline	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie à suspecter en cas d'aspect « mitée » des globules rouges au frottis sanguin</li> <li>Ces fragments peuvent alors être comptés comme des plaquettes ou des leucocytes en fonction de leur taille ou entraîner des difficultés d'aspiration du prélèvement. L'anomalie est diminuée après chauffage du prélèvement à 37 °C</li> </ul>
Amas plaquettaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ils peuvent être liés à un prélèvement difficile ou à l'EDTA</li> <li>La surestimation des leucocytes totaux est modérée et n'est pas obligatoire. Elle dépend de la méthode de quantification (pas d'influence sur le « canal basophile » car les cellules, et donc les amas plaquettaires, sont lysées et donc seuls les leucocytes sont comptés)</li> </ul>
Lyse insuffisante des GR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dans certains contextes, notamment chez les patients sous chimiothérapie et dans certaines hémoglobinopathies, les GR ont une résistance augmentée à la lyse</li> <li>La surestimation des leucocytes totaux n'est pas obligatoire. Elle dépend de la méthode de quantification (généralement pas d'influence sur le « canal basophile » car utilisation d'un agent de lyse plus puissant). La discordance dans le décompte des leucocytes entre ce canal et le canal pour réaliser la formule induit la génération d'une alarme qui permet de suspecter cette anomalie</li> </ul>



### Augmentation du nombre de leucocytes

<b>Érythroblastes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Situation fréquente chez le nouveau-né et en cas d'hémolyse intravasculaire</li> <li>• La majorité des automates actuels identifient et quantifient les érythroblastes puis recalculent la quantité de leucocytes</li> </ul>
-----------------------	---

### Perturbation de la formule sanguine

<b>Détection des cellules anormales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les alarmes permettant de détecter les cellules anormales ont des sensibilités et des spécificités différentes selon les automates</li> <li>• Des alarmes faisant suspecter des lymphocytes anormaux sont très fréquentes chez les nouveau-nés. Inversement, une très faible quantité de cellules anormales est souvent mal détectée</li> </ul>
<b>Décompte des monocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible reproductibilité du décompte des monocytes (liée aux grandes variabilités morphologiques en contexte réactionnel)</li> <li>• De plus, les tricholeucocytes sont souvent confondus avec des monocytes par les automates</li> </ul>
<b>Décompte des basophiles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible reproductibilité du décompte des basophiles (avec un CV avoisinant les 30 %)</li> <li>• En fonction de la méthode utilisée par l'automate pour identifier les basophiles, certaines cellules peuvent être responsables d'une fausse basophilie. C'est le cas notamment des cellules lymphomateuses et blastiques pour les automates identifiant les basophiles en fonction de leur résistance à la lyse, et c'est le cas des neutrophiles dégranulés, amas plaquettaires et érythroblastes pour les automates identifiant les basophiles sur le canal de la formule leucocytaire</li> </ul>
<b>Déficit en MPO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les automates qui effectuent la formule leucocytaire en utilisant l'activité peroxydase des leucocytes sous-estimeront fortement les PNN</li> </ul>
<b>Accès palustre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les GR parasités et les PNN et monocytes ayant phagocyté des pigments d'hémozoïnes peuvent être localisés proche des éosinophiles et entraîner une fausse éosinophilie</li> <li>• On observe parfois « une double population éosinophile »</li> </ul>



# Anomalies morphologiques

## SEUILS DE SIGNIFICATIVITÉ D'UNE ANOMALIE

- La mise en évidence d'une dysplasie significative au niveau d'une lignée sanguine est utilisée pour orienter la prescription d'examen complémentaires ou comme critère diagnostique de certaines hémopathies malignes.
- Les seuils proposés par l'OMS pour le diagnostic des SMD ne sont pas spécifiques à 100 %. En effet, certaines études rapportent un pourcentage élevé de dysplasie dite « significative » chez des donneurs sains de moelle osseuse. Les anomalies morphologiques les plus fréquentes chez les sujets sains sont la dégranulation des neutrophiles et l'hyposégmentation des mégacaryocytes.
- Certaines études rapportent une corrélation moyenne entre l'analyse cytologique effectuée par différents spécialistes.

Significativité d'une anomalie sur le frottis sanguin (adapté de l'ICSH, 2015 <sup>53</sup> )		
Globules rouges	Anisocytose (micro et/ou macrocytes), cellules hypochromiques	≥ 11 %
	Polychromasie, ponctuations basophiles, cellules cibles, dacryocytes, sphérocytes, stomatocytes, ovalocytes, acanthocytes	≥ 5 %
	Corps de Jolly, corps de Pappenheimer, macro-ovalocytes	≥ 2 %
	Drépanocytes, schizocytes, hématies fantômes, pyknocytes	≥ 1 %
Leucocytes	Hypersegmentation	≥ 3 % (5 lobes) ≥ 1 % (6 lobes)
	Hypogranulation, hypergranulation, vacuolisation	≥ 4 %
	Corps de Döhle	≥ 2 %
Plaquettes	Plaquettes géantes	≥ 11 %

**Dysplasie significative selon l'OMS, 2016<sup>42</sup>**

<b>SMD et SMD/SMP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysplasie significative si <math>\geq 10\%</math> des éléments d'une lignée myéloïde présentent une ou plusieurs anomalies qualitatives</li> <li>• Excès de sidéroblastes en couronne si :             <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 15\%</math> (SMD/SMP ; SMD sans mutation de SF3B1)</li> <li>– ou <math>\geq 5\%</math> (SMD avec mutation de SF3B1)</li> </ul> </li> </ul>
<b>LAM</b>	• Dysplasie sur $> 50\%$ des cellules d'au moins 2 lignées myéloïdes

**! REMARQUE :** la recherche d'anomalie morphologique doit être effectuée dans les 2 heures après le prélèvement (sang ou moelle osseuse) car au-delà l'EDTA peut être responsable d'une dysplasie artéfactuelle.

**Table de Rümke** (variation du % selon le nombre de cellules comptées)

	<b>n = 100</b>	<b>n = 200</b>	<b>n = 500</b>	<b>n = 1 000</b>
<b>0 %</b>	0-3,6	0-1,8	0-0,7	0,-0,4
<b>1 %</b>	0-5,4	0,1-3,6	0,3-2,3	0,5-1,8
<b>2 %</b>	0,2-7	0,6-5,0	1-3,6	1,2-3,1
<b>3 %</b>	0,6-8,5	1,1-6,4	1,7-4,9	2-3,3
<b>4 %</b>	1,1-9,9	1,7-7,7	2,5-6,1	2,9-5,4
<b>5 %</b>	1,6-11,3	2,4-9	3,3-7,3	3,7-6,5
<b>6 %</b>	2,2-12,6	3,1-10,2	4,1-8,5	4,6-7,7
<b>7 %</b>	2,9-13,9	3,9-11,5	4,9-9,6	5,5-8,8
<b>8 %</b>	3,5-15,2	4,6-12,7	5,8-10,7	6,4-9,9
<b>9 %</b>	4,2-16,4	5,4-13,9	6,6-11,9	7,3-10,9
<b>10 %</b>	4,9-17,6	6,2-15	7,5-13	8,2-12
<b>15 %</b>	8,6-23,5	10,4-20,7	12-18,4	12,8-18,4
<b>20 %</b>	12,7-29,2	14,7-26,2	16,6-23,8	17,6-22,6
<b>25 %</b>	16,9-34,7	19,2-31,6	21,3-29	22,3-27,8
<b>30 %</b>	21,2-40	23,7-36,9	26-34,2	27,2-32,9
<b>35 %</b>	25,7-45,2	28,4-42	30,8-39,4	32-38
<b>40 %</b>	30,3-50,3	33,2-47,1	35,7-44,4	36,9-43,1
<b>45 %</b>	35-55,3	38-52,2	40,6-49,5	41,9-48,1
<b>50 %</b>	39,8-60,2	24,9-57,1	45,5-54,5	46,9-53,1



## LISTE DES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES

La liste des anomalies qualitatives est volontairement non exhaustive. Seules les anomalies les plus utiles et les plus spécifiques sont citées.

### ➔ Anomalies de la lignée érythrocytaire

Globules rouges	
<b>Anisocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Témoin d'une érythropoïèse inefficace, sans valeur d'orientation</li> </ul>
<b>Poikilocytose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Témoin d'une érythropoïèse inefficace, sans valeur d'orientation</li> </ul>
<b>Double population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie retrouvée chez les patients très micro ou macrocytaires qui bénéficient de transfusions de culot globulaire ou en cas d'anémie sidéroblastique</li> </ul>
<b>Hypochromie/ anisochromie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'hypochromie concerne essentiellement les carences martiales avancées. Elle est corrélée à la CCMH rendue par les automates (hypochromie si CCMH &lt; 32 g/dL)</li> <li>• L'anisochromie concerne essentiellement les carences martiales en cours d'installation ou de correction et les anémies sidéroblastiques</li> </ul>
<b>Polychromasie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrouvée essentiellement en cas d'anémie régénérative (≈ réticulocytes) ou de dysérythropoïèse importante (ex. : syndrome myélodysplasique)</li> </ul>
<b>Cellules cibles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Faible quantité</i> (&lt; 10 %) : nombreuses situations dont carence martiale, splénectomie et certaines hémoglobinopathies (ex. : HbC hétérozygote)</li> <li>• <i>Quantité élevée</i> (&gt; 10 %) : concerne la plupart des hémoglobinopathies (avec une quantité pouvant être &gt; 50 % dans l'HbC et l'HbE homozygote) et les cholestases sévères</li> </ul>
<b>Elliptocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Faible quantité</i> (&lt; 20 %) : nombreuses situations dont carence martiale et thalassémies</li> <li>• <i>Quantité élevée</i> (&gt; 20 %) : elliptocytose héréditaire et syndrome myélodysplasique avec del20q. À noter que dans l'elliptocytose héréditaire, on peut retrouver également des hématies fragmentées en quantité variable selon la sévérité et le contexte clinique</li> </ul>
<b>Dacryocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Myélofibrose</i> : formes primitives et secondaires (évolution d'une thrombocytémie essentielle ou d'une polyglobulie de Vaquez, leucémie à tricholeucocytes, leucémie aiguë mégacaryoblastique, etc.)</li> <li>• <i>Dysérythropoïèse importante</i> : syndrome myélodysplasique, carence en vitamines B9/B12 et thalassémies majeures...</li> </ul>
<b>Sphérocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Faible quantité</i> : quelques sphérocytes sont possibles dans tous les types d'hémolyses. Après quelques jours d'évolution, les schizocytes vont se sphériser et former des microsphérocytes dans les MAT. On retrouve également de rares sphérocytes chez le nouveau-né &lt; 1 mois</li> <li>• <i>Quantité élevée</i> : la quantité de sphérocytes ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre la sphérocytose héréditaire et les hémolyses d'origines immunes car elle peut être très importante dans les 2 cas. Dans la sphérocytose héréditaire, les sphérocytes sont souvent associés à des acanthocytes et/ou des hématies en « champignons »</li> </ul>



Globules rouges	
<b>Drépanocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Syndrome drépanocytaire majeur</i> : on observe un nombre variable de drépanocytes dans les types SS, qui pourra être très élevé en cas de prélèvement au décours de crises vaso-occlusives. Les drépanocytes sont rares dans les types SC et S<math>\beta</math>thal</li> <li>• <i>Trait drépanocytaire</i> : absence de drépanocyte</li> </ul>
<b>Ecchinocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Artéfact le plus souvent</i> : quantité parfois très élevée en cas de prélèvement ancien ou de transfusion de culots globulaires</li> <li>• <i>Autres</i> : nombreuses situations dont acidoses et déficit en PK</li> </ul>
<b>Acanthocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Causes fréquentes</i> : artéfact (association à des ecchinocytes), cirrhose éthylique et asplénisme</li> <li>• <i>Autres</i> : syndrome de Zieve, neuroacanthocytose, phénotype McLeod, etc.</li> </ul>
<b>Stomatocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nombreux</i> : insuffisance hépatocellulaire, nutrition parentérale et syndrome Rh null ou faible</li> <li>• <i>Rares</i> : on observe quelques stomatocytes pouvant être associés à des cellules cibles et/ou des sphérocytes dans la stomatocytose héréditaire</li> </ul>
<b>Schizocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MAT</i> : un nombre de schizocytes <math>\geq 1\%</math> est un argument fort pour une MAT (si anomalie majoritaire et contexte évocateur)</li> <li>• <i>Autres</i> : nouveau-né <math>&lt; 1</math> mois (parfois <math>\geq 1\%</math>), dysérythropoïèses importantes (SMD sévère, carence martiale très sévère, anémie mégaloblastique et thalassémies majeures, etc.). Stress oxydatif (pyknocytose infantile et déficit en G6PD)</li> </ul>
<b>Corps de Jolly</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Asplénisme</i> : splénectomie, syndrome drépanocytaire majeur (enfant <math>&gt; 5</math> ans), maladie cœliaque, immaturité splénique possible chez le nouveau-né...</li> <li>• <i>Dysérythropoïèse importante</i> : syndrome myélodysplasique, carence en vitamines B9/B12 et thalassémies majeures...</li> </ul>
<b>Ponctuations basophiles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Anémies régénératives</i> : les hématies polychromatophiles et contenant des ponctuations basophiles correspondent aux réticulocytes</li> <li>• <i>Anémies sidéroblastiques</i> : on peut retrouver de nombreuses ponctuations basophiles dans certains cas (ex. : intoxication au plomb)</li> <li>• <i>Dysérythropoïèse importante</i> : syndrome myélodysplasique, carence en vitamines B9/B12 et thalassémies majeures...</li> </ul>
<b>Corps de Pappenheimer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence aléatoire et quantité variable en cas d'anémie sidéroblastique (ex. : intoxication au plomb), éthyliste chronique, thalassémie majeure et asplénisme (fonctionnelle et splénectomie)</li> </ul>

**REMARQUE** : durant le premier mois de vie, on observe fréquemment une aniso-poïkilocytose non spécifique au frottis sanguin. Seule une anomalie clairement majoritaire sera considérée comme pathologique.



Érythroblastes	
<b>Cytoplasmes feuilletés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie peu spécifique des SMD</li> <li>La présence de cytoplasmes feuilletés et effrités est possible dans la carence martiale et les syndromes inflammatoires chroniques. Ils seront différenciés par la coloration de Perls qui objective des macrophages exempts de fer pour les premiers et riches en fer pour les seconds</li> </ul>
<b>Anomalies nucléaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie non spécifique des SMD</li> <li>Les anomalies nucléaires (allant des irrégularités nucléaires jusqu'à la multinucléarité) sont visibles dans toutes les causes de dysérythropoïèse importante (carence en vitamines B9/B12, thalassémies majeures) et les CDA</li> </ul>
<b>Mégaloblastose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie non spécifique des SMD</li> <li>La présence de macroblastes et de mégalo-blastes est possible dans les carences en vitamines B9/B12, certains médicaments (ex. : méthotrexate) et l'érythroblastopénie à parvovirus B19</li> </ul>
<b>Sidéroblastes en couronne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie non spécifique des SMD</li> <li>La présence de sidéroblastes en couronne est possible dans la carence en vitamine B6, certains médicaments (isoniazide, chloramphénicol, etc.), certains toxiques (alcool, plomb, etc.), les anémies sidéroblastiques congénitales et la maladie de Pearson</li> </ul>

## ➔ Anomalies de la lignée plaquettaire

Plaquettes	
<b>Excès de microplaquettes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un excès de microplaquettes peut orienter vers une thrombopénie constitutionnelle de type Wiskott-Aldrich</li> </ul>
<b>Excès de grandes plaquettes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un excès de plaquettes de taille augmentée (essentiellement macroplaquettes) est observé dans de nombreuses thrombopénies par hyperdestruction périphérique et dans certaines thrombopathies constitutionnelles</li> <li>Un large excès de plaquettes géantes oriente vers un syndrome MYH9 ou un syndrome de Bernard-Soulier</li> </ul>
<b>Plaquettes anormales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dans les syndromes myélodysplasiques et la myélofibrose primitive, on observe parfois des plaquettes dégranulées et/ou des plaquettes « ballonnées »</li> <li>Dans le syndrome des plaquettes grises, la quasi-totalité des plaquettes sont dégranulées (diminution des granules <math>\alpha</math>)</li> <li>Dans le syndrome des plaquettes Paris-Trousseau, certaines plaquettes présentent un granule <math>\alpha</math> géant</li> </ul>

Mégacaryocytes	
Micro-mégacaryocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie décrite dans les syndromes myélodysplasiques</li> <li>Ils peuvent également être retrouvés dans certaines thrombopathies constitutionnelles (ex. : syndrome TAR)</li> </ul>
Mégacaryocytes multinucléés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie décrite dans les syndromes myélodysplasiques</li> <li>Ils peuvent également être retrouvés avec certains médicaments (ex. : méthotrexate) et chez les patients VIH</li> </ul>
Mégacaryocytes monolobés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie décrite dans les syndromes myélodysplasiques</li> <li>Ils peuvent également être retrouvés avec certains médicaments (ex. : azathioprine)</li> </ul>
Mégacaryocytes géants et hyperlobés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie décrite dans la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive</li> <li>Des formes morphologiquement proches peuvent également être retrouvées dans le PTI</li> </ul>

## ➔ Anomalies de la lignée leucocytaire

Lignée granuleuse	
Noyau hypersegmenté (≥ 5 lobes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Causes fréquentes : carence en vitamines B9/B12 et certains médicaments interférant sur l'ADN, l'acide folique ou l'absorption des vitamines B9/B12 (hydroxyurée, méthotrexate, cotrimoxazole, azathioprine, AZT, etc.)</li> <li>Causes rares : déficits immunitaires congénitaux (myélokathexis)</li> </ul>
Noyau hyposégmenté (≤ 2 lobes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Causes fréquentes : infection bactérienne sévère, syndrome myélodysplasique et immunosuppresseur (tacrolimus, mycophénolate)</li> <li>Causes rares : anomalie constitutionnelle de Pelger-Huet</li> </ul>
Hypercondensation de la chromatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie très souvent associée à l'hyposégmentation</li> <li>Concerne essentiellement les syndromes myélodysplasiques (la del17p est associée à des PNN dégranulés, vacuolés et comportant un noyau hyposégmenté avec une chromatine hypercondensée) et les immunosuppresseurs (tacrolimus, mycophénolate)</li> </ul>
Dégranulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie liée à un défaut de colorabilité des granules secondaires</li> <li>Les causes les plus fréquentes sont les infections bactériennes (dégranulation partielle et touchant uniquement les PNN), les syndromes myélodysplasiques (dégranulation franche et touchant également les précurseurs) et les artéfacts de coloration (liés à une forte hyperleucocytose ou un pic monoclonal élevé)</li> </ul>
Hypergranulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie liée à une augmentation de la perméabilité de la membrane plasmique aux colorants</li> <li>Les causes les plus fréquentes sont les infections bactériennes et la prise de G-CSF (ex. : filgrastim). Une hypergranulation des PNN est également possible dans certaines mucopolysaccharidoses</li> </ul>





Lignée granuleuse	
<b>Corps de Döhle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusion basophile de taille variable (à ne pas confondre avec les expansions cytoplasmiques)</li> <li>• Les causes les plus fréquentes sont les infections bactériennes et les syndromes myélodysplasiques. La présence de corps de Döhle est également possible dans le syndrome MYH9</li> <li>• Dans les syndromes myélodysplasiques, on peut également observer une persistance de la basophilie dans les précurseurs tardifs</li> </ul>
<b>Métamyélocytes géants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie fréquente et non spécifique dans les infections bactériennes</li> <li>• La présence de métamyélocytes géants avec noyaux enrubannés est classique dans les carences en vitamines B9/B12</li> </ul>
<b>Autres anomalies nucléaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doubles noyaux possibles dans certaines infections sévères et, plus rarement, dans les syndromes myélodysplasiques</li> <li>• PNN en apoptose possibles dans certaines infections sévères, en cas de conservation prolongé du prélèvement (&gt; 12 h) et dans une pathologie constitutionnelle très rare (intolérance aux protéines dibasiques)</li> <li>• La présence d'un petit appendice est décrite dans certains SMD et dans le cas de l'inactivation de l'X</li> </ul>
<b>Autres anomalies cytoplasmiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacuoles cytoplasmiques fréquentes dans les infections bactériennes et possibles dans les SMD (la del17p est associée à des PNN dégranulés, vacuolés et comportant un noyau hyposégmentés et une chromatine hypercondensée)</li> <li>• La phagocytose de bactéries est possible en cas de sepsis très sévère</li> <li>• La phagocytose de plaquettes est très rare et peut être liée à l'EDTA (souvent associée à un satellitisme plaquettaire) ou à une cause immune</li> <li>• La phagocytose de GR est très rare et évocatrice d'une AHAI</li> </ul>

Plasmocytes	
<b>Dystrophies en faveur de la malignité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromatine déliée</li> <li>• Présence d'un nucléole volumineux</li> <li>• Irrégularités nucléaires</li> <li>• Élévation du rapport nucléocytoplasmique</li> <li>• Disparition de l'archoplasme</li> <li>• Multinucléarité avec un nombre impair de noyaux et/ou une anisocaryose associée</li> </ul>
<b>Dystrophies non spécifiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artéfact d'étalement (dont petit nucléole)</li> <li>• Cytoplasme flammé</li> <li>• Vacuoles dans le cytoplasme</li> <li>• Grains dans le cytoplasme</li> <li>• Multinucléarité avec un nombre pair de noyaux</li> </ul>

**REMARQUE** : il n'existe pas de seuils précis pour les signes de dystrophie des plasmocytes.

Lymphocytes	
Petits lymphocytes matures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : LLC, LZM, LF, LCM, MW</li> <li>• Causes réactionnelles : maladie de Carl-Smith, coqueluche</li> </ul>
Prolymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : LPL, LLC, LCM, LZM</li> <li>• Artéfact : un petit nucléole est parfois visible dans les zones surétalées</li> </ul>
Noyau encoché	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : LF, LLC</li> <li>• Causes réactionnelles : coqueluche</li> </ul>
Lymphoplasmocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : MW, LZM, LLC</li> <li>• Causes réactionnelles : infections virales, maladies auto-immunes</li> </ul>
Lymphocytes villeux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : HCL, LZM, SRPL</li> <li>• Artéfact : un cytoplasme très étalé est parfois visible dans les zones surétalées</li> </ul>
Cellules « sézariformes »	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : MF avec dissémination sanguine, SS, LPLT</li> <li>• Causes réactionnelles : faible quantité dans certaines dermatoses bénignes (eczéma, psoriasis) et une concentration &gt; 1 G/L dans certains mycosis fongicoïde et 5 % des érythrodermies bénignes</li> </ul>
Excès de LGL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : leucémie à LGL (phénotype T ou NK)</li> <li>• Causes réactionnelles : infections virales, maladies auto-immunes, post-splénectomie</li> </ul>
Lymphocytes vacuolés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : fréquent dans les lymphomes agressifs (lymphome de Burkitt, DLBCL, etc.) et rare dans les lymphomes indolents (LLC, SS, etc.)</li> <li>• Causes réactionnelles : fréquent dans les syndromes mononucléosiques</li> <li>• Autres : certaines maladies de surcharge</li> </ul>
Lymphocytes binucléés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : très rarement observés dans la LLC et le LZM</li> <li>• Causes réactionnelles : lymphocytose du fumeur, viroses (notamment EBV), SEP traité par natalizumab</li> </ul>
Doute entre cellules matures et immatures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes lymphomateuses : LCM, DLBCL, lymphome de Burkitt, LAI, para-immunoblaste (faible quantité possible dans la LLC)</li> <li>• Causes réactionnelles : certaines cellules de syndromes mononucléosiques</li> </ul>

**REMARQUE** : certaines hémopathies lymphoïdes sont associées à une morphologie particulière. Néanmoins, de nombreuses formes atypiques existent et ainsi aucun diagnostic final n'est formulé uniquement à partir de la cytologie. La classification ci-dessus part de la morphologie observée en cytologie pour proposer les diagnostics possibles.



# Anomalies immunophénotypiques

## MATURATION NORMALE DES CELLULES SANGUINES

### ➔ Différenciation myéloïde normale

Lignée érythroblastique	
	Pro-ERB      Basophile      Polychromatophile      Acidophile
CD34	████████████████████
CD117	██
CD36	██
CD71	██
CD235a	██
<b>Identification des GR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD235a (spécifique des GR)</li> <li>• CD36 (exprimé également par la lignée monocyttaire et plaquettaire)</li> <li>• CD71 (permet de différencier les érythroblastes qui sont positifs et les GR qui sont négatifs)</li> </ul>
<b>Autres marqueurs d'intérêts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéines GPI ancrées CD55 et CD59 (diminuées dans l'HPN)</li> <li>• Fixation de l'EMA sur la protéine bande 3 (diminuée dans la SH)</li> <li>• CV du CD36 et du CD71 (inclus dans le <i>Red score</i> qui est une aide au diagnostic des SMD)</li> </ul>

Lignée mégacaryocytaire	
	Mégacaryoblaste      Promégacaryocyte      Mégacaryocyte
CD34	████████████████████
CD38	██
CD61	██
CD41	██
CD42	██
<b>Identification des plaquettes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD41, CD42 et CD61 (spécifiques des plaquettes)</li> <li>• CD36 (exprimé également par la lignée monocyttaire et érythroblastique)</li> </ul>
<b>Autres marqueurs d'intérêts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD41 et CD61 (diminués ou absents dans la thrombasthénie de Glanzmann)</li> <li>• CD42 (diminué ou absent dans le syndrome de Bernard-Soulier)</li> <li>• CD62p et annexine V (marqueurs d'activation plaquettaire)</li> </ul>

Lignée monocytaire				
	Monoblaste	Promonocyte	Monocyte	Macrophage
CD34	██████████			
HLADR	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD13	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD33	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD4	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD11b		████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD14		████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD64		████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD15		████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD36		████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD163				████████████████████
<b>Identification des monocytes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD36 (exprimé également par la lignée érythroblastique et plaquettaire)</li> <li>• CD13, CD33, CD15 et CD11b (exprimés également par la lignée granuleuse)</li> <li>• CD4 (exprimé également par les lymphocytes T)</li> </ul>			
<b>Autres marqueurs d'intérêts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéines GPI ancrées CD14 et CD157 (diminuées dans l'HPN)</li> <li>• On différencie les monocytes classiques CD14+ CD16- et les monocytes non classiques CD14dim CD16+ (utile au diagnostic d'une LMMC)</li> </ul>			

Lignée granuleuse					
	Myéloblaste	Promyélocyte	Myélocyte	Métamyélocyte	PNN
CD34	██████████				
HLADR	██████████				
CD117	████████████████████				
CD13	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD33	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
MPO		████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD15		████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD11b		████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD16			████████████████████	████████████████████	████████████████████
CD10					████████████████████
<b>Identification des neutrophiles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD13, CD33, CD15 et CD11b (exprimés également par la lignée monocytaire)</li> <li>• CD10 (exprimé également par les lymphocytes B dérivés du centre germinatif)</li> </ul>				
<b>Autres marqueurs d'intérêts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéines GPI ancrées CD16 et CD24 (diminuées dans l'HPN)</li> <li>• Expression du CD64 et diminution du CD10 en cas de sepsis</li> <li>• Diminution du SSC des PNN (inclus dans le score d'Ogata qui est une aide au diagnostic des SMD)</li> <li>• Les basophiles sont différenciés des neutrophiles par leur expression modérée du CD45, un SSC plus faible, un CD11b positif dans 50 % des cas ainsi que la positivité du CD203c</li> <li>• Les éosinophiles sont différenciés des neutrophiles par leur expression plus forte du CD45, la négativité du CD16 et la positivité du CD49d</li> </ul>				







Lignée lymphoïde NK	
Identification des Ly NK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD2+ CD3- (combinaison permettant d'identifier les NK)</li> <li>• CD16 et CD56 (permet de différencier les Ly NK cytotoxiques « CD16bright CD56dim », les Ly NK producteurs d'interféron <math>\gamma</math> « CD16dim CD56bright » et les Ly NK antitumoraux « CD164-CD56dim »)</li> <li>• CD57 (autre marqueur exprimé par les Ly NK)</li> </ul>

## PRINCIPAUX AC UTILISÉS EN HÉMATOLOGIE

La liste des Ac est volontairement non exhaustive. Seuls les Ac les plus utilisés et les plus utiles sont cités.

Ag	Distribution normale	Intérêt
CD1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs lymphoïdes T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAL T : utilisé pour la classification (III)</li> </ul>
CD2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes T et NK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : absent ou faible dans certains cas</li> <li>• LAM : expression aberrante dans certains cas</li> <li>• Mastocytose systémique : expression aberrante dans certains cas</li> </ul>
CD3c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs lymphoïdes T</li> <li>• Lymphocytes T et NK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : aide au diagnostic des formes CD3s négatif</li> <li>• LA : indicateur de lignée lymphoïde T</li> </ul>
CD3s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs lymphoïdes T « matures »</li> <li>• Lymphocytes T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : absent ou faible dans certains cas</li> <li>• LAL T : utilisé pour la classification (IV)</li> </ul>
CD4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains lymphocytes T</li> <li>• Monocytes (CD4 faible)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : aide au diagnostic des SLP-T</li> <li>• LAM : expression aberrante dans certains cas</li> </ul>
CD5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes T</li> <li>• Minorité de lymphocytes B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : fortement positif dans la LLC et LCM. Faiblement positif dans 5 % des LZM et des LPL B. Parfois positif dans les DLBCL (LLC richtériisée ou forme <i>de novo</i>)</li> <li>• SLP-T : absent ou faible dans certains cas (notamment leucémie à LGL et lymphome T NOS)</li> </ul>
CD7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes T et NK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : expression aberrante dans certains cas</li> <li>• SLP-T : absent ou faible dans certains cas (notamment syndrome de Sézary et ATLL)</li> </ul>
CD8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains lymphocytes T</li> <li>• (fort = cytotoxique ; faible = <math>\text{L}\gamma\delta</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : aide au diagnostic des SLP T et parfois positif dans les leucémies à LGL NK</li> </ul>
CD9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAL : indicateur de lignée lymphoïde B</li> </ul>

Ag	Distribution normale	Intérêt
CD10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes T et B (positif pour les précurseurs du centre germinatif et une minorité de cellules matures)</li> <li>• Hématogones</li> <li>• Polynucléaires neutrophiles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : positif dans les LF, lymphome de Burkitt et certains DLBCL (indicateur du centre germinatif)</li> <li>• SLP-T : parfois positif dans le lymphome angio-immunoblastique</li> <li>• LAL B : utilisé pour la classification (II ± III et IV)</li> </ul>
CD11c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minorité de lymphocytes B et T</li> <li>• Lignée granuleuse et monocyttaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : fortement positif dans la leucémie à tricholeucocytes et le SRPL. Négatif ou faible dans la LLC et les LZM</li> </ul>
CD13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lignée granuleuse et monocyttaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée myéloïde</li> <li>• SLP-B : indicateur de différenciation lymphoplasmocytaires</li> </ul>
CD14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicateur de monocytes</li> <li>• LMMC : aide au diagnostic des LMMC (en combinaison avec le CD16)</li> </ul>
CD15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lignée granuleuse et monocyttaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA : expression aberrante dans certaines LAL B (+) et LAM (-)</li> </ul>
CD16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes NK</li> <li>• Certains LT CD8+</li> <li>• Précurseurs granuleux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicateur de lignée NK</li> <li>• SLP-T : exprimé dans certaines leucémies à LGL T CD8+</li> <li>• LAM : expression aberrante dans certains cas (-)</li> </ul>
CD19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• Plasmocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicateur de lignée B</li> <li>• SLP-B : absent ou faible dans certains LF et DLBCL</li> </ul>
CD20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• Hématogones « matures »</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicateur de lignée B</li> <li>• SLP-B : absent ou faible dans la LLC et certains DLBCL. Forte expression dans la leucémie à tricholeucocytes et le SRPL</li> <li>• TT : peut être « faussement négatif » en cas de traitement par anti-CD20</li> </ul>
CD22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• Basophiles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : expression diminuée dans la LLC</li> <li>• Expression augmentée dans la leucémie à tricholeucocytes et le SRPL</li> </ul>
CD23	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B (expression faible mais augmentée lors de l'activation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : aide à différencier LLC (positif) et autres SLP-B (négatif ou faible)</li> </ul>
CD24	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : aide à différencier LZM (souvent positif) et SRPL (souvent négatif). Souvent négatif dans la leucémie à tricholeucocytes</li> </ul>



Ag	Distribution normale	Intérêt
CD25	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B et T activés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : positif dans la leucémie à tricholeucocytes et la maladie de Waldenström (plus rarement dans la LLC et les LZM)</li> <li>• SLP-T : fortement positif dans l'ATLL et intensité de fluorescence hétérogène dans le syndrome de Sézary</li> <li>• Mastocytose systémique : expression aberrante dans certains cas</li> <li>• LAL B : expression associée aux formes BCR-ABL+</li> <li>• TT : cible thérapeutique du basiliximab</li> </ul>
CD26	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs lymphoïdes T</li> <li>• Majorité des LT CD4+</li> <li>• Lymphocytes NK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : critère diagnostique pour le syndrome de Sézary (CD4+ CD26- &gt; 30 %)</li> </ul>
CD27	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B mémoires</li> <li>• Plasmocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : aide à différencier LZM (souvent positif) et SRPL (souvent négatif)</li> <li>• MM : parfois négatif</li> </ul>
CD28	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MM : expression aberrante dans certains cas</li> </ul>
CD33	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules myéloïdes et monocytaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée myéloïde</li> <li>• MM : expression aberrante dans certains cas (impact thérapeutique)</li> </ul>
CD34	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marqueur d'imaturité myéloïde et lymphoïde (T et B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA : expression fréquente dans la majorité des LAM et les LAL B. Expression rare dans les LAL T, LAM3, LAM5 et LAM6</li> <li>• Identification des myéloblastes « physiologiques » et associés aux SMP</li> </ul>
CD36	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monocytes</li> <li>• Globules rouges</li> <li>• MK et plaquettes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification des érythroblastes résiduels</li> <li>• LAM : indicateur de lignée érythroïde, mégacaryocytaire ou monocyttaire en fonction des marqueurs associés</li> </ul>
CD38	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs lymphoïdes B/T et myéloïdes</li> <li>• Plasmocytes (fort)</li> <li>• Certains lymphocytes B (dérivés du centre germinatif)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MM : identification des plasmocytes en combinaison avec le CD138 (absent des plasmoblastes)</li> <li>• SLP-B : souvent positif dans le LCM. Parfois positif dans les LZM et la maladie de Waldenström (indicateur de différenciation lymphoplasmocytaire). Positif dans les LF et certains DLBCL (indicateur du centre germinatif)</li> </ul>



Ag	Distribution normale	Intérêt
CD41	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MK et plaquettes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombasthénie de Glanzmann : négatif ou faible</li> <li>• LAM : indicateur de lignée mégacaryocytaire (les plaquettes adhèrent parfois aux blastes de LAM et peuvent donner des faux positifs)</li> </ul>
CD42	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MK et plaquettes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Bernard-Soulier : négatif ou faible</li> </ul>
CD43	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minorité de lymphocytes B</li> <li>• Lymphocytes T</li> <li>• Précurseurs myéloïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : souvent positif dans la LLC et le LCM. Parfois positif dans LZM, DLBCL et lymphome de Burkitt</li> </ul>
CD45	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Panleucocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA : expression faible le plus souvent</li> <li>• SLP-B : expression forte le plus souvent</li> </ul>
CD45RA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains lymphocytes B et T (majorité des LT naïfs)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : aide au diagnostic</li> </ul>
CD45RO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains lymphocytes B et T (majorité des LT mémoire)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : aide au diagnostic</li> </ul>
CD52	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes</li> <li>• Monocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TT : cible thérapeutique de l'alemtuzumab</li> </ul>
CD56	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes NK</li> <li>• Certains LT CD8+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : exprimé dans certaines leucémies à LGL T CD8+</li> <li>• LAM : expression aberrante dans certains cas</li> <li>• MM : expression aberrante dans certains cas</li> </ul>
CD57	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes NK</li> <li>• Certains LT CD8+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : exprimé dans certaines leucémies à LGL T CD8+</li> </ul>
CD58	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAL B : parfois positif (utilité pour la MRD)</li> </ul>
CD61	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MK et plaquettes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée mégacaryocytaire (les plaquettes adhèrent parfois aux blastes de LAM et peuvent donner des faux positifs)</li> </ul>
CD62p	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certaines plaquettes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marqueur d'activation plaquettaire</li> </ul>
CD64	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monocytes</li> <li>• Précurseurs granuleux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée myéloïde</li> </ul>
CD65	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs granuleux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée myéloïde</li> </ul>
CD68	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monocytes et macrophages</li> <li>• CDP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA : exprimé dans la majorité des LAM et quelques LAL B</li> </ul>





Ag	Distribution normale	Intérêt
CD71	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseur érythroïde (fort)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée érythroïde</li> <li>• Identification des érythroblastes résiduels</li> </ul>
CD79a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA : indicateur de lignée lymphoïde B</li> </ul>
CD79b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• Plasmocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : négatif ou faible dans la LLC</li> </ul>
CD81	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : négatif ou faible dans la LLC</li> </ul>
CD99	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs lymphoïdes T</li> <li>• Lymphocytes T matures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA : expression quasi constante dans les LAL T et fréquente dans les LAL B et LAM</li> </ul>
CD103	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rares lymphocytes B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : exprimé dans la leucémie à tricholeucocytes et certains LZM</li> </ul>
CD117	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs granuleux</li> <li>• Mastocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée myéloïde</li> <li>• Mastocytose systémique : identification des mastocytes</li> <li>• MM : expression aberrante dans certains cas</li> </ul>
CD123	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lignée granuleuse et monocytaire</li> <li>• CDP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAL B : parfois positif (utilité pour la MRD)</li> <li>• Leucémie à tricholeucocytes : positif</li> <li>• Mastocytose systémique : positif</li> </ul>
CD138	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MM : identification des plasmocytes en combinaison avec le CD38 (absent des plasmoblastes)</li> </ul>
CD163	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monocytes et macrophages</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée monocytaire</li> </ul>
CD180	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• Macrophages</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : aide à différencier LZM (positif) et autres SLP-B (négatif ou faible)</li> </ul>
CD200	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• Lymphocytes T activés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : aide à différencier LLC (positif) et LCM (négatif)</li> </ul>
CD235a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs érythroïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : indicateur de lignée érythroïde</li> </ul>
FMC7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : aide à différencier LLC (négatif ou faible) des autres SLP B CD5+ (positif)</li> </ul>
BCL-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes B pré et post-centre germinatifs</li> <li>• Lymphocytes T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : hyperexpression dans les LF et négatif dans les Burkitt</li> </ul>
clgM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Première Ig synthétisée dans les précurseurs lymphoïdes B</li> <li>• Minorité de plasmocytes et lymphocytes B matures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-B : exprimé dans les formes produisant une IgM monoclonale (ex. : maladie de Waldenström)</li> </ul>
cMPO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lignée granuleuse et monocytaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA : indicateur de lignée myéloïde</li> </ul>



Ag	Distribution normale	Intérêt
HLA-DR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs lymphoïdes et myéloïdes</li> <li>• Lymphocytes B</li> <li>• Lymphocytes T activés</li> <li>• Monocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA : expression quasi constante dans les LAL B et fréquente dans les LAM</li> <li>• SLP-T : exprimé dans la leucémie T de l'adulte liée à HTLV-1</li> </ul>
TCR $\alpha\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Majorité de lymphocytes T matures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : aide au diagnostic (notamment double négatif CD4-CD8-)</li> </ul>
TCR $\gamma\delta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minorité de lymphocytes T matures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : aide au diagnostic (notamment double négatif CD4-CD8-)</li> </ul>
TdT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précurseurs lymphoïdes B et T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marqueur d'immatunité utilisé pour identifier les lymphoblastes</li> </ul>
TIA-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytes T CD8+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLP-T : utilisé pour la classification</li> </ul>



# Anomalies génétiques

## ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES

La liste des anomalies cytogénétiques est volontairement non exhaustive. Seules les anomalies les plus fréquentes et les plus utiles sont citées.

Anomalie	Intérêt
t(1;3)(p36.3;q22.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(1;19)(q23;p13.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAL : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »</li> </ul>
t(1;22)(p13.3;q13.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes (LAM mégacaryoblastique)</li> </ul>
t(2;8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Burkitt : anomalie retrouvée dans 15 % des cas</li> </ul>
t(2;11)(p21;q23.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(2;18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LF : retrouvée chez les patients sans t(14;18)</li> </ul>
Trisomie 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>ATLL : anomalie fréquente</li> <li>LZM : anomalie fréquente</li> <li>LAI : anomalie fréquente</li> </ul>
Inv(3)(q21.3q26.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes</li> </ul>
Anomalie en 3q26.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>LMC : critère de phase accélérée</li> </ul>
t(3;3)(q21.3;q26.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes</li> </ul>
t(3;5)(q25.3;q35.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(3;21)(q26.2;q22.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>



Anomalie	Intérêt
Trisomie 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>MW : retrouvée dans 20 % des cas (absent des autres SLP-B)</li> </ul>
Anomalie en 4q12	<ul style="list-style-type: none"> <li>SHE : critère diagnostique (réarrangement de PDGFRA)</li> </ul>
t(4;14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCL : anomalie visible dans 70 % des cas au caryotype conventionnel et dans la quasi-totalité des cas en FISH</li> <li>MM : mauvais pronostic</li> </ul>
Anomalie en 5q31-33	<ul style="list-style-type: none"> <li>SHE : critère diagnostique (réarrangement de PDGFRB)</li> </ul>
Trisomie 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAI : anomalie fréquente</li> </ul>
Del(5q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>SMD : utilisé pour la classification en SMD avec del(5q) isolée. Ce diagnostic peut également être posé en présence d'une seconde anomalie cytogénétique (hors -7 et del[7q])</li> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(5q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(5;7)(q32;p11.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(5;10)(q32;q21.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(5;12)(q32;p13.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> <li>SHE : critère diagnostique (réarrangement de PDGFRB)</li> </ul>
t(5;14)(q31.1;q32.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAL : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »</li> </ul>
t(5;17)(q32;p13.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
Anomalie du 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>ATLL : anomalie fréquente</li> </ul>
Del(6q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MW : retrouvée dans 60 % des cas</li> <li>LPL B : anomalie fréquente</li> <li>LF : mauvais pronostic</li> </ul>
t(6;9)(p23;q34.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes</li> </ul>





Anomalie	Intérêt
Monosomie 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMMJ : critères diagnostiques</li> <li>• LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq 20\%</math> et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
Trisomie 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATLL : anomalie fréquente</li> </ul>
Del(7q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq 20\%</math> et LAM post-thérapie écartée</li> <li>• LZM : retrouvée dans 40 % des formes spléniques</li> </ul>
Anomalie en 8p11-13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SHE : associée aux hémopathies myéloïdes-lymphoïdes associées à une éosinophilie (réarrangement FGFR1)</li> </ul>
Trisomie 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMC : critère de phase accélérée</li> <li>• SMD : critère diagnostique, uniquement si associé à une dysmyélopoïèse significative (anomalie la plus fréquente des formes hypoplasiques)</li> <li>• PV, TE, MFP, LMMC, LMCa : anomalie fréquente</li> </ul>
Iso8q	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LPL T : anomalie fréquente</li> </ul>
t(8;8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LPL T : anomalie fréquente</li> </ul>
t(8;9)(p22;p24.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SHE : associée aux hémopathies myéloïdes-lymphoïdes associées à une hyperéosinophilie</li> </ul>
t(8;13)(p11;q12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SHE : critère diagnostique (réarrangement de FGFR1)</li> </ul>
t(8;14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Burkitt : retrouvée dans 80 % des cas</li> <li>• DLBCL : retrouvée dans 15 % des cas</li> </ul>
t(8;22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Burkitt : retrouvée dans 5 % des cas</li> </ul>
t(v;8p11.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SHE : diagnostic des hémopathies myéloïdes-lymphoïdes associées à une hyperéosinophilie</li> </ul>
t(8;21)(q22;q22.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes</li> </ul>
Del(9p)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PV, TE : anomalie plus fréquente dans les formes évoluées</li> </ul>
t(9;11)(p21.3;q23.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes</li> </ul>
t(9;22)(q34.1;q11.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMC : retrouvée dans 95 % des cas au caryotype conventionnel. Les anomalies cryptiques seront visibles en FISH et en BM</li> <li>• LA : utilisé pour la classification en « LAL B ou MPAL avec anomalie cytogénétique récurrente »</li> </ul>
Del(11q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq 20\%</math> et LAM post-thérapie écartée</li> <li>• LLC : retrouvée dans 15 à 20 % des cas (mauvais pronostic)</li> <li>• LPL B : anomalie fréquente</li> </ul>



Anomalie	Intérêt
t(v;11q23.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAL : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »</li> </ul>
t(11;14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LLC : très rares cas décrits</li> <li>MM : pronostic favorable</li> </ul>
t(11;16)(q23.3;p13.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(11;18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LZM : retrouvée dans 20 à 35 % des MALT pulmonaires et gastriques et 20 % des MALT oculaires</li> </ul>
Trisomie 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>LLC : retrouvée dans 11 à 25 % des cas (corrélée aux formes atypiques d'un point de vue cytologique)</li> </ul>
Del(12p)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(12p)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(12;21)(p13.2;q22.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAL : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »</li> </ul>
-13	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
Del(13q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq</math> 20 % et LAM post-thérapie écartée</li> <li>PV, MFP : anomalie fréquente</li> <li>LLC : anomalie la plus fréquente (bon pronostic)</li> <li>LPL B : anomalie fréquente</li> </ul>
Anomalie du 14	<ul style="list-style-type: none"> <li>ATLL : anomalie fréquente</li> </ul>
Inv(14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LPL T : retrouvée dans 80 % des cas</li> </ul>
t(14;14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LPL T : retrouvée dans 10 % des cas</li> </ul>
t(14;16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MM : mauvais pronostic</li> </ul>
t(14;18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LF : retrouvée dans 90 % des grades 1 ou 2 (retrouvée également dans certaines hyperplasies folliculaires bénignes)</li> <li>LLC : très rares cas décrits</li> </ul>
t(15;17)(q24.1;q21.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : permet classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes (= LAM promyélocytaire)</li> </ul>
Inv(16)(p13.1q22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM : permet classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes</li> </ul>





Anomalie	Intérêt
t(16;16)(p13.1;q22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : permet classification en LAM avec anomalies génétiques récurrentes</li> </ul>
Del(17p)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LLC : retrouvée dans 6 % des cas au diagnostic et 30 % des cas si échec du traitement ou rechute (mauvais pronostic)</li> <li>• LPL B : anomalie fréquente</li> <li>• LF : mauvais pronostic</li> <li>• MM : mauvais pronostic</li> </ul>
Del(17q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMMC : anomalie fréquente</li> </ul>
Iso(17q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMC : critère de phase accélérée</li> <li>• LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq 20\%</math> et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
t(17p)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq 20\%</math> et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
Trisomie 18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LZM : anomalie fréquente</li> </ul>
t(18;22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LF : retrouvée chez les patients sans t(14;18)</li> </ul>
Trisomie 19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMC : critère de phase accélérée</li> </ul>
Del(20q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMD : critère diagnostique (uniquement si associé à une dysmyélopoïèse significative)</li> <li>• PV, TE, MFP, LMCa : anomalie fréquente</li> </ul>
Idic(X)(q13)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM : anomalie suffisante pour diagnostiquer une « LAM avec anomalies associées aux SMD » si blastose médullaire <math>\geq 20\%</math> et LAM post-thérapie écartée</li> </ul>
Perte de l'Y	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMD : utilisé comme critère diagnostique (uniquement si associé à une dysmyélopoïèse significative)</li> </ul>
Perte de l'X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATLL : anomalie fréquente</li> </ul>
Tétraploïdie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MCL : associée aux variants blastoïdes</li> </ul>
Hyperploïdie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MM : retrouvée chez 50-60 % des patients (bon pronostic)</li> </ul>

## ANOMALIES MOLÉCULAIRES

La liste des anomalies moléculaires est volontairement non exhaustive. Seules les anomalies les plus utiles et les plus fréquentes sont citées.

Anomalie	Intérêt
ABC7	• ASC : aide au diagnostic des formes ataxiques
ADAMTS13	• PTT : retrouvée dans les PTT héréditaires
ALAS2	• ASC : aide au diagnostic des formes non ataxiques
ASXL1	• LCN : retrouvée dans 20 % des cas (mauvais pronostic) • LMMC : retrouvée dans 50 % des cas (argument de clonalité ; mauvais pronostic) • SMD/SMP avec SCT : retrouvée dans 20 % des cas (mauvais pronostic)
BCR-ABL	• LMC : critère diagnostique. Le transcrit M-BCR est retrouvé dans 95 % des cas, le transcrit m-BCR dans 5 % des cas et le transcrit $\mu$ -BCR dans < 1 % des cas • LAL : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »
BRAF V600E	• HCL : retrouvée dans la quasi-totalité des cas • MM : retrouvée dans 4 % des cas
CALR	• TE : retrouvée dans 25 % des cas (répartition équilibrée des types 1 et 2) • MFP : retrouvée dans 30 % des cas (la mutation type 1 est la plus fréquente)
CSF3R	• LCN : utilisé pour le diagnostic (présent dans la quasi-totalité des cas) • LMCa : très rares (< 10 % des cas)
CCDN1	• MCL : hyperexpression mise en évidence dans la quasi-totalité des cas
CCDN2	• MCL : retrouvée chez les patients sans mutations de CCDN1
CCDN3	• MCL : retrouvée chez les patients sans mutations de CCDN1
CXCR4	• MW : impact pronostic (si associée à MYD88)
TP53	• LLC : mauvais pronostic
ETNK1	• LMCa : argument diagnostique
Anomalie de FGFR1	• SHE : argument pour une hémopathie myéloïde-lymphoïde associée à une éosinophilie
GARDOS	• Stomatocytose héréditaire : argument diagnostique en cas de forte suspicion clinique avec éktacytométrie négative
GATA2	• SMD : argument pour une forme familiale
IL3-IGH	• LA : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »





Anomalie	Intérêt
JAK2 EXON 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>PV : retrouvée dans 2-3 % des cas (souvent associée à une polyglobulie isolée)</li> </ul>
JAK2 V617F	<ul style="list-style-type: none"> <li>PV : retrouvée dans 95 % des cas (charge allélique médiane est &gt; 50 %)</li> <li>TE : retrouvée dans 60 % des cas (charge allélique rarement supérieur à 40 %)</li> <li>MFP : retrouvée dans 60 % des cas (charge allélique médiane de 40 % dans les formes primitives et 75 % dans les formes secondaires)</li> <li>SMD/SMP avec SCT : retrouvée dans 50 % des cas (souvent associée à SF3B1 muté)</li> </ul>
KIT D816V	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mastocytose systémique : critère diagnostique (présent dans plus de 80 % des cas)</li> </ul>
MAP2K1	<ul style="list-style-type: none"> <li>HCL : retrouvée chez les patients sans mutations de BRAF</li> </ul>
Anomalie de MLL	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAL : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »</li> </ul>
MYH9	<ul style="list-style-type: none"> <li>Syndrome MYH9 : surtout utilisé à visée pronostic (car génotype fortement corrélé au phénotype)</li> </ul>
MPL exon 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>TE : retrouvée dans 3 % des cas</li> <li>MFP : retrouvée dans 10 % des cas</li> </ul>
MYD88 L265P	<ul style="list-style-type: none"> <li>MW : retrouvée dans 86 % des cas (mais aussi dans 80 % des IMSI à IgM)</li> <li>DLBCL : retrouvée dans 20 % des cas (surtout type ABC)</li> <li>LZM : retrouvée dans 6 % des cas</li> </ul>
PFGFRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>SHE : argument pour une hémopathie myéloïde-lymphoïde associée à une hyperéosinophilie</li> </ul>
PDGFRB	<ul style="list-style-type: none"> <li>SHE : argument pour une hémopathie myéloïde-lymphoïde associée à une hyperéosinophilie</li> </ul>
PIEZO1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stomatocytose héréditaire : argument diagnostique en cas de forte suspicion clinique avec ektacytométrie négative</li> </ul>
RPS19	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anémie de Blackfan-Diamond : anomalie la plus fréquente</li> </ul>
SF3B1	<ul style="list-style-type: none"> <li>SMD/SMP avec SCT : retrouvée dans 80 % des cas (associée à JAK2 V617F dans certains cas)</li> <li>SMD : permet la classification en SMD avec sidéroblastes en couronne</li> </ul>
SETBP1	<ul style="list-style-type: none"> <li>LMCa : argument diagnostique</li> <li>SMD/SMP avec SC et T : retrouvée dans 10 % des cas (mauvais pronostic)</li> </ul>
SOX11	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCL : retrouvée chez les patients sans mutations de CCND1</li> </ul>
SRSF2	<ul style="list-style-type: none"> <li>LMCC : retrouvée dans 50 % des cas (argument de clonalité)</li> </ul>
STAT3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucémie à LGL : retrouvée dans 28 à 75 % des phénotypes T et 30 à 48 % des phénotypes NK</li> </ul>
TCF3-PBX1	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAL : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »</li> </ul>



Anomalie	Intérêt
TEL-AML1	<ul style="list-style-type: none"><li>• LAL : utilisé pour la classification en « LAL B avec anomalie cytogénétique récurrente »</li></ul>
TET2	<ul style="list-style-type: none"><li>• LMMC : retrouvée dans 50 % des cas (argument de clonalité)</li></ul>
TP53	<ul style="list-style-type: none"><li>• SMD : doit être recherchée en cas de syndrome 5q- car confère une résistance au lénalidomide</li><li>• LPL B : retrouvée dans 50 % des cas</li></ul>

# Références

---

- [1] European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) biological variation database. <https://biologicalvariation.eu/>. Mis à jour le 15/07/2019 (consulté le 03/09/2019).
- [2] Hoffmann JJ, Urrechaga E, Aguirre U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2015 ; 53 : 1883-94.
- [3] Geneviève F, Galois AC, Mercier-Bataille D, et al. Revue microscopique du frottis sanguin : propositions du Groupe francophone d'hématologie cellulaire (GFHC). *Feuill Biol* 2014 ; 317 : 7-16.
- [4] HAS. Rapport d'évaluation. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2011.
- [5] Réseau DHOS « pathologie héréditaire de l'érythrocyte ». Arbres décisionnels pour le diagnostic et la caractérisation moléculaire des hémoglobinopathies. *Ann Biol Clin* 2010 ; 68 : 455-64.
- [6] HCSP. Rapport final. Mise à jour du guide pratique de dépistage et de prise en charge des expositions au plomb chez l'enfant mineur et la femme enceinte. Paris : Haut Conseil de la santé publique, 2017.
- [7] OMS. Système d'informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux. Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans les populations. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2012.
- [8] Chatelier A. Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B12. *Le Médecin du Québec* 2003 ; 38 : 62-71.
- [9] HAS. Recommandation de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2014.
- [10] Zini G, Onofrio G, Briggs C, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantification of schistocytes. *Int Jnl Lab Hem* 2012 ; 34 : 107-16.
- [11] ANSM. Référentiel. Médicament et déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2014.
- [12] Girodon F, Garçon L, Bergoin E, et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis : comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *Br J Haematol* 2008 ; 140 : 468-70.
- [13] HAS. Protocole national de diagnostic et de soins. Anémies hémolytiques auto-immunes de l'enfant et de l'adulte. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2017.
- [14] American Academy of Pediatrics, subcommittee of hyperbilirubinemia. Clinical practical guidelines : Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004 ; 114 : 297-316.
- [15] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocytopenia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2019 ; 94 : 133-43.
- [16] British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythemia vera and secondary erythrocytosis. *Br J Haematol* 2019 ; 184 : 161-75.
- [17] HAS. Recommandation en santé publique. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2011.
- [18] HAS. Recommandation en santé publique. Dépistage de l'infection par le VIH en France, stratégies et dispositifs de dépistage. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2009.

- [19] SPLIF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Société de pathologie infectieuse de langue française. Mise à jour 2017 des RPC 2007.
- [20] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, *et al.* Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 2677-86.
- [21] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 295-306.
- [22] Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, *et al.* Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012 ; 120 : 4160-7.
- [23] Wada H, Thachil J, Di Nisio M, *et al.* (official communication of the ISTH). Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013 ; 11 : 761-7.
- [24] HAS. Recommandation de bonne pratique. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2015.
- [25] HAS. Protocole national de diagnostic et de soins. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2017.
- [26] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 56-93.
- [27] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, *et al.* 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 8-32.
- [28] Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ *et al.* ; International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica* 2009 ; 94 : 994-7.
- [29] Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, *et al.* Characteristic repartition of monocytes subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015 ; 125 : 3618-26.
- [30] HAS. Guide-Affection de longue durée. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2007.
- [31] Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, *et al.* Improvement of the chronic lymphocytic scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol* 1997 ; 108 : 378-82.
- [32] Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, *et al.* The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 1994 ; 14 : 57-61.
- [33] Baseggio L, Traverse-Glehen A, Callet-Bauchu E, *et al.* Relevance of a scoring system including CD11c expression in the identification of splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SRPL). *Hematol Oncol* 2011 ; 29 : 47-51.
- [34] Raimbault A, Machherndl-Spandl S, Itzykson R, *et al.* CD13 expression in B cell malignancies is a hallmark of plasmacytic differentiation. *Br J Haematol* 2019 ; 184 : 625-33.
- [35] HAS. Protocole national de diagnostic et de soins. Leucémie lymphoïde chronique. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2011.
- [36] HAS. Protocole national de diagnostic et de soins. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2012.
- [37] Mufti GJ, Bennet JM, Goasguen J, *et al.* ; International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: IWGM-MDS consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008 ; 93 : 1712-7.
- [38] Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, *et al.* Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European Leukemia Net Work Package 10. *Leukemia* 2011 ; 25 : 567-74.

- [39] Bene MC, Castoldi G, Knapp W *et al.* Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995 ; 9 : 1783-86.
- [40] Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004 ; 127 : 3-11.
- [41] HAS. Protocole national de diagnostic et de soins. Aplasies médullaires. Saint-Denis-La Plaine : Haute Autorité de santé, 2009.
- [42] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127 : 2391-405.
- [43] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, *et al.* Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 ; 30 : 110-5.
- [44] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 538-48.
- [45] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007 ; 110 : 1713-22.
- [46] Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer* 2018 ; 93 : 44-56.
- [47] Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, *et al.* Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017 ; 4 : 157-64.
- [48] Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 ; 25 : 42-6.
- [49] Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, *et al.* Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005 ; 90 : 829-32.
- [50] Henter JL, Horne A, Aricó M, *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 48 : 124-31.
- [51] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, *et al.* Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 2613-20.
- [52] Dorosz P, Le Junne C, Vital Durand D. Dorosz. Guide pratique des médicaments. 36<sup>e</sup> édition. Paris : Maloine, 2017.
- [53] Palmer L, Briggs C, McFadden S, *et al.* ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *Int J Lab Hematol* 2015 ; 37 : 287-303.



# Abréviations

---

<b>AA</b> : acide arachidonique	<b>ATB</b> : antibiotique
<b>AAN</b> : anticorps antinucléaire	<b>ATCD</b> : antécédents
<b>AAP</b> : antiagrégant plaquettaire	<b>ATLL</b> : lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte ( <i>adult T-cell leukemia/lymphoma</i> )
<b>Ac</b> : anticorps	<b>ATRUS</b> : thrombopénie amégacaryocytaire et synostose radio-ulnaire ( <i>amegakaryocytic thrombocytopenia with radioulnar synostosis</i> )
<b>Ac anti-CCP</b> : anticorps antipeptide citrulliné ( <i>cyclic citrullinated peptide</i> )	<b>ATS</b> : antithyroïdien de synthèse
<b>Ac anti-MAG</b> : anticorps dirigé contre des glycoprotéines associées à la myéline ( <i>myelin-associated-glycoprotein</i> )	<b>AVC</b> : accident vasculaire cérébral
<b>ACG</b> : anticoagulant	<b>AVK</b> : antagoniste de la vitamine K
<b>ACR</b> : Collège américain de rhumatologie	<b>AZT</b> : zidovudine ( <i>azidothymidine</i> )
<b>AD</b> : autosomique dominant	<b>β2m</b> : β-2-microglobuline
<b>ADA</b> : adénosine désaminase	<b>BCG (vaccin contre la tuberculose)</b> : vaccin bilié de Calmette et Guérin
<b>ADN</b> : acide désoxyribonucléique	<b>BCR-ABL</b> : transcrit de fusion <i>breakpoint cluster region</i> + Abelson
<b>ADP</b> : adénosine diphosphate	<b>Bili</b> : bilirubine
<b>AGE</b> : altération de l'état général	<b>Bili T</b> : bilirubine totale
<b>AFP</b> : α-fœtoprotéine	<b>BM</b> : biologie moléculaire
<b>AFSSAPS</b> : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	<b>BNP</b> : <i>brain natriuretic peptide</i>
<b>Ag</b> : antigène	<b>BOM</b> : biopsie ostéoméduleaire
<b>AHAI</b> : anémie hémolytique auto-immune	<b>BPCO</b> : bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>AINS</b> : anti-inflammatoire non stéroïdien	<b>BPGM</b> : bisphosphoglycérate mutase
<b>ALA</b> : alanine	<b>CALR</b> : calréticuline
<b>ALAT</b> : alanine aminotransférase	<b>CCI</b> : <i>corrected count increment</i>
<b>AM</b> : aplasie médullaire	<b>CCMH</b> : concentration corpusculaire en hémoglobine
<b>ANCA</b> : anticorps antineutrophile cytoplasmique	<b>CD</b> : cluster de différenciation (et par extension l'Ac correspondant)
<b>AR</b> : autosomique récessif	<b>CDA</b> : anémies dysérythropoïétiques congénitales ( <i>congenital dyserythropoietic anemias</i> )
<b>ARN</b> : acide ribonucléique	<b>CDT</b> : transferrine carboxydéficente
<b>ARNm</b> : acide ribonucléique messenger	<b>CE</b> : concentré érythrocytaire
<b>ARS</b> : Agence régionale de santé	<b>CI</b> : contre-indication
<b>ARSI</b> : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	<b>CIVD</b> : coagulation intravasculaire disséminée
<b>ARSI-T</b> : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose	<b>Cl. créat.</b> : clairance à la créatinine
<b>ASAT</b> : aspartate aminotransférase	<b>CMF</b> : cytométrie en flux
<b>ASC</b> : anémie sidéroblastique congénitale	<b>CMV</b> : cytomégalovirus
<b>ASCO</b> : Société américaine d'oncologie clinique (American Society of Clinical Oncology)	<b>CO</b> : monoxyde de carbone
<b>ASE</b> : agents stimulants l'érythropoïèse	<b>CP</b> : concentré de plaquettes
<b>AT</b> : antithrombine	

- CPA** : concentré de plaquettes d'aphérèse
- CRAB (signes)** : *calcium (elevated), renal failure, anemia, bone lesions*
- CRP** : protéine C réactive (*C-reactive protein*)
- CSH** : cellules souches hématopoïétiques
- CST** : coefficient de saturation à la transferrine
- CV** : coefficient de variation
- CVO** : crise vaso-occlusive
- DCI** : dénomination commune internationale
- Del(...)** : délétion du bras court ou long du chromosome...
- DFG** : débit de filtration glomérulaire
- DHS** : *dehydrated hereditary stomatocytosis*
- DIC** : déficit immunitaire congénital
- DICS** : déficit immunitaire combiné sévère
- DID** : diabète insulino-dépendant
- DIPSS** : *dynamic international prognostic scoring system*
- DLBCL** : lymphome B diffus à grandes cellules
- DPG** : diphosphoglycérate
- DRESS syndrome** : réaction médicamenteuse associant éosinophilie et manifestations systémiques (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)
- DTP (vaccin)** : diphtérie, tétanos, poliomyélite
- eADA** : adénosine désaminase érythrocytaire (*erythrocyte adenosine deaminase*)
- EBNA** : *Epstein-Barr nuclear antigen*
- EBV** : *Epstein-Barr virus*
- ECBU** : examen cyto bactériologique des urines
- ECG** : électrocardiogramme
- ECMO** : oxygénation par une membrane extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation*)
- EDTA** : éthylène-diamine-tétra-acétique
- EGIL (classification)** : European Group for the Immunological Classification of Leukaemias
- EH** : élliptocytose héréditaire
- EI** : effet indésirable
- EKTA** : ektacytométrie
- ELISA** : dosage d'immunoabsorption par une enzyme spécifique (*enzyme-linked immunosorbent assay*)
- ELN** : European Leukemia Net
- EMA** : éosine 5'-maléimide
- EORTC** : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
- Epi** : épinéphrine
- EPO** : érythropoïétine
- EPOR** : *erythropoietin receptor*
- EPS** : électrophorèse des protéines sériques
- EPS** : examen parasitologique des selles
- EPU** : électrophorèse des protéines urinaires
- ETEV** : événements thromboemboliques veineux
- ETP** : *early T-cell precursor*
- EULAR** : Ligue européenne contre les rhumatismes (European League Against Rheumatism)
- Extra GG** : extraganglionnaire
- FAB** : franco-américano-britannique
- FB** : facteur B
- FCS** : fausse couche spontanée
- FDR** : facteur de risque
- Fg** : fibrinogène
- FH** : facteur H
- FI** : facteur intrinsèque
- FiO<sub>2</sub>** : fraction inspirée en oxygène
- FISH** : cytogénétique moléculaire
- FLIPI** : index pronostique international du lymphome folliculaire (*follicular lymphoma international prognostic index*)
- FM** : frottis mince
- FR** : facteur rhumatoïde
- FS** : frottis sanguin
- FSC** : diffraction à « petit angle »
- FV** : facteur V
- FVIII** : facteur VIII
- G6PD** : glucose-6-phosphate-deshydrogénase
- GAT (méthode)** : *granulocyte agglutination test*
- GB** : globules blancs
- G-CSF** : facteur de croissance stimulant la lignée granulocyttaire (*granulocyte-colony stimulating factor*)
- GE** : goutte épaisse
- GFHC** : Groupe français d'hématologie cellulaire
- GGT** :  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase
- GIFT (méthode)** : *gamete intra-fallopian transfer method*
- GPI** : glycosyl-phosphatidylinositol
- GR** : globules rouges
- GVH** : greffon contre l'hôte
- Hapto** : haptoglobine
- HAS** : Haute Autorité de santé
- Hb** : hémoglobine
- HbCO** : carboxyhémoglobine
- HBPM** : héparine de bas poids moléculaire

- hCG** : *human chorionic gonadotropin*
- HCL** : leucémie à tricholeucocytes (*hairy cell leukemia*)
- HCLv** : leucémie à tricholeucocytes (*hairy cell leukemia*) variant
- HELLP** : hémolyse + cytolysé hépatique + thrombopénie (*hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet count*)
- HIF** : *hypoxia inducible factor*
- HLA** : complexe majeur d'histocompatibilité humain (*human leukocyte antigen*)
- HNF** : héparine non fractionnée
- HPA** : système d'antigènes plaquettaires humains (*human platelet antigens*)
- HPN** : hémoglobulinurie paroxystique nocturne
- HR** : *hazard ratio*
- HSM** : hypersensibilité médicamenteuse
- HSV** : *herpes simplex virus*
- Ht** : hématoците
- HTA** : hypertension artérielle
- HTAP** : hypertension artérielle pulmonaire
- HTLV-1** : *human T cell leukemia/lymphoma virus type 1*
- HTP** : hypertension portale
- HyperIg** : hyperimmunoglobulinémie
- Hypo %** : pourcentage de cellules hypochromes
- HypoTA** : hypotension artérielle
- ICG** : insuffisance cardiaque globale
- ICUS** : cytopénie idiopathique de signification indéterminée (*idiopathic cytopenia of undetermined significance*)
- ID max** : index de déformabilité maximale
- IDM** : infarctus du myocarde
- IDR** : indice de distribution des globules rouges
- IFI** : immunofluorescence indirecte
- Ig** : immunoglobuline
- IgIV** : immunoglobuline intraveineuse
- IgVH** : région variable des Ig
- IHC** : insuffisance hépatocellulaire
- IMSI** : immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée
- IPF** : fraction de plaquettes immatures
- IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons
- IPR** : index de production réticulocytaire
- IPSS** : score pronostic international
- IRC** : insuffisance rénale chronique
- IResC** : insuffisance respiratoire chronique
- IRF** : fraction de réticulocytes immatures
- IRM** : imagerie par résonance magnétique
- ISCL** : International Society of Cutaneous Lymphoma
- ITK** : inhibiteurs de tyrosine kinase
- IV** : intraveineux
- JAK2** : Janus kinase 2
- K** : potassium
- kDa** : kilodalton
- KPC** : *Klebsiella pneumoniae* productrice de carba-penemase
- LA** : leucémie aiguë
- LAI** : lymphomes T de type angio-immunoplastique
- LAIP** : marqueurs phénotypiques associés aux leucémies
- LAL** : leucémie aiguë lymphoïde
- LAM** : leucémie aiguë myéloïde
- LAP** : leucémie aiguë promyélocytaire
- LBA** : lavage bronchoalvéolaire
- LC** : leucémie chronique
- LCM** : lymphome à cellules du manteau
- LDH** : lactate déshydrogénase
- LED** : lupus érythémateux disséminé
- LF** : lymphome folliculaire
- LGL** : grands lymphocytes à grains (*large granular lymphocytes*)
- LHB** : lymphocytes hyperbasophiles
- Lin ±** : engagement dans la lignée
- LLC** : leucémie lymphoïde chronique
- LMC** : leucémie myéloïde chronique
- LMMC** : leucémie myélomonocytaire chronique
- LNH** : lymphome non hodgkinien
- LPL** : leucémie prolymphocytaire
- LT NOS** : lymphome T sans autres spécifications
- Ly** : lymphocyte
- Ly DP** : lymphocyte T double positif
- Ly T SP** : lymphocyte T simple positif
- LZM** : lymphome de la zone marginale
- MAF** : maladie des agglutinines froides
- MAG** : *myelin-associated glycoprotein*
- MAIPA** : *monoclonal antibody immobilization of platelet antigens*
- MALT** : tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue*)
- MASCC (score)** : Multinational Association of Supportive Care in Cancer
- MAT** : microangiopathies thrombotiques

- MBL** : lymphocytose B monoclonale (*monoclonal B-cell lymphocytosis*)
- MCP** : mélange de concentrés de plaquettes
- MF** : mycosis fongoïde
- MFP** : myélofibrose primaire
- MGG (coloration)** : May-Grünwald Giemsa
- MHNN** : maladie hémolytique du nouveau-né
- MICI** : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- MK** : mégacaryocytes
- MM** : myélome multiple
- MO** : moelle osseuse
- MonoMAC (syndrome)** : *monocytopenia and mycobacterial infection*
- MPL** : récepteur de la thrombopoïétine
- MPO** : myéloperoxydase
- MRD** : maladie résiduelle
- MTEV** : maladie thromboembolique veineuse
- MW** : maladie de Waldenström
- MYH9** : chaîne lourde de la myosine 9
- NF** : neutropénie fébrile
- NFS** : numération formule sanguine
- NGS** : séquençage de nouvelle génération (*next generation sequencing*)
- NHANES** : Étude nationale d'évaluation de la nutrition et de la santé (*National Health and Nutrition Examination Survey*)
- NK** : *natural killer*
- NN** : nouveau-né
- Non-TB** : non tuberculeux
- NYHA** : New York Heart Association
- O<sub>2</sub>** : oxygène
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- ORL** : otorhinolaryngologie
- Oroso** : orosomucoïde
- P50** : pression partielle en oxygène pour laquelle 50 % de l'hémoglobine est oxygéné
- PAL** : phosphatases alcalines
- PaO<sub>2</sub>** : pression partielle de l'oxygène
- PAS** : pression artérielle systolique
- PCO<sub>2</sub>** : pression partielle en gaz carbonique
- PCR** : réaction d'amplification des acides nucléiques
- PCT** : procalcitonine
- PFA** : temps d'occlusion plaquettaire
- PHD** : *prolyl hydroxylases*
- PHHF** : persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale
- PK** : pyruvate kinase
- PLQ** : plaquettes
- PNB** : polynucléaires basophiles
- PNE** : polynucléaires éosinophiles
- PNN** : polynucléaires neutrophiles
- PO<sub>2</sub>** : pression partielle en oxygène
- POEMS (syndrome)** : *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes*
- PR** : polyarthrite rhumatoïde
- PSA** : *prostate-specific antigen*
- PTI** : purpura thrombopénique immunologique
- PTT** : purpura thrombotique thrombocytopénique
- PV** : polyglobulie de Vaquez
- QBC** : *quantitative buffy coat*
- RAG** : *recombination-activating gene*
- RAI** : recherche d'agglutinines irrégulières
- RCH** : rectocolite hémorragique
- RCIU** : retard de croissance intra-utérin
- RCP** : résumé caractéristique produit
- rEPO** : récepteur à l'érythropoïétine
- RFI** : rapport des intensités de fluorescence
- RGO** : reflux gastro-œsophagien
- Rh** : rhésus
- RIPA** : *ristocetin-induced platelet aggregation*
- rNC** : rapport nucléocytoplasmique
- RsTF** : récepteur soluble à la transferrine
- RT-PCR** : *reverse transcription polymerase chain reaction*
- SA** : semaine d'aménorrhée
- SAA** : protéine sérique amyloïde A
- SAM** : syndrome d'activation macrophagique
- SaO<sub>2</sub>** : saturation artérielle en oxygène
- SAPL** : syndrome des antiphospholipides
- SCA** : syndrome coronarien aigu
- Scan TAP** : scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Sd 5q-** : syndrome 5q-
- SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aiguë
- Se** : sensibilité
- SEP** : sclérose en plaques
- SG** : semaines de grossesse
- SGB** : streptocoque du groupe B
- SH** : sphérocytose héréditaire
- SHE** : syndrome hyperéosinophilique
- SHU** : syndrome hémolytique et urémique
- sida** : syndrome d'immunodéficience acquise
- slg** : immunoglobuline de surface

- SLICC** : *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*
- SLP** : syndromes lymphoprolifératifs
- SLVL** : syndrome lymphoprolifératif à lymphocytes villosus (*splenic lymphoma with villous lymphocytes*)
- SMD** : syndrome myélodysplasique
- SMG** : splénomégalie
- SMP** : syndrome myéloprolifératif
- SMZL** : *splenic marginal zone lymphoma*
- Sp** : spécificité
- SPILF** : Société de pathologie infectieuse de langue française
- SRPL** : lymphome diffus de la pulpe rouge (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*)
- SS** : syndrome de Sézary
- SSC** : diffraction à « grand angle » (*side scatter*)
- STA** : syndrome thoracique aigu
- TA** : tension artérielle
- TAP** : thoraco-abdomino-pelvien
- TAR** : thrombopénie avec absence de radius
- TC** : traumatisme crânien
- TCA** : temps de céphaline avec activateur
- TCD** : test de Coombs direct
- TCMH** : teneur corpusculaire en hémoglobine
- TCR** : récepteur des lymphocytes T (*T-cell receptor*)
- TDA** : test direct à l'antiglobuline
- TDM** : tomodensitométrie
- TDR** : test de diagnostic rapide
- TE** : thrombocytémie essentielle
- TEP** : tomographie par émission de positrons
- TG** : triglycéride
- TGMO** : transformation gélatineuse de la moelle
- Thal** : thalassémie
- TIH** : thrombopénie induite par l'héparine
- TP** : taux de prothrombine
- TPHA** : test d'héماغglutination des antigènes de *Treponema pallidum* (*Treponema pallidum particle agglutination assay*)
- TPHO** : gène de la thrombopoïétine
- TPO** : thrombopoïétine
- TSH** : *thyroid stimulating hormone*
- TT** : traitement
- UV** : ultraviolets
- VCA** : *viral-capsid antigen*
- VDRL** : test détectant les anticorps anticardioplipines (*Venereal Disease Research Laboratory test*)
- VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*)
- VGM** : volume globulaire moyen
- VGT** : volume globulaire total
- VHA** : virus de l'hépatite A
- VHB** : virus de l'hépatite B
- VHC** : virus de l'hépatite C
- VHL (maladie)** : von Hippel-Lindau
- VIH** : virus de l'immunodéficience humaine
- VPM** : volume plaquettaire moyen
- VPN** : valeur prédictive négative
- VPP** : valeur prédictive positive
- VR** : valeurs de référence
- VS** : vitesse de sédimentation
- vWF** : facteur de von Willebrand (*von Willebrand factor*)
- VZV** : virus varicelle-zona
- WHIM (syndrome)** : *warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, and myelokathexis syndrome*
- XLT** : thrombopénie liée à l'X (*X-linked thrombocytopenia*)



# Remerciements

---

*Écrire un guide pratique sur l'interprétation de l'hémogramme est un projet qui me tenait à cœur. Après trois ans de travail et le soutien de nombreuses personnes, ce guide est enfin une réalité.*

*Un grand merci Adeline, pour ta relecture attentive et ton soutien constant à toutes les étapes, ainsi qu'à notre fils, Gabin, qui a été ma plus grande motivation pour aller jusqu'au bout.*

*Je souhaiterais ensuite remercier Nicolas Beranger, Thomas Brungs, Caroline Zaratzian et Jaja Zhu, collègues et amis, qui ont accepté de relire le manuscrit. Leur expertise dans des domaines variés de l'hématologie et leurs conseils avisés ont grandement contribué au résultat final. Merci pour votre aide... et pour tous ces bons moments passés ensemble.*

*Merci à Stago, et particulièrement François Depasse et Frédéric Duval, pour m'avoir accompagné dans les dernières étapes de ce travail.*

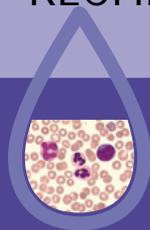
*Merci également au Professeur Virginie Siguret pour avoir apporté la touche finale à ce guide.*

*Cet ouvrage ne serait qu'une succession monotone de paragraphes sans le travail de l'éditeur, notamment Géraldine Colard et Valérie Parroco, à qui l'on doit l'aspect final.*

*Enfin, un remerciement spécial au Professeur Valérie Bardet pour avoir accepté de préfacier ce livre. Elle a été l'une des premières personnes à m'avoir enseigné l'hématologie et donné l'envie d'en faire ma spécialité.*

**Joffrey Ferial**





## Interprétation de L'HÉMOGRAMME

| Joffrey Ferial |

L'hémogramme est l'examen biologique le plus prescrit en France. C'est un test d'exploration clé pour le diagnostic et le suivi des maladies du sang, mais aussi un test d'orientation dans de nombreuses autres situations médicales ou chirurgicales.

Pour aider les professionnels de santé dans leurs investigations, cet ouvrage organisé en trois parties, présente de manière concise toutes les étapes du diagnostic hématologique, depuis la recherche d'une anomalie de l'hémogramme jusqu'au diagnostic final.

- 1 Démarches diagnostiques** : s'orienter rapidement devant une anomalie de l'hémogramme à partir d'arbres décisionnels clairs et détaillés dans la suite du chapitre. Modalités de prescription, interprétation des principaux examens complémentaires et prise en charge du patient sont décrites pour chaque anomalie.
- 2 Principales hémopathies** : l'essentiel de ce qu'il faut connaître sur les hémopathies les plus fréquentes pour poser le bon diagnostic et/ou orienter les investigations complémentaires.
- 3 Listes utiles** : répertoire d'anomalies cellulaires les plus communes. Elles permettront au lecteur de trouver rapidement leurs significations.

Joffrey Ferial est biologiste médical spécialisé en hématologie. Ancien assistant hospitalo-universitaire des hôpitaux de Paris, il est actuellement responsable scientifique hématologie dans le groupe Stago.

48 €

ISBN : 978-2-7420-1615-0

 **John Libbey**  
EUROTEXT

