



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
VICTOR BABEȘ | TIMIȘOARA

HÉMATOLOGIE CLINIQUE

Coordonateur: **HORTENSIA IONIȚĂ**

Auteurs:

MARGIT ȘERBAN
MARIOARA POENARU
DANIEL LIGHEZAN
DANINA MUNTEAN
IOANA IONIȚĂ
MARIA IORDACHE
DESPINA CĂLĂMAR
DACIAN OROȘ
VIOLETA TODORESCU
CLAUDIU IONIȚĂ
MIHAI IONIȚĂ
CRISTIAN SARĂU
DOINA NICOLA
RODICA PĂCURAR

MANUALE

Editura Victor Babeș
Timișoara, 2021

Coordonateur

Dr. Hortensia Ioniță – Professeur universitaire, Discipline Hématologie, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Auteurs:

Dr. Margit Șerban – Professeur universitaire, membre de l’Académie Roumaine, Hopital Clinique d’Urgence pour Enfants “Louis Țurcanu” Timișoara

Dr. Marioara Poenaru – Professeur universitaire, Discipline ORL, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Daniel Lighezan – Professeur universitaire, Discipline Sémiologie Médicale I, Université de médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Danina Muntean – Professeur universitaire, Discipline Physiopathologie, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Ioana Ioniță –Conférencier, Discipline Hématologie, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Maria Iordache – Assistant universitaire, Discipline Hématologie, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Despina Călămar – Assistant universitaire, Discipline Hématologie, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Dacian Oros – Assistant universitaire, Discipline Hématologie, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Violeta Todorescu – Assistant universitaire, Discipline Hématologie, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Claudiu Ioniță – Assistant universitaire, Discipline Sémiologie Chirurgicale et Chirurgie Thoracique, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Mihai Ioniță – Assistant universitaire, Discipline Sémiologie Médicale I, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Cristian Sarău – Assistant universitaire, Discipline Sémiologie Médicale I, Université de Médecine et Pharmacie “Victor Babeș” Timișoara

Dr. Doina Nicola – Médecin en chef Médecine de Laboratoire, Hôpital Clinique Municipal d’Urgence Timișoara

Dr. Rodica Păcurar – Médecin en chef Médecine de Laboratoire, Hôpital Clinique Municipal d’Urgence, Timișoara

Edition “Victor Babeş”

Piața Eftimie Murgu 2, chamber 316, 300041 Timișoara

Tel: /Fax 0256 495 210

Email: *evb@umft.ro*

www.umft.ro/editura

Directeur Général: Prof. Univ. Dr. Dan V. Poenaru

Collection: MANUELS

Coordonateur de la collection: Prof. Univ. Dr. Sorin Eugen Boia

Référent scientifique: Prof. Univ. Dr. Dan Gaiță

ISBN 978-606-8456-98-0

Editura Victor Babeş
Timișoara, 2021

CONTENU

Chapitre I. LYMPHADÉNOPATHIE ET SPLÉNOMÉGALIE	5
I.1. Lymphadenopathie	5
I.2. Splénomégalie.....	13
Chapitre II. Les Anémies	23
II.1. L'anémie ferriprive	23
II.2. Les anémies mégaloblastiques.....	30
II.3. Anémies hémolytiques (AH)	47
II.4. L'anémie aplastique.....	57
Chapitre III	61
III.1. Syndromes hémorragique par des anomalies thrombocytaires acquises. Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI).....	61
III.2. Syndromes hémorragiques par des troubles de coagulation sanguine.....	68
III.2.1. Coagulopathies congénitales	68
III.2.1.1. Hémophilies.....	68
III.2.2. Coagulopathies acquises	73
Chapitre IV. Leucémies aiguës (LA)	79
IV.1. Leucémie aiguë myéloblastique (LAM).....	81
IV.2. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).....	91
Chapitre V. Syndromes myélodysplasiques	96
Chapitre VI. Néoplasmes Myéloprolifératifs.....	105
VI.1. Leucémie myéloïde chronique.....	106
Chapitre VII. Lymphome de Hodgkin (maladie de Hodgkin)	125
Chapitre VIII. Lymphomes non hodgkiniens	132
Chapitre IX. Maladies lymphoprolifératifs	153
IX.1. Leucémie lymphoïde chronique.....	154
Chapitre X. Gammapathies monoclonaux (GM).....	174
X.1. Myélome multiple	174

Chapitre I

LYMPHADÉNOPATHIE ET SPLÉNOMÉGALIE

I.1. LYMPHADÉNOPATHIE

La lymphadénopathie peut être une découverte fortuite chez des patients examinés pour des raisons différentes, ou peut être un signe ou un symptôme lié à la maladie du patient. Le médecin doit décider si la lymphadénopathie est une constatation normale ou si elle nécessite une analyse plus approfondie, y compris la biopsie. Les adénopathies sous-mandibulaires molles, plates (<1 cm) sont souvent palpables chez les enfants en bonne santé, et même les jeunes et les adultes en bonne santé peuvent avoir des adénopathies inguinales palpables de taille de jusqu'à 2 cm, considérées comme normales.

Conduite à tenir devant le patient ayant une lymphadénopathie

La lymphadénopathie peut être un événement primaire ou secondaire à un certain nombre de conditions, comme le montre le *Tableau 1*, dont certaines sont des cas rares. En soins primaires, plus des deux tiers des patients atteints de lymphadénopathie ont des causes non spécifiques ou des maladies des voies respiratoires supérieures (virales ou bactériennes) et <1% ont une tumeur maligne.

En soins de santé spécialisés, 84% des patients évalués pour lymphadénopathie ont présenté un diagnostic «bénin», tandis que 16% avaient une maladie maligne (lymphome ou adénocarcinome métastatique).

Parmi les patients atteints de lymphadénopathie bénigne, 63% présentaient une étiologie non spécifique ou réactive (sans agent causal), et le reste avaient une cause spécifique démontrée (mononucléose infectieuse, toxoplasmose, tuberculose). Ainsi, la grande majorité des patients atteints de lymphadénopathie ont une étiologie non spécifique qui nécessite des tests de diagnostic.

Evaluation clinique

Dans l'évaluation d'une lymphadénopathie, le médecin sera basé sur:

- antécédents médicaux rigoureux
- examen physique
- tests de laboratoire sélectionnés et, éventuellement,
- biopsie-exérèse d'une adénopathie.

L'historique médical doit exposer les circonstances de l'apparition de la lymphadénopathie.

Les symptômes rencontrés peuvent être: douleur au niveau de l'oropharynx, toux, fièvre, sueurs nocturnes, fatigue, perte de poids ou ganglions lymphatiques douloureux.

Ils sont importants: l'âge du patient, le sexe, la profession, l'exposition aux animaux domestiques, les comportements sexuels et l'usage de drogues (diphénylhydantoïne).

L'anamnèse peut révéler:

- chez les enfants et les jeunes adultes, les troubles bénins rencontrés peuvent être: des infections virales ou bactériennes des voies respiratoires supérieures, de la mononucléose infectieuse, de la toxoplasmose et de la tuberculose;
- après l'âge de 50 ans, l'incidence des maladies malignes augmente et celle des troubles bénins diminue.

L'examen physique peut fournir des indices sur:

- l'extension de la lymphadénopathie (localisée ou généralisée)
- la taille des ganglions
- la structure des ganglions
- la présence ou l'absence de la sensibilité ganglionnaire
- les signes d'inflammation des ganglions
- les lésions cutanées
- les changements des organes et des tissus avoisinants
- la splénomégalie.

L'examen ORL est indiqué chez les patients adultes atteints d'adénopathie cervicale et chez les fumeurs

La lymphadénopathie localisée ou régionale implique une seule zone anatomique ganglionnaire. La lymphadénopathie généralisée a été définie comme impliquant trois ou plusieurs zones non contiguës du ganglion lymphatique. De multiples causes (Tableau 1) peuvent produire la lymphadénopathie localisée ou généralisée.

La lymphadénopathie généralisée est commune dans les troubles non malins tels que:

- mononucléose infectieuse à EBV ou à CMV
- toxoplasmose
- infection par le VIH
- autres infections virales
- lupus érythémateux disséminé (LED)
- maladie mixte du tissu conjonctif

La lymphadénopathie généralisée est associée aux troubles malins tel que:

- leucémie lymphoblastique aiguë (LAL)
- leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- lymphome malin (LM)

L'adénopathie localisée ou régionale peut fournir un indice sur la cause des déclencheurs:

- l'adénopathie occipitale reflète souvent une infection du cuir chevelu, l'adénopathie préauriculaire accompagne les infections conjonctivales et la maladie des griffes de chat;
- l'adénopathie régionale du cou apparaît dans les infections bénignes des voies respiratoires supérieures, dans les blessures buccales et dentaires, dans la mononucléose infectieuse, et dans d'autres maladies virales.
- des causes malignes primaires incluent le cancer métastatique au niveau de la tête et de la gorge, les cancers de sein, pulmonaire et thyroïdien primaire.

L'affection des ganglions sus claviculaires et scalènes est toujours pathologique.

Ce ganglion drenne les régions des poumons et de l'espace rétro péritonéal, peut apparaître dans des lymphomes, dans d'autres types de cancer ou processus infectieux de ces zones.

- Le ganglion Virchow est un ganglion sus claviculaire gauche, une métastase d'un cancer primaire du tractus gastro-intestinal.
- Des métastases des ganglions sus claviculaires apparaissent dans le cancer pulmonaire, mammaire, testiculaire ou ovarien.
- La tuberculose, la sarcoïdose et la toxoplasmose sont des causes non-néo plastiques d'adénopathie sus-claviculaire.

L'adénopathie axillaire se produit en raison d'une blessure ou d'une infection localisée dans l'extrémité supérieure homolatérale. Les causes incluent un mélanome malin ou un lymphome, et le cancer du sein chez la femme.

Tableau 1. Les maladies associées à la lymphadénopathie

1. Maladies infectieuses

Virales: – mononucléose infectieuse (EBV, CMV), l'hépatite infectieuse, l'herpès simplex, le virus de l'herpès-6, le virus varicelle-zona, la rubéole, la rougeole, l'adénovirus, le VIH, la kératoconjonctivite épidémique, la vaccine, le virus de l'herpès-8

Bactériennes: – les streptocoques, les staphylocoques, les maladies de "griffe du chat", la brucellose, la tularémie, la peste, le chancre, la tuberculose, les infections mycobactériennes atypiques, la syphilis primaire et secondaire, la diphtérie, la lèpre

Fongiques: – l'histoplasmosse, la coccidioïdomycose, la paracoccidioïdomycose

Chlamydia – la lymphogranulomatose vénérienne, le trachome

Parasitaires: la toxoplasmose, la leishmaniose, tripanosomiose, la filariose

Rickettsia:- typhus des broussailles, rickettsial pox, la fièvre Q

2. Maladies immunologiques:

La polyarthrite rhumatoïde

Arthrite rhumatoïde juvénile

Maladie du tissu conjonctif mixte

Le Lupus érythémateux disséminé

Dermatomyosite

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Maladie sérologique

Hypersensibilité à la drogue - la phénytoïne, l'hydralazine, l'allopurinol, la primidone, les sels d'or, la carbamazépine, etc.

Lymphadénopathie angio-immunoblastique

La cirrhose biliaire primitive

Maladie "greffon contre l'hôte"

Associée à l'implant de silicone

Syndrome lymphoprolifératif auto-immune

3. Tumeurs malignes

Hématologiques: - le lymphome de Hodgkin (LH), le lymphome non hodgkinien (LNH), la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou chronique (LLC), la leucémie à tricholeucocytes (HCL), l'histiocytose maligne, l'amylose

Métastases: - secondaires aux déterminations primaires

4. **Maladies de dépôt lipidique:** – la maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick, la maladie de Fabry, la maladie deTangier

5. **Affections endocriniennes:** - hyperthyroïdie

6. Autres troubles:

Maladie de Castleman (hyperplasia géant de ganglion lymphatique)

Sarcoïdose

Lymphadénite dermatopathique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphadénite histiocytaire nécrosante (maladie de Kikuchi)

Histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive (la maladie de Rosai-Dorfman)

Syndrome des ganglions lymphatiques cutanéomuqueuse (la maladie de Kawasaki)

Histiocytose X

Fièvre méditerranéenne familiale

Hypertriglycéridémie sévère

Transformation vasculaire des sinus

Pseudotumeur inflammatoire des ganglions lymphatiques

Insuffisance cardiaque congestive

Remarque: EBV, virus d'Epstein-Barr; CMV, le cytomégalovirus.

L'adénopathie inguinale se produit:

- secondairement aux infections ou aux traumatismes des jambes et peut être accompagnée par des maladies sexuellement transmissibles telles que la lymphogranulomatose vénérienne, la syphilis primaire, l'herpès génital ou sancroïde;
- par l'invasion dans les lymphomes et les cancers métastatiques, de lésions primaires du rectum, des organes génitaux ou des extrémités inférieures (mélanome).

La taille et la texture des ganglions lymphatiques et la présence de la douleur sont des paramètres utiles à l'évaluation d'un patient atteint de lymphadénopathie. Les ganglions <1,0 cm sont presque toujours secondaires à des causes bénignes réactives, non spécifiques.

Les patients ayant des ganglions <1,0 cm doivent être suivis seulement après l'exclusion de la mononucléose et / ou la toxoplasmose infectieuse; sauf si il n'y a pas de signes ou de symptômes d'une maladie systémique sous-jacente.

D'autres changements de la lymphadénopathie peuvent être:

- la consistance des nœuds lymphatiques peut être décrite comme douce, ferme, élastique et résistante,
- les nœuds peuvent être douloureux, sensibles, indolores et aussi mobiles ou fixes.

La sensibilité est constatée dans le cas où la capsule est tensionnée lors d'une expansion rapide, le plus souvent secondaire à un processus inflammatoire.

- Certaines tumeurs malignes, telles que les leucémies aiguës (LA) peuvent provoquer une invasion rapide et de la douleur au niveau des ganglions lymphatiques.
- Les ganglions lymphomateux ont tendance à être grands, symétriques, de consistance élastique, mobiles et indolores.
- Les nœuds métastatiques sont souvent durs, douloureux et adhérents à cause de la fixation des tissus entourants.

La coexistence de la splénomégalie avec la lymphadénopathie implique une maladie systémique, telle que:

- Mononucléose
- lymphome malin
- leucémie aiguë ou chronique
- LES
- Sarcoidose
- Toxoplasmose
- maladie "griffe du chat"
- d'autres troubles hématologiques moins fréquentes.

Les antécédents du patient doivent fournir des indices sur la maladie systémique sous-jacente.

Les lymphadénopathie profondes (thoracique ou abdominale) sont détectées à la suite de l'exploration diagnostique ciblée sur le symptôme.

L'adénopathie thoracique peut être détectée par les radiographies pulmonaires de routine ou lors d'un examen pour une lymphadénopathie superficielle. Le patient peut présenter:

- toux ou une respiration sifflante due à la compression des voies respiratoires
- enrouement par l'invasion d'un nerf récurrent laryngien
- dysphagie par compression œsophagienne
- œdèmes du cou, du visage ou des bras, secondaires à une compression de la veine cave supérieure ou veine sous-clavière.

Le diagnostic différentiel des adénopathies médiastinales et hilaires comprennent:

- maladie pulmonaire primaires et maladies systémiques qui envahissent prédominant les ganglions médiastinaux ou hilaires;
- chez les jeunes, l'adénopathie médiastinale est associée à la mononucléose infectieuse et à la sarcoïdose;
- dans les régions endémiques, l'histoplasmosse peut causer des dommages unilatéraux, paratrachéaux des ganglions lymphatiques qui imitent le lymphome;
- la tuberculose peut également provoquer de l'adénopathie unilatérale;
- chez les patients plus âgés, le diagnostic différentiel incluent le cancer primaire du poumon (en particulier chez les fumeurs), lymphomes, carcinome métastatique (habituellement pulmonaire), tuberculose, infections fongiques, et de la sarcoïdose.

Les ganglions lymphatiques intra-abdominaux ou rétropéritonéaux sont généralement malins; des lymphomes ou dans le cas des jeunes hommes, des tumeurs des cellules germinales. Rarement, la tuberculose peut se présenter comme une lymphadénite mésentérique.

Investigations de laboratoire

Celle-ci doit être adaptée à l'étiologie soupçonnée à la suite de l'historique du patient et de l'examen physique.

L'hémogramme complète peut fournir des données utiles pour:

- le diagnostic de leucémies lymphocytaires aiguës ou chroniques,
- mononucléose avec EBV ou CMV,
- un lymphome avec un composant leucémique,
- des infections,
- cytopénies immunitaires (LES).

Des études sérologiques peuvent montrer des anticorps spécifiques des composants viraux EBV, CMV, VIH et d'autres virus; *Toxoplasma gondii*, *Brucella* etc. Si l'on soupçonne LES, alors la détermination d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN est justifiée.

Les techniques d'imagerie sont également utilisées. La radiographie du thorax est généralement négative, mais la présence d'un infiltrat pulmonaire ou des adénopathies médiastinales, suggèrent:

- tuberculose
- histoplasmose
- sarcoïdose
- lymphome
- cancer du poumon primaire
- cancer métastatique, nécessitant une enquête plus approfondie.

Les techniques d'imagerie (CT, IRM, échographie, échographie Doppler, PET-CT) sont utilisées pour différencier les ganglions lymphatiques malins et bénins, en particulier chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou. CT et IRM sont positifs dans 65-90% du diagnostic métastatique des ganglions cervicaux.

L'ultrasonographie a été utilisée dans l'évaluation des ganglions cervicaux. Un rapport long-axe / court axe (L / S) <2.0 a une sensibilité et une spécificité de 95% pour distinguer les ganglions lymphatiques bénins et malins chez les patients ayant un cancer de tête et de cou.

La biopsie ganglionnaire

Les indications de la biopsie ganglionnaire ne sont pas spécifiquement décrites, mais elles sont importantes pour le diagnostic précieux. La décision de procéder à la biopsie du ganglion peut être effectuée tôt dans l'évaluation d'un patient ou peut être retardée jusqu'à 2-3 semaines. La biopsie prompte est réalisée si l'historique du patient ou l'examen physique suggère une tumeur maligne:

- ganglion cervical solitaire, dur, indolore chez un patient plus âgé, fumeur;
- adénopathie sus-claviculaire et adénopathie solitaire ou généralisée, qui est ferme, mobile, suggestive pour un lymphome.

Si on soupçonne un cancer primaire au niveau de la tête et du cou en partant d'un ganglion cervical, solitaire, dur, l'examen ORL approfondi est exigé. Toute lésion de la muqueuse suspecte d'un processus néoplasique primaire devra subir une biopsie. Dans le cas où aucune lésion n'est détectée à la biopsie de la muqueuse, il faudra effectuée une biopsie du ganglion le plus grand.

L'aspiration à l'aiguille fine n'est pas une procédure de diagnostic primaire. La plupart des diagnostics exigent plus de tissu que peut offrir une telle aspiration et, souvent, reporte le diagnostic définitif. L'aspiration à l'aiguille fine doit être réservée aux nodules thyroïdiens et pour la confirmation de la rechute chez les patients dont le diagnostic principal est connu.

Dans les soins primaires, <5% des patients atteints de lymphadénopathie nécessitent une biopsie. Ce pourcentage est nettement plus élevé dans les soins secondaires (hématologie, oncologie ou ORL).

La majorité des patients atteints de lymphadénopathie ne nécessitent pas une biopsie, et au moins la moitié ne nécessite pas d'analyses de laboratoire. Si l'historique du patient et l'examen physique dirigent vers une cause bénigne de lymphadénopathie, une surveillance attentive est nécessaire à un intervalle de 2-4 semaines pendant plusieurs mois. Le patient doit être réévalué si le ganglion augmente en taille.

Les antibiotiques ne sont pas indiqués sauf le cas d'une infection bactérienne prouvée. Les glucocorticoïdes ne sont pas utilisés pour traiter une lymphadénopathie parce que leur effet lymphocytolytique masque certains diagnostics (lymphome, leucémie, maladie de Castleman) et contribue à un retard de guérison ou à l'activation des infections sous-jacente. Une exception à cette règle est l'obstruction pharyngienne, potentiellement mortelle par le tissu lymphoïde étendu au niveau de l'anneau de Waldeyer et qui est parfois observée dans la mononucléose infectieuse.

I.2. SPLENOMEGALIE

La structure et les fonctions de la rate

La rate, le plus grand organe lymphoïde dans le corps, jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire cellulaire et humorale à l'infection et à l'inflammation. Compte tenu de la structure histologique, la rate est un filtre important pour les cellules sénescentes circulantes, les antigènes et les microorganismes sanguins.

La rate est un organe ayant une structure réticulaire-histiocytaire, connecté au système sanguin circulatoire. La taille normale est de 12/7 cm, et une splénomégalie modérée est difficile à être détectée cliniquement.

La rate est composée de plusieurs unités comprenant la pulpe rouge et blanche, centrées autour de petites branches de l'artère splénique, appelée l'artère centrale. La pulpe blanche splénique représente la zone lymphoïde et la pulpe rouge comprend les sinusoides veineux et les cordons pulpaire.

Dans la pulpe blanche se trouvent des aires B dépendantes, contenant des follicules primaires et secondaires, mais aussi des aires marginales lymphoïdes, tandis que les aires T-dépendantes sont situées adjacentes aux follicules et aux capillaires artérielles.

La rate a les rôles physiologiques suivants:

- Le maintien du contrôle de la qualité des érythrocytes de la pulpe rouge en saisissant et en supprimant les érythrocytes sénescents et endommagés. La rate remplit cette fonction par une organisation unique de son parenchyme et de la vascularisation.
- La synthèse des anticorps de la pulpe blanche.
- L'élimination des bactéries véhiculées dans le sang et des cellules chargées avec des anticorps de la circulation.

Une exagération dans ces fonctions normales peut entraîner une splénomégalie.

La rate est située dans la circulation portale. La raison est inconnue, mais peut se rapporter à une pression artérielle basse qui permet un flux moins rapidement et qui minimise les dommages des érythrocytes normaux. Le sang circule dans la rate à un débit de ~ 150 ml / min à travers l'artère splénique, qui se ramifie finalement dans des artérioles centrales. Une partie du sang va des artérioles aux capillaires et puis à la veine splénique et quitte la rate, mais la plupart de sang des artérioles centrales se verse dans les sinus doublés de macrophages dans des cordons.

Le sang atteignant les sinus rentre en circulation par les veinules spléniques, mais le sang qui atteint les cordons subit un tri rigoureux. Pour revenir à la circulation, les globules rouges des cordons doivent passer à travers des fentes dans le revêtement du cordon pour entrer dans les sinus menant aux veinules.

Les érythrocytes anciens et endommagés sont moins déformables et sont maintenus en cordons où ils sont détruits et leur structure recyclée. Les inclusions de globules rouges tels que: les parasites, des débris nucléaires (corpuscules de Howell-Jolly) ou hémoglobine dénaturée (des corps de Heinz) sont arrêtés de passer à travers les fentes par un processus appelé "pitting" (éjection).

La "rétention" des cellules mortes et endommagées et des cellules aux inclusions semble être accomplie sans un retard significatif parce que le temps de transit du sang à travers la rate est juste un peu plus lent que dans les autres organes.

La rate est en mesure d'aider l'hôte à s'adapter à l'environnement par:

- libération de bactéries et de particules de sang
- génération des réponses immunitaires à de certains agents pathogènes
- génération des composants cellulaires dans le sang dans la situation où la moelle est incapable de répondre aux besoins (hématopoïèse extra médullaire).

Celle-ci est une révision de la fonction hématopoïétique du sang que la rate accomplit dans la période prénatale. La rate humaine ne séquestre pas et

ni ne stocke les cellules rouges et ne se contracte pas en réponse à des stimuli de nature sympathique. La rate humaine contient environ un tiers de l'ensemble des thrombocytes du corps et un nombre important de neutrophiles marginaux. Ces cellules sont disponibles en cas de besoin pour répondre à une hémorragie ou à une infection.

Evaluation clinique

Les signes et les symptômes les plus connus causés par des troubles qui impliquent la rate sont:

- la douleur et la lourdeur dans l'hypochondre gauche
- la splénomégalie massive peut causer une satiété précoce
- la douleur peut résulter d'une inflammation aiguë de la rate avec une distension de la capsule, un infarctus splénique ou une inflammation de la capsule
- occlusion vasculaire avec infarctus splénique et douleur, fréquemment observée chez les enfants ayant une drépanocytose en crise de déglobulisation
- rupture de la rate, soit par un traumatisme soit par une maladie infiltrante qui envahisse la capsule, et qui peut conduire à une hémorragie intrapéritonéale, au choc et à la mort. La rupture elle-même peut être indolore.

La rate palpable se présente comme un signe physique majeur produit par des maladies qui affectent la rate et suggèrent l'extension de l'organe. La rate normale peut peser <250 g, elle diminue en taille avec l'âge, normalement, elle est tout à fait à l'intérieur de la cage thoracique, a un diamètre céphalo-caudal maximum de 13 cm à l'échographie ou un maximum de longueur et / ou largeur de 7 cm et /ou 12cm par balayage radionucléaire et, généralement, elle n'est pas palpable.

Une rate palpable peut être vue chez 3% de la population en bonne santé. La présence d'une rate palpable ne correspond pas toujours à une maladie. Parfois, quand la maladie est présente, la splénomégalie peut ne pas refléter la maladie primaire, mais plutôt une réaction à cela.

Les techniques de l'examen physique, la palpation et la percussion sont imprécises. La présence d'une hypertrophie de la rate peut être déterminée avec plus de précision par analyse radionucléaire (CT, IRM) ou par une échographie hépatosplénique. L'échographie est la procédure actuelle utilisée pour l'évaluation de routine de la taille de la rate car elle a une sensibilité et une spécificité élevées, elle est non-invasive, rapide, mobile, moins coûteuse.

Les scans nucléaires sont précis, sensibles et fiables, mais ils sont coûteux et nécessitent plus de temps pour générer des données et utilisent de

l'équipement immobile. Ils ont l'avantage de montrer le tissu splénique accessoire. Les changements dans la structure de la rate, comme des lésions de masse spléniques, infarctus splénique, infiltration inhomogène et les kystes sont plus facilement évalués par CT, IRM ou par une échographie. Aucune de ces techniques n'est pas particulièrement performante dans la détection de l'infiltration inégale (LH).

Diagnostic différentiel

Les maladies associées à une splénomégalie sont présentées dans le **tableau 2**. Elles sont regroupées selon les mécanismes de base considérés comme responsables de l'extension de la rate:

- hyperplasie réticulo-endothéliale dans des maladies comme la sphérocytose héréditaire ou des syndromes de thalassémie qui nécessitent l'écartement d'un grand nombre de globules rouges endommagés; hyperplasie immunitaire comme réponse aux infections systémiques (mononucléose infectieuse, endocardite bactérienne subaiguë) ou de maladies immunologiques (thrombocytopénie immunitaire, SLE, le syndrome de Felty).
- congestion passive due à une diminution du flux sanguin de la rate dans des conditions qui produisent une hypertension portale (cirrhose, syndrome de Budd-Chiari, insuffisance cardiaque congestive).
- maladies infiltratives de la rate (lymphomes, cancer métastatique, amyloidose, maladie de Gaucher, troubles myéloprolifératifs avec hématopoïèse extramédullaire).

Les possibilités de diagnostic différentiel sont beaucoup moins nombreuses si la splénomégalie est "massive" palpables > 8 cm au-dessous du rebord costal gauche ou son poids égoutté est > 1000 g (**tableau 3**). Dans ce cas, on soupçonne: LNH, CLL, HCL, CML, métaplasie myéloïde avec myélofibrose (MMM), PV.

Tableau 2

Les maladies associées à une splénomégalie, regroupées selon le mécanisme pathogénique

- splénomégalie due à l'hyperfonctionnement splénique
- hyperplasie du système réticulo-endothélial (pour éliminer les défauts érythrocytaires)
- sphérocytose, drépanocytose, ovalocytose
- thalassémie majeure
- hémoglobinopathies
- hémoglobinopathies paroxystique nocturne
- anémie pernicieuse
- hyperplasie immunitaire
- réponse à des infections (virales, bactériennes, fongiques, parasitaires)
- la mononucléose infectieuse (EVB, CMV)
- SIDA hépatite virale
- endocardite bactérienne subaiguë
- sepsis bactérien
- syphilis congénitale
- abcès splénique
- tuberculose
- histoplasmosse
- paludisme
- Leishmanias
- Trypanosomiase
- Ehrlichose

Troubles immunorégulateurs

- polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Felty)
- Lupus Érythémateux Disséminé
- maladie vasculaire du collagène
- maladie sérique
- anémies hémolytique immune
- thrombocytopénie immunitaire
- neutropénie immunitaire
- réactions médicamenteuses
- lymphadénopathie angio-immunoblastique
- sarcoïdose
- Thyrotoxicose (hypertrophie lymphoïde bénigne)
- traitement par l'interleukine-2
- hématopoïèse
- myélofibrose
- endommagements médullaires (toxines, radiations, strontium)
- infiltration de la moelle osseuse; tumeurs, leucémie, maladie de Gaucher

- splénomégalie en raison du flux sanguin de la rate ou d'un portail
- cirrhose
- obstruction de la veine hépatique
- obstruction de la veine porte (VP), intrahépatique ou extra hépatique
- transformation caverneuse du VP
- obstruction de la veine splénique
- anévrisme de l'artère splénique
- hépatique schistosomiase
- Insuffisance cardiaque congestive
- hépatique échinococcose
- hypertension portale (toutes les parties concernées, y compris le ci-dessus): «maladie de Banti"

Infiltration de la rate

- dépôts intracellulaires ou extracellulaires
- amylose
- maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick
- maladie de Tangier
- syndrome de Hurler et d'autres
- mucopolysaccharidose
- hyperlipidémies

Infiltrations de cellules bénignes et malignes

- leucémies (aiguë, chronique, lymphoïde, myéloïde, monocytaires)
- lymphome, le lymphome de Hodgkin
- syndromes myéloprolifératifs (*Polycythemia Vera*, thrombocytose essentielle)
- angiosarcome
- tumeur métastatique (mélanome)
- granulome éosinophile
- histiocytose X
- hamartomes
- hémangiomes, fibromes, lymphangiomes
- kystes spléniques étiologie inconnue
- splénomégalie idiopathique
- béryllose
- L'anémie ferriprive.

Tableau 3. Les maladies associées à une splénomégalie massif *

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) Maladie de Gaucher
- Lymphome malin leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- sarcoïdose leucémie à tricholeucocytes
- splénomégalie myéloïde (MMM) anémie hémolytique auto-immune
- polyglobulie de Vaquez (PV) hémangiomatose splénique diffuse

* la rate s'étend > 8 cm en dessous du bord costal gauche et / ou pèse > 1000

Exploration de laboratoire

Les anomalies majeures de laboratoire qui accompagnent la splénomégalie sont déterminées par des maladies systémiques sous-jacentes.

Le nombre des érythrocytes peut être normal, faible (syndromes majeures de thalassémie, LES, cirrhose avec hypertension portale) ou augmenté (PV).

Le nombre de granulocytes peut être normal, faible (le syndrome de Felty, splénomégalie congestive, leucémie) ou augmenté (infections ou maladies inflammatoires, maladies myéloprolifératives).

Le nombre des thrombocytes peut être normal, abaissé quand il s'agit d'une saisie augmentée ou de la destruction des thrombocytes dans une rate hypertrophiée (splénomégalie congestive, maladie de Gaucher, une thrombocytopénie immunitaire) ou augmenté dans les maladies myéloprolifératives (PV).

L'hémogramme peut montrer la cytopénie d'une ou de plusieurs lignes cellulaires et peut suggérer de l'hypersplénisme. Celle-ci se caractérise par:

- splénomégalie
- cytopénie d'une ou de plusieurs lignes de cellules
- moelle osseuse normale ou hyperplasique
- bonne réponse à la splénectomie.

Les cytopénies proviennent de la destruction accrue des éléments cellulaires secondaires au flux réduit de sang par des cordons étendus et agglomérés (splénomégalie congestive) ou des mécanismes de l'immunité à médiation.

Dans l'hypersplénisme, les cellules ont généralement une morphologie normale sur le frottis de sang périphérique, bien que les cellules rouges puissent être des sphérocytes dues à la perte de surface au cours de leur transit à travers la rate élargie. La production augmentée de la moelle des cellules rouges se traduit par une augmentation de l'indice de la production des réticulocytes.

La nécessité de certaines explorations de laboratoire supplémentaires est dictée par le diagnostic différentiel de la maladie sous-jacente dont la splénomégalie c'est une manifestation de ces maladies.

La splénectomie

La splénectomie est souvent effectuée à des fins de diagnostic, en particulier en l'absence d'autres éléments de preuve capables à suggérer l'affection sous-jacente. La splénectomie peut être effectuée pour:

- le contrôle des symptômes chez les patients atteints de splénomégalie massive,
- le contrôle de la maladie chez les patients ayant une rupture traumatique de la rate,
- la correction des cytopénies chez les patients ayant de l'hypersplénisme ou de la destruction des cellules de l'immunité à médiation d'une ou de plusieurs lignes de cellules sanguines.

La splénectomie peut être exigée pour la stadification des patients atteints de LH, mais uniquement chez les patients de stade clinique I et II de la maladie, dans lequel la radiothérapie est la seule modalité de traitement. Dans de rares cas, la stadification non-invasive de la rate en LH n'est pas suffisamment fiable pour la thérapie, car un tiers des rates de taille normale sont envahies par des lymphomes et un tiers de rates hypertrophiées sont sans tumeur. La gestion actuelle en LH par l'usage des investigations PET-CT ont réduit considérablement cette procédure.

La splénectomie en LMC avec splénomégalie massive en phase chronique de maladie avancée, avant l'ère des inhibitrices tyrosines kinase fournit aux patients un sentiment de confort et simplifie leur gestion en réduisant de manière significative les besoins transfusionnels. La thérapie avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase a réduit considérablement la présentation des patients atteints de LMC avec splénomégalie massive et l'usage de la splénectomie.

La splénectomie peut être un traitement secondaire ou tertiaire pour HCL, la leucémie prolymphocytaire, le lymphome à cellules du manteau ou le lymphome de la zone marginale. Une indication thérapeutique commune pour la splénectomie est la rupture splénique traumatique ou iatrogène. Chez les patients avec rupture splénique, l'ensemencement péritonéal des fragments spléniques peut conduire à la splénose - la présence de plusieurs résidus de tissus spléniques qui ne sont pas reliés à la circulation portale. Ce tissu ectopique de la rate peut causer de la douleur ou une obstruction gastro-intestinale, comme l'endométriose.

Des affections hématologiques, immunologiques et congestives accompagnées de splénomégalie peuvent provoquer la destruction d'un ou plusieurs des composants cellulaires sanguins. Dans de tels cas, la splénectomie peut corriger les cytopénies, en particulier l'anémie et la thrombocytopénie. Probablement la seule contre-indication pour la splénectomie est la présence d'une insuffisance médullaire, dont la rate est la seule source de tissu hématopoïétique.

L'absence de la rate a des effets minimes sur le profil hématologique à long terme. Dans la période post-splénectomie immédiate peuvent survenir la

leucocytose (jusqu'à 25 000 / ml) et la thrombocytose (jusqu'à 5-600000 / ml), mais dans 2 à 3 semaines le nombre et la fonction des cellules hématopoïétiques se normalise.

Les évidences chroniques de la splénectomie sont:

- variations dans la taille et la forme des érythrocytes (anisocytose, poikilocytose)
- présence des organismes Howell-Jolly (débris nucléaires)
- présence des corps de Heinz (hémoglobine dénaturée)
- pointes basophiles
- érythrocytes nucléés occasionnellement dans le sang périphérique.

Lorsque ces anomalies érythrocytaires se produisent chez un patient dont la rate n'a pas été enlevée, on soupçonne de l'infiltration splénique par la tumeur qui est intervenue dans sa fonction normale.

La conséquence la plus grave de la splénectomie est donnée par la susceptibilité accrue à l'infection bactérienne, en particulier à celle encapsulée, comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et certains organismes entériques gram-négatives.

Les patients âgés de <20 ans sont particulièrement sensibles à l'infection par *Staphylococcus pneumoniae*, et le risque global de sepsis chez les patients avec une splénectomie est de ~ 7% en 10 ans. Le taux cas – létalité de sepsis à pneumocoque chez les patients splénectomisés est de 50-80%. Environ 25% des patients sans rate développe une infection grave à un certain moment dans leur vie, la fréquence est plus élevée dans les 3 premières années après la splénectomie. Environ 15% des infections sont polymicrobiennes, les poumons, la peau et le sang étant les plus touchés. On n'a pas observé un risque accru d'infections virales chez les patients qui n'ont pas de la rate.

La susceptibilité à l'infection bactérienne concerne l'incapacité à éliminer de flux de sang les bactéries opsonisées et un défaut pour produire des anticorps contre les antigènes indépendants de la cellule T, comme les composants polysaccharidiques de la capsule bactérienne.

Le vaccin antipneumococcique est administré à tous les patients avec 2 semaines avant la splénectomie élective. Les patients splénectomisés peuvent répéter le vaccin antipneumococcique cinq ans plus tard. L'efficacité n'a pas été entièrement prouvée.

Le vaccin contre *Neisseria meningitidis* doit également être administré aux patients présentant une indication de splénectomie. Bien que les données d'efficacité pour le vaccin H. influenzae de type b ne soient pas disponibles pour les enfants plus âgés et les adultes, il peut être administré à des patients splénectomisés.

Les patients splénectomisés devraient considérer toute fièvre inexplicquée comme une urgence médicale. L'évaluation et le traitement de la bactériémie soupçonnée peut sauver la vie. La chimio-prophylaxie systématique avec de

la pénicilline par voie orale pourrait conduire à l'émergence de souches résistantes et elle n'est pas recommandée.

L'ablation chirurgicale de la rate est une cause évidente d'hyposplenisme. Les patients atteints de drépanocytose souffrent souvent d'autosplénectomie en raison de la destruction splénique par de nombreux infarctus associés à des crises de déglobulisation pendant l'enfance. La présence d'une rate palpable chez un patient atteint de la drépanocytose après l'âge de 5 ans suggère une hémoglobinopathie coexistante qui pourra être une thalassémie ou de l'hémoglobine C.

Les patients qui effectuent de l'irradiation splénique pour une maladie auto-immune ou néoplasique sont également fonctionnel-hypospléniques. Le terme d'hyposplenisme est préférable à celui d'asplénisme, faisant référence aux conséquences physiologiques de la splénectomie parce l'asplénie est une anomalie congénitale rare, spécifique et fatale.

Bibliographie:

1. P. Henry, Longo D.: Enlargement of lymph nodes and spleen, Harrison's: Hematology and Oncology, Dan L. Longo, 2010
2. BARKUN AN et al: The bedside assessment of splenic enlargement. AmJ Med 91:512,1991
3. GARCIA CF, SWERDLOW SH: Best practices in contemporary diagnostic immunohistochemistry: panel approach to hematolymphoid proliferations. Arch Pathol Lab Med 133:7556, 2009
4. HARNDEN A et al: Kawasaki disease. BMJ 338;bl514, 2009
5. KRAUS MD et al: The spleen as a diagnostic specimen: A review of ten years' experience at two tertiary care institutions. Cancer 91:2001,2001
6. PANGALIS GA et al: Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 20:570, 1993
7. Pozo AL et al: Splenomegaly: Investigation, diagnosis, and management. Blood Rev 23:105, 2009
8. Recommended Adult Immunization Schedule — United States, October 2005-September 2006. MMWR 54(40):Q1,2005
9. WILLIAMSON HA JR: Lymphadenopathy in a family practice: A descriptive study of 240 cases. J Fam Pract 20:449,1985
10. Alvin H. Schmaier, Hillard M. Lazarus: Concise guide to Hematology, First Edition, 2012
11. Gabriela Motyckova and Richard M. Stone: Myeloproliferative Neoplasms and Myelodysplastic Syndromes, Concise guide to Hematology, First Edition 2012
12. Beer PA, Green Ar.: Pathogenesis and management of essential thrombocythemia hematology. Am Soc Hematol Educ Program 2009; 621-8
13. Campbell PJ, Green Ar: The myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2006; 355(23):2452-66
14. Makiko Ban-Hoefen, Jonathan W. Friedberg and Richard I. Fisher: Clinical Evaluation and Management of Lymphoma, Concise guide to Hematology, First Edition 2012
15. Abeloff M, ed.: Clinical Oncology. New York: Churchill, Livingstone, 2008
16. Hoffman R, ed.: Hematology: Basic Principles and practice, 5th edn. New York: Churchill Livingstone, 2008

Chapitre II

Les Anémies

II.1. L'ANÉMIE FÉRRIPRIVE

- elle est la plus fréquente forme d'anémie rencontrée dans la pratique médicale
- touche les deux sexes et tous les âges, mais chez les femmes prédomine

Définition

L'anémie hypochrome est due à la diminution de la quantité totale de fer dans le corps, avec la modification de l'hémoglobinosynthèse; cette modification étant responsable de tous les symptômes et les signes de la maladie.

Métabolisme du fer

Le fer est un facteur essentiel de l'activité des cellules, comme un constituant de l'enzyme et des protéines qui assurent le transport de l'oxygène vers les tissus et favorisent l'échange d'électrons dans les processus d'oxydoréduction (Hb, peroxydases, cytochromes, catalase).

Le métabolisme du fer est toujours un système fermé, l'équilibre entre les besoins du corps concernant le contenu en fer et l'apport alimentaire est assuré par un taux réduit de l'absorption du fer. Dans le cas de l'augmentation des besoins ou des pertes exagérées, les réserves en fer sont épuisées rapidement, la ferritine plasmatique diminue, de même le fer sérique et l'hypochromie apparaît; en compensation, la moelle osseuse augmente son activité.

L'alimentation quotidienne contient environ 15 mg de fer, dont 5 à 10% ne sont pas absorbés. Typiquement, moins de 1 mg de fer est excrété par jour. Le Fe²⁺ est mieux absorbé que le Fe³⁺. Des quantités plus élevées de fer se retrouvent dans la viande et les organes (foie, reins) ainsi que dans certains légumes (épinards, persil). L'absorption du fer a lieu au niveau du tractus intestinal (duodénum et partie supérieure du jéjunum).

Etiopathogénie

La carence en fer se produit dans les trois situations suivantes:

1. Perte accrue de fer par saignements chroniques ou répétés:

- causes digestives: ulcère gastroduodéal, gastrite médicamenteuse, gastrite éthylique, hernie hiatale, néoplasie gastrique ou intestinale, colite ulcéreuse hémorragique, diverticulose du côlon, maladie hémorroïdaire, cirrhose du foie avec des varices œsophagiennes;
- causes gynécologiques: règles abondantes, ménorragies, grossesses multiples, les fausses couches répétées, fibromes utérins, cancer de l'utérus ;
- causes rein-urinaires: hématurie, lithiase rénale, tumeurs rénales, le néoplasma de vessie
- causes respiratoires: hémoptysies répétées au fond de certaines anomalies congénitales des voies respiratoires, néoplasme broncho-pulmonaire, infections bronchiques chroniques;
- d'autres causes: les donneurs de sang, hémoglobinurie, télagiectasie héréditaire, troubles de l'hémostase.

2. Apport insuffisant en Fer 2:

- alimentation inadéquate: végétariens, personnes âgées, le manque de moyens pour se procurer de la nourriture;
- syndrome de malabsorption: gastrite atrophique, achlorhydrie, résection de l'estomac, la maladie cœliaque.

3. Demande augmentée de fer

- les enfants qui grandissent;
- grossesse et allaitement.

Étapes de l'évolution de la carence en fer

Le trouble de l'équilibre du fer commence avec une perte au niveau des dépôts de fer jusqu'à l'épuisement et continue avec la réduction significative de la quantité de fer de la moelle osseuse, moment où l'anémie survient. Le développement de l'anémie ferriprive peut donc se prolonger pendant des mois, voire des années, jusqu'à l'anémie manifeste.

La diminution de fer dans le corps, indépendamment de ses causes, conduit à des troubles physiologiques dont l'évolution est graduelle:

Étape 1: la perte de fer dépasse le fer contenu dans les dépôts médullaires, mais le Hb et le fer circulant restent normaux. Au fur et à mesure que le dépôt de fer diminue, il y a une augmentation compensatoire de la transferrine, donc du CTLF;

Étape 2: le fer devient insuffisant à la moelle érythroïde et donc, bien que le CTLF augmente, la concentration sérique du fer diminue, ce qui provoque une inefficacité progressive de l'érythropoïèse. Jusqu'à un certain point, Hb est encore normale;

Étape 3: est défini par l'installation de l'anémie à érythrocytes et des indicateurs apparemment normaux;

Étape 4: où la microcytose apparaît et, immédiatement après, se produit l'hypochromie;

Étape 5: l'appauvrissement du fer des tissus conduit à des symptômes et à des signes de faiblesse martiale généralisée.

Diagnostic clinique

L'anémie est le plus souvent secondaire à une autre affection, par conséquent, l'anamnèse est très importante pour élucider le diagnostic.

Le début est insidieux et la progression des signes graduelle.

Les signes de la part du SNC et des organes sensoriels sont: fatigue, céphalée, fatigabilité, acouphènes, troubles de l'équilibre, vertiges.

Les signes cardiovasculaires apparaissent parallèlement au degré de l'anémie et de l'âge du patient: palpitations, dyspnée d'effort, extrasystoles, de l'angine de poitrine jusqu'aux attaques cardiaques, œdèmes des jambes.

Les signes de l'appareil digestif: au niveau de la cavité buccale peuvent apparaître des stomatites angulaires (chéilite) ou des rhagades commissurales douloureuses, au niveau de la langue peuvent survenir des brûlures spontanées ou stimulées par des aliments ou des boissons acides au fond d'une atrophie des papilles linguales. L'atrophie de la muqueuse pharyngée conduit à la dysphagie, en particulier à la consommation des aliments solides, signe appelé le syndrome de *Plummer Winson*. Ces changements inflammatoires continuent au niveau de la muqueuse de l'œsophage et surtout de l'estomac, où s'installe la gastrite hypotrophique. La gastrite n'a pas de manifestations cliniques, mais elle s'associe parfois à une réduction marquée de la sécrétion gastrique. Très rarement on a révélé des anticorps anti cellule pariétale gastrique.

Les signes génito-urinaires les plus courants sont les troubles menstruels chez les femmes, les ménorragies, qui s'améliorent après un traitement spécifique.

L'examen de la peau et des muqueuses: pâleur scléro-tégumentaire, la peau est sèche, les ongles sont fragiles, friables et présentent des rainures longitudinales, pouvant atteindre des changements de type platonichie ou koïlonychie. Les cheveux blanchissent plus rapidement, ils tombent plus facilement, ils sont encore plus fragiles et friables.

La splénomégalie est présente chez 10% des patients; la rate modérément hypertrophiée retourne à la normale après la correction de la carence en fer.

D'autres changements:

- **ozène**, une atrophie de la muqueuse nasale chez les personnes ayant une carence en fer marquée;
- **pica** représentant l'appétit pour les matières non comestibles, mais toxique: terre, chaux, et qui apparaît sous des formes très graves dans l'anémie ferriprive à des troubles psychiatriques secondaires;
- **déficiences immunitaires** favorisant des infections répétées.

Diagnostic de laboratoire

1. **L'examen du sang périphérique** – premièrement apparaît l'anisocytose avec de la poïkilocytose, et au fur et à mesure que la carence en fer progresse l'hypochromie s'installe et apparaît le caractère microcytaires des érythrocytes; CHEM est inférieure à 30%, VEM est inférieure au 80µ/l; dans les formes sévères sur les frottis peuvent apparaître des annuloctes.

Les globules blancs sont modérément faibles, mais en formule leucocytaire normale.

La quantité de thrombocytes peut être normale ou modérément faible; la présence de la thrombocytose soulève toujours la question d'une hémorragie active.

2. **Les réticulocytes sont normaux ou légèrement faibles.**

3. **Le métabolisme du fer:**

- sideremia beaucoup inférieure sous 50µg/l (↓)
- la capacité totale de liaison de fer (CTLF) est beaucoup plus élevée sur 350 µg / dl (↑)
- le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est inférieur à 16% (↓)
- la ferritine sérique est en dessous de 12 ng / ml (↓)
- la protoporphyrine érythrocytaire libre (PEL) est augmentée de plus de 100 µg / dl / hémate (↑)

4. L'examen de la moelle osseuse – l'aspect général de la moelle est normo ou présente de l'hyperplasie érythroblastique. Les érythroblastes sont petites, basophiles, avec le cytoplasme feuilleté.

Les sideroblasts sont diminués en nombre. L'hémosidérine osseuse (coloration de Perls) est faible ou absente dans les formes sévères de l'anémie ferriprive et se constitue en critère majeur de diagnostic dans l'anémie ferriprive.

5. D'autres investigations: gastroscopie, coloscopie, rectoscopie - sont obligatoires pour enquêter sur les causes de l'anémie ferriprive.

Diagnostic positif

Il est mis sur la base de l'anamnèse et de l'examen clinique objectif et il est soutenu paraclinique par l'abaissement de la sideremia, la ferritine, la croissance CTLF et l'absence d'hémosidérine de la moelle osseuse. Une fois le diagnostic positif est absolument nécessaire la détection de la cause de l'anémie ferriprive.

Diagnostic différentiel

1. Anémie chronique des infections, inflammations ou tumeurs d'organes: la présence de fer médullaire bloqué dans les macrophages, CTLF faible.

2. Anémies sidéroblastiques: sideremia accrue, présence des sidéroblastes en anneau dans la moelle osseuse.

3. Thalassémie: hypersidérémie, hémosidérine augmentée de la moelle osseuse, présence d'une hémoglobine anormale électrophorétique.

4. Anémies hémolytiques (surtout après les crises hémolytiques): couleur jaunisse de la peau, réticulocytose augmentée, tests spécifiques d'hémolyse positive.

5. Hémoglobinurie paroxystique nocturne: présence de signes d'hémolyse, le teste Ham positif.

Complications

Cardio-vasculaires - se produisent principalement chez les patients âgés atteints de cardiopathie ischémique; les troubles sont de type angine de poitrine instable jusqu'à l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque accru.

Neuro-psychiques sévères: étourdissements, démence, coma anémique.

Appareil digestif: le cancer gastrique au fond de l'atrophie de la muqueuse gastrique, troubles intestinaux de type entérocolite chronique non spécifique.

Evolution et pronostic

L'évolution des patients atteints de l'anémie ferriprive est étroitement corrélée avec le degré d'anémie et de son moment du diagnostic. Une fois le diagnostic et la détection de la cause de la carence en fer établis, en vertu d'une thérapie bien gérée, l'évolution est favorable.

Le pronostic est bon avec *restitution ad integrum* dans la plupart des cas.

Le traitement

1. Traitement étiologique - vise à détecter et à éliminer les causes de la carence en fer

2. Traitement pathogénique - pour corriger la carence en fer, avec des préparations riches en fer:

- par voie orale (pilules, comprimés, sirops, gouttes)
- par voie intramusculaire
- par voie intraveineuse.

Dans une première étape on utilise des préparations de fer administrées par voie orale, des composés bivalents (glutamates, sulfates ou aspartates de fer) à la dose minimale de 100 à 200 mg / de fer élémentaire par jour.

Les principales préparations utilisées sont: sulfate ferreux (comprimés contenant 105 mg de Fe), le sulfate ferreux + ac folique (comprimés contenant 80 mg de Fe + 0,35 mg ac folique), sulfate ferreux + ac folique + B12 (capsules contenant 37 mg Fe + 5 mg + 0,01 mg Vit B12), sulfate ferreux + acide ascorbique (comprimés pelliculés de 100 mg contenant 60 mg Fe + ac ascorbique), hydroxyde de fer Complexe (III) -Polymatose (gouttes de 50 mg Fe / ml) d'hydroxyde complexe fer (III) -Polymatose (sirop 10 mg de Fe / ml) Glubifer une dose de 3 x 2 dg / jour; Ferro-Gradumet 2 dg / jour Sorbifer 1 dg / jour.

L'administration se fait de préférence le matin, à jeun, mais en raison des effets secondaires digestifs (nausées, brûlures d'estomac), les préparations peuvent être administrées après avoir mangé légèrement. La durée du traitement varie de 4 à 6 mois jusqu' à 1 an, en fonction de la gravité de l'anémie; en principe, le traitement se poursuivra pendant 4-6 mois après la correction de l'hémoglobine pour reconstituer les réserves de fer.

Les préparations parentérales sont sélectionnées uniquement dans le cas de l'intolérance digestive absolue, des entéropathies sévères, des anémies très sévères ou dans le cas de l'échec de coopération avec le patient. La dose utilisée est de 100 mg / jour, c'est à mentionner le risque de choc anaphylactique à la suite de l'administration des préparations de fer injectables, raison pour laquelle le traitement doit être commencé à l'hôpital sous surveillance médicale, précédé des tests. Parmi les préparations de fer injectables les plus fréquemment utilisés dans le passé se retrouve le fer

polymaltose 1f / jour, i.m., Ferrum Hausmann 1f / jour i.m. De nos jours, les préparations injectables privilégiées sont celles administrées par voie intraveineuse de type Venofer contenant 100 mg de fer sous la forme de complexe d'hydroxyde de fer (III) - saccharose (correspondant à 2% p / v), la dose doit être calculée pour chaque patient, en fonction du degré de carence en fer, par la formule suivante: **carence totale en fer (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible - Hb réelle) (g / l) x 0,24 * + dépôt de fer (mg).**

D'autres préparations parentérales de fer sont Ferinject, contenant 50 mg de fer / ml et Monofer contenant 100 mg de fer / ml.

Lorsque les doses de Fe sont administrées correctement, se produit une amélioration rapide de la fatigue et des symptômes, beaucoup plus d'avance que la réponse hématologique soit détectée.

La crise réticulocytaire survient généralement après 10 jours de traitement.

La valeur de la réticulocytose et le taux de régénération de Hb sont proportionnels à la gravité de A.

Si après l'administration de préparations de fer, la concentration d'Hb n'augmente pas d'une manière satisfaisante, on doit considérer les points suivants:

- a. Le patient ne fait pas confiance dans la prescription médicale et ne prend pas les médicaments.
- b. Le patient a un syndrome de malabsorption.
- c. Il y a une hémorragie occulte qui n'a pas été prise en compte, ce qui contrebalance les effets bénéfiques du traitement.
- d. Le diagnostic initial n'a pas été correct, il s'agissant en fait d'une carence en acide folique ou en vitamine B12.

Les transfusions sont indiquées en cas d'urgence dans les anémies sévères (Hb inférieure à 6 g%) et chez les individus ayant une cardiopathie ischémique associée.

La prophylaxie est pratiquée chez les femmes enceintes dans la deuxième moitié de la grossesse, chez les personnes ayant subi une gastrectomie, chez les donneurs de sang.

Bibliographie:

1. Drew Provan, Charles R.J. Singer, Trevor Baglin, Inderjeet Dokal: Oxford Hematology, Oxford University Press, 2009.
2. Williams Hematology, Ed.: The Mc Graw – Hill Companies USA, 2010.
3. Wintrobe's Clinical Hematology, Ed.Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2009, USA .
4. Victor Dumitrașcu: Medicină de laborator: Hematologie, Orizonturi Universitare Timișoara, 2002;
5. Ljubomir Petrov: Hematologie clinică, 2009.

II.2. Les anémies mégalo-blastiques

Elles sont causées par:

- * La carence en vitamine B12 ou en acide folique
- * Métabolisme anormal de la vitamine B12 ou des folates
- * Anomalies biochimiques indépendants de la vitamine B12 et des folates

Définition

Elles sont des affections multi-systémiques qui affectent tous les organes, au grand turnover cellulaire, étant déterminées par une carence vitaminique B12 ou folates, responsables d'un défaut de synthèse de l'ADN, par la prolongation du cycle cellulaire et de la destruction intramédullaire des érythroblastes, ayant comme résultat la formation inefficace des érythrocytes par le dérèglement de la multiplication des érythrocytes de la moelle osseuse.

Caractérisées par la présence de cellules mégalo-blastiques, en particulier au niveau de la série érythrocytaire, sous la forme de grandes cellules au noyau immature, mais avec la présence de l'hémoglobine dans le cytoplasme - une condition dite asynchronisme de maturation nucléo - cytoplasmique.

Les cellules mégalo-blastiques apparaissent aussi au niveau de la série granulocytaire, et les mégacaryocytes se montrent également de grandes tailles avec des anomalies de division nucléaire.

La caractéristique majeure de l'anémie mégalo-blastique est l'érythropoïèse inefficace (la destruction médullaire des précurseurs érythrocytaires). De la granulocyto-poïèse et de la thrombocyto- poïèse inefficaces s'associent simultanément. Il apparaît l'hémolyse extramédullaire à une réduction de la durée de vie des érythrocytes de 30-50%.

Etiopathogénie

Dans les anémies mégalo-blastiques nutritionnelles (induites par la carence en acide folique / vitamine B12) on a prouvé la synthèse de déoxythymidine monophosphate, dTMP ou simplement TMP, à partir du déoxyuridilate-monophosphate, dUMP, catalysée par la thymidylate synthase.

Celle-ci n'explique pas la morphologie cellulaire mégalo-blastique qui reste cependant partiellement élucidé.

Dans certaines formes d'anémies mégalo-blastiques, tels que celle secondaire à la toxicité du Méthotrexate, la diminution de la synthèse de dTMP est due «au piège du métylfolate».

Tableau 4. Les causes des anémies mégaloblastiques

<p>1. Carence en folate réduction de l'apport mauvaise nutrition: alcoolisme, pauvreté, personnes âgées hypoalimentation hémodialyse prématurité</p>
<p>L'anémie induite par la consommation de lait de chèvre altération de l'absorption sprue non-tropicale et tropicale d'autres maladies de l'intestin grêle croissance des besoins grossesse renouvellement cellulaire accéléré dans les: anémies hémolytiques chroniques dermatite exfoliative</p>
<p>2. Carence en cobalamine altération de l'absorption <i>causes gastriques:</i> anémie pernicieuse post gastrectomie syndrome Zollinger-Ellison <i>causes de l'intestin:</i> résections ou maladie iléale syndrome de l'anse borgne infestation parasitaire (bothriocephalus) insuffisance pancréatique réduction de l'apport végétariens</p>
<p>3. anémie mégaloblastique aiguë L'exposition à l'oxyde nitreux affections aiguës sévères avec: transfusion massive dialyse nutrition exclusivement parentérale l'exposition aux antagonistes des folates relatifs (par ex., le triméthoprim)</p>

Tableau 5. Anémies mégaloblastiques induites par les médicaments

<p>troubles innés déficience en cobalamine erreurs de métabolisme du folate erreurs de métabolisme de la cobalamine</p>
<p>d'autres causes acidurie orotique héréditaires syndrome Lesch-Nyhan</p>

Tableau clinique

La symptomatologie est celle d'une anémie sévère à l'installation lente: fatigabilité, asthénie musculaire, palpitations, céphalées, troubles respiratoires.

La peau devient pâle à teinte d'ictère, jaune-paille, en raison de l'association à un ictère modéré.

Examen de laboratoire

Le sang périphérique

- anémie macrocytaire avec MCV fl 100-150 ($\square 3$), mais elle peut manquer en termes de l'association de la carence en fer, la thalassémie ou une inflammation chronique;
- les érythrocytes montrent de l'anisocytose et poïkilocytose marquée, aux nombreux macrocytes ovales, des érythrocytes aux noyaux mégaloblastiques et dans les cas sévères, une fois avec l'apparition des granulations basophiles, des Corps d'Howell-Jolly et des Anneaux de Cabot, la vie des hématies est légèrement diminuée;
- le nombre de réticulocytes est diminué;
- la leucopénie et la thrombocytopénie sont communes;
- dans les anémies sévères se produit un déficit de la fonction plaquettaire;
- les neutrophiles hypersegmentés sont un signe précoce de mégaloblastose. En règle générale, les noyaux de plus de 5% des cellules présentent un nombre de segments qui dépasse cinq.
- la bilirubine, la sideremia et la ferritine sérique peuvent présenter des valeurs élevées;
- LDH sérique est considérablement augmenté, les valeurs obtenues sont proportionnelles à la gravité de l'anémie;
- la muramidase sérique (lysosome) est également augmentée.

La moelle hématogène

- présente l'hyperplasie mégaloblastique dans la série érythroïde. Dans les cas graves surviennent de nombreux promégaloblastes, qui se retrouvent à divers stades de division. Le nombre de sidéroblastes est augmenté, tout comme le fer stocké dans les macrophages;
- la présence d'une carence en fer associé réduit la réponse mégaloblastiques des érythrocytes, mais dans le sang périphérique persistent les neutrophiles hypersegmentés, comme dans la moelle les métalomyocytes et les neutrophiles non segmentés géants;
- prendre de l'acide folique ou cobalamine avec plus de 12 heures avant la biopsie de la moelle osseuse peut masquer les changements mégaloblastique.

Déficit d'acide folique

L'anémie mégalo-blastique par carence en acide folique est fréquemment attestée dans les pays sous-développés avec un niveau de vie bas et une alimentation pauvre. La principale cause de carence en folates se compose d'un apport alimentaire insuffisant, car les réserves hépatiques sont réduites.

L'alcool abaisse le niveau sérique du folate et accélère l'anémie mégalo-blastique chez les patients présentant des déficits précoces de l'acide folique.

L'anémie par carence en acide folique se développe chez les personnes de tous les âges et avec la même fréquence chez les hommes et les femmes.

L'acide folique comporte trois structures:

- un noyau ptérine
- un acide para-amino-benzoïque lié à une ou plusieurs molécules de
- acide glutamique

Pour devenir actif biochimiquement, l'acide folinique doit être réduite, dans une première étape, à l'acide dihydrofolique (ou dihydrofolate, DHF) et puis à l'acide tétrahydrofolique (tétrahydrofolate, THF) (la réduction se produit en présence de la dihydrofolate réductase, DHFR).

Les folates se retrouvent également dans des produits animaux et végétaux. Une portion journalière normale contient au moins 400 microgrammes d'acide folique, absorbés par l'intestin.

Pour dérivés poly-glutamates, le pourcentage de la quantité absorbée est inférieur. Pour un adulte N, la quantité minimale des folates nécessaire pour être absorbée journalière est de 100-200 µg par jour. Les besoins augmentent pendant la grossesse et l'allaitement.

L'absorption se produit principalement dans le duodénum et le jéjunum.

Au niveau de l'estomac, il y a de la déconjugaison de polyglutamates provenus de l'alimentation. Les monoglutamates sont réduits en THF (tétrahydrofolates), puis convertis en N⁵-méthyl-THF qui est la seule forme d'absorption sous l'action d'une enzyme appelée folate conjugase, avant d'arriver dans la circulation portale. Les folates sont transportés dans le plasma libre, ou liées à l'albumine en monoglutamate sous forme de méthyl-THF.

La perte de folates se produit par la desquamation de tous les jours des cellules épithéliales de la peau et du tractus intestinal et aussi par la bile, l'urine, la sueur et la salive. En outre, les folates sont consommés par catabolisme intracellulaire.

La réserve hépatique des folates est : N[>] que la vitamine B12, étant de 8-20 mg.

Tableau clinique

L'anémie mégalo-blastique soulignant la carence en acide folique à l'examen de laboratoire; réponse thérapeutique complète à des doses physiologiques de l'acide folique.

Examen de laboratoire

Le tableau de la carence en folates inclut:

- macrocytose avec ou sans anémie,
- hyper-segmentation des granulocytes neutrophiles,
- hémato-poïèse mégalo-blastique.

Pour établir que ces modifications font partie de la carence en folates dans le corps, on mesure le niveau des folates érythrocytaires. La détermination de la concentration plasmatique des folates a une valeur plus basse parce qu'elle est rapidement influencée par une balance négative de ces composants, même de courte durée.

Dans la pratique, la déficience des folates impose tant la démonstration d'un niveau bas de ces composants que l'exclusion d'une déficience de vit, B12 (niveau plasmatique normal de la vit, B12) le teste Schilling normal.

Diagnostic différentiel

Tous les patients atteints d'anémie macrocytaire devraient être investigués pour la détection de toute déficience en cobalamine en raison du risque de complications neurologiques chez ces derniers cas sans traitement.

La macrocytose dans l'absence de l'anémie mégalo-blastique peut être rencontrée dans les cas suivants: maladie du foie, l'hypothyroïdie, anémie aplasique, myélodysplasie, grossesse et réticulocytose, mais les valeurs MCV dans ces cas, ne dépassant pas 110 fl.

La carence en folate répond à des doses physiologiques de l'acide folique, 0,200 mg / jour, alors que le déficit en cobalamine répond qu'à des doses 5 mg / d'acide folique par jour.

Comme les patients ayant des déficits en cobalamine traités avec de l'acide folique peuvent développer des complications neurologiques, l'administration de l'acide folique n'est pas recommandée comme un test de diagnostic.

Traitement, évolution, pronostic

L'acide folique est administré par voie orale à une dose de 1-5 mg / jour, dose qui induit une réponse thérapeutique chez les patients présentant aussi de malabsorption.

La durée du traitement dépend de la maladie sous-jacente, étant d'au moins trois mois.

La crise réticulocytaire est de maximum 5-7 jours après le début du traitement.

Dans la grossesse, il est conseillé l'administration d'un 1 mg d'acide folique / jour. Pour les femmes à risque de développer aussi une carence en cobalamine (ex., celles ayant un régime végétarien strict) l'administration par voie parentérale de 1 mg de vitamine B12 tous les 3 mois pendant la grossesse est recommandée.

Déficiences en cobalamine (vitamine B12)

Les causes de la déficience en cobalamine sont présentées dans le **Tableau 4**.

La carence en cobalamine est causée, le plus souvent, par l'altération de l'absorption, généralement due à l'anémie pernicieuse.

Anémie pernicieuse (Biermer)

Elle a été d'abord décrite par Thomas Addison, à l'Hôpital Gui à Londres, en 1849. Le terme d'anémie pernicieuse a été introduit par Biermer en 1872. Elle affecte principalement des gens de plus de 40 ans, étant entraînée par la diminution de la sécrétion du facteur intrinsèque par la muqueuse gastrique, secondaire à une gastrite atrophique à une atrophie gastrique. La sécrétion basale de facteur intrinsèque est réduite à 0 à 200 unités / heure et il est souhaitable qu'elle ne soit pas affectée par des stimuli tels que l'histamine. Elle a une composante auto-immune caractérisée par une destruction immunologique des cellules gastriques sécrétant de l'acide et la pepsine. Dans l'anémie de Biermer, les anticorps anti cellule pariétale gastrique sont présents chez 85% des patients, les anticorps antifacteur intrinsèque peuvent être mis en évidence dans le sérum des patients dans 55% des cas, et dans le suc gastrique dans un taux de 60%. Parce que tant le facteur intrinsèque que l'acide chlorhydrique sont produits par la même cellule (la cellule pariétale), l'anémie s'associe obligatoirement à une achlorhydrie résistante à l'histamine et à la pentagastrine.

En plus de la production réduite d'hématies et de lésions nerveuses, d'autres cellules dans le corps sont également touchées, cellules qui ont un taux élevé de division, au niveau du tractus GI, gastro-intestinal (de la langue vers le côlon), de la peau, de l'ovaire, etc.

Il ya prédisposition innée à la maladie.

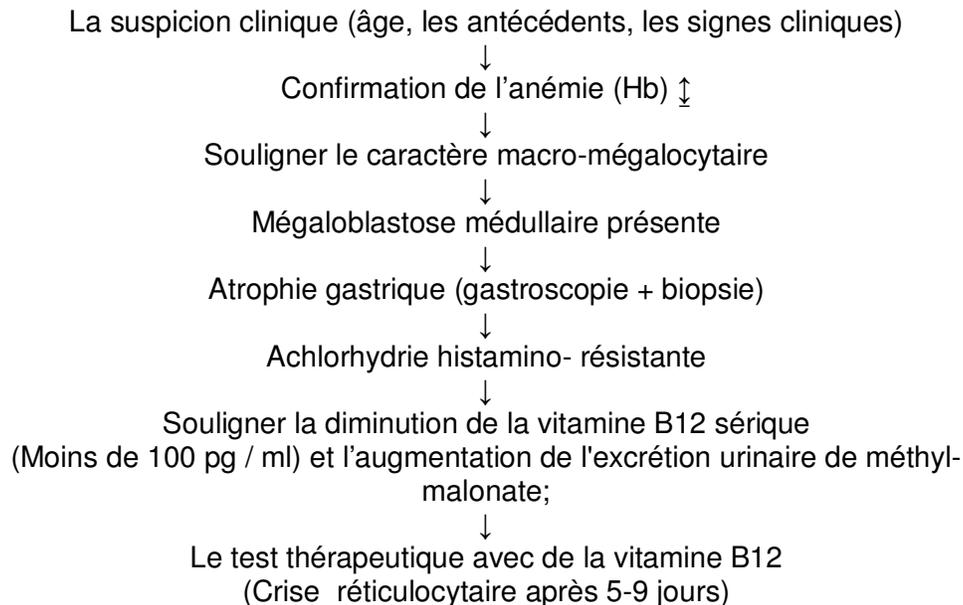
L'atrophie gastrique et l'achlorhydrie sont présentes chez tous les patients.

Elle est associée au redoublement de l'incidence de l'apparition du cancer gastrique et parfois à d'autres maladies telles que le diabète, la maladie de Graves, le myxoedème, le vitiligo.

Le diagnostic de l'anémie pernicieuse

Le diagnostic positif

Il se déroule en plusieurs étapes:



Manifestations cliniques

L'anémie mégaloblastique de type Biermer est plus fréquente chez les personnes de l'Europe du Nord; la prévalence de cette maladie augmente avec l'âge, atteignant 1% chez les personnes âgées de 70 à 79 ans. L'affection est de 1,5 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

L'apparition de la maladie est insidieuse. On peut observer:

- symptômes d'anémie : asthénie, adynamie, céphalées, vertiges
 - paresthésies
- affections gastro-intestinales:
 - anorexie
 - nausées
 - vomissements
 - dyspepsie
 - constipation
- brûlures de la langue
 - perte de poids
- difficulté à la marche
- d'autres symptômes.

La peau est pâle, avec une légère teinte de sous-ictère en raison de l'hémolyse intra-médullaire avec augmentation de la bilirubine indirecte, sèche et rugueuse.

Les cheveux et les ongles sont cassants.

La langue montre un aspect caractéristique: rouge, décapillée lisse, avec un éclat vitreux, douloureuse, parfois ulcérée (glossite Hunter). Certains patients peuvent éprouver des états fébriles, une hyper pigmentation des mains (rarement), une légère splénomégalie.

On a révélé une incidence accrue de cancer de l'estomac chez les hommes atteints d'anémie pernicieuse.

Afin de déterminer certainement le diagnostic de l'anémie pernicieuse, il est nécessaire de mettre en évidence un niveau faible ou absent du facteur intrinsèque dans le suc gastrique. Dans le passé, cette évaluation a été faite indirectement par le test Schilling (Schilling 1953), à présent, les anticorps anti cellule pariétale gastrique et anti facteur intrinsèques sont beaucoup moins invasifs et plus rapides.

Diagnostic différentiel et anémie pernicieuse

La pâleur à la teinte jaunâtre est présente aussi dans l'hypothyroïdie, le cancer, l'insuffisance rénale, les syndromes de jaunisse hépatiques, etc.

La macro-mégaloцитose est mise en évidence dans la carence en acide folique, syndromes myélodysplasiques, leucémie, erreurs innées du métabolisme (de l'acidurie orotique héréditaire), etc.

La mégaloblastose médullaire se produit dans d'autres carences en vitamine B12 et en acide folique anémie, mais elles ne sont pas accompagnées par une atrophie de la muqueuse gastrique.

Evolution et pronostic de l'anémie pernicieuse

Sans traitement, elle conduit à la mort dans 1-3 ans. Chez les patients traités correctement, la survie est comparable à celle des individus normaux du même âge. Elle est souvent associée au cancer gastrique.

L'évolution et le pronostic sont plus sévères quand la thérapie avec de la vitamine B12 a été tard instituée parce que, comme on a déjà précisé, les signes neurologiques peuvent pas céder (même à fortes doses).

Traitement de l'anémie pernicieuse

Il est spécifique et consiste dans l'administration de la vitamine B12.

La cure d'attaque commence avec une dose de 100 µg / 24 heures par voie intramusculaire pendant 7 jours, puis 100 µg de 3 fois / semaine jusqu'à la normalisation des valeurs hématologiques. D'autres fois on administre 100 mg toutes les 2 semaines pendant 6 mois.

En cas de troubles neurologiques majeurs, le traitement est plus soutenu (100 µg x 2 / semaine) pendant un an, puis 100 µg toutes les deux semaines

jusqu'à l'obtention d'une amélioration neurologique claire ou aussi longtemps qu'il est à espérer cela.

Les réticulocytes commencent à se développer dans les premières 48 heures, elles touchent un maximum entre les 5^{ème} et 9^{ème} jours (crise réticulocytaire), et dans 5-8 semaines de traitement correctement effectué, le tableau de sang se normalise.

La vitamine B12 per os, à des doses quotidiennes de 50-1000 mg / jour, est indiquée dans le cas exceptionnel, à savoir uniquement chez les patients présentant une hypersensibilité à ce produit ou à cause de la présence d'un syndrome hémorragique sévère qui contre-indique d'absolument l'injection.

Syndrome post-gastrectomie

Le déficit en cobalamine se produit 5 - 6 ans plus tard après la gastrectomie totale par la réduction/ l'abolition de la sécrétion du facteur intrinsèque avec l'incapacité de l'absorption de la cobalamine. La période de latence, après l'arrêt de l'absorption jusqu'au début de l'anémie, correspond au temps nécessaire à l'épuisement des dépôts de cobalamine.

L'absorption de la cobalamine peut parfois être altérée après une gastrectomie partielle.

Syndrome Zollinger-Elisson

L'hypersécrétion d'acide chlorhydrique peut inactiver les protéases pancréatiques nécessaires à l'absorption de la cobalamine.

Syndrome de l'anse borgne

La stase intestinale secondaire de certaines lésions anatomiques ou de l'altération de la motilité peut être suivie par une colonisation bactérienne de l'intestin qui connecte la cobalamine avant que celle-ci puisse être absorbée.

Infestation avec *Diphyllobotrium latum*

3% des patients infectés par ce parasite devient anémiques (par la liaison de la cobalamine, son absorption est empêchée).

Les affections pancréatiques

L'insuffisance pancréatique exocrine conduit au déficit des protéases pancréatiques nécessaires à l'absorption de la cobalamine. Le test de Schilling est souvent positif en présence de l'affection du pancréas, mais une carence en vitamine devient rarement cliniquement manifeste.

Apport alimentaire insuffisant

L'anémie mégaloblastique se produit rarement chez les végétariens et uniquement chez les personnes qui ne mangent pas d'œufs ou de laitiers.

Les enfants nourris par des mères végétariennes sont aussi soumis aux risques de l'hypovitaminose.

Le déficit en cobalamine (vitamine B12)

La vitamine B12 a une structure similaire à l'Hb, elle est constituée d'un anneau porphyrinique macro centré sur un atome de cobalt, de qui est lié un groupe de l'adénosine et un groupe cyano pour la cyanacobalamine, ou un groupe hydroxy pour l'hydroxocobalamine - les deux formes stables étant utilisées en tant que médicament. Les coenzymes actifs au niveau cellulaire sont la méthylcobalamine et 5-deoxyadenosylcobalamine.

Les mécanismes biochimiques sous-jacents aux manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 (anémie, neuropathie périphérique, dégénérescence subaiguë des cordons postérieurs de la moelle épinière) sont encore insuffisamment connus.

Chez l'homme, on a identifié deux réactions dépendantes de la vitamine B12:

1. La synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine - une réaction qui nécessite non seulement de méthylcobalamine mais une coenzyme, la N-méthyl-tétrahydrofolate.

2. Une étape dans le catabolisme de propionate: la conversion de méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA.

Les relations entre les fonctions de la vitamine B12 et les conséquences métaboliques de la carence en cette vitamine n'ont pas été bien établies, mais de toute évidence est le fait que le déficit perturbe la synthèse d'ADN et de myéline.

Dans la synthèse de l'ADN, on a proposé deux rôles possibles pour la vitamine B12:

- l'hypothèse *du piège du méthylène tétrahydrofolate* qui prétend que la perturbation de la synthèse d'ADN est consécutive à l'altération du métabolisme des folates; comme une conséquence de la perturbation de la réaction 1) N⁵-méthyl-tétrahydrofolate ne peut pas être converti en tétrahydrofolate et sera séquestré sous cette forme. Ceci déclenche une carence en coenzyme nécessaire à la synthèse de l'acide thymidinique, en raison de la diminution de la disponibilité de 5, 10 - méthylène tétrahydrofolate.

- La vitamine B12 peut jouer un rôle dans la conversion des ribonucléotides en désoxyribonucléotides.

La transformation du deoxyuridylate dans thymidylate est une étape essentielle dans la synthèse de l'ADN; lorsque cette étape est altérée, l'hématopoïèse mégakaryocytaire se produit.

La méthionine est nécessaire tant pour la production de la choline et des phospholipides contenant de la choline, ainsi que pour la méthylation de la protéine basique de la myéline.

Comme une conséquence des endommagements de la réaction 2) dans les tissus s'accumule de la méthylmalonyl-CoA et de son précurseur, la propionyl-CoA, avec la formation d'acides gras anormaux, d'un nombre inhabituels d'atomes de carbone, qui seront incorporés dans les lipides neuronaux. Ainsi, on pourra expliquer les manifestations neurologiques de la carence en vitamine B12, qui ne sont pas influencés par l'administration d'acide folique. Dans la carence en vitamine B12, l'excrétion urinaire de méthylmalonate est supérieure à 300 mg / jour (normal: 9 mg / 24 heures).

La vitamine B12 est systématiquement absente des plantes, étant produite entièrement par les bactéries. Les herbivores obtiennent de la vitamine B12, en particulier par sa synthèse bactérienne dans leur rumen; d'autres animaux et l'homme assure ces besoins par consommation de viande. Le taux moyen de vitamine B12 dans un régime normal est d'environ 5 µg / jour. La vitamine B12 est contenue dans la viande, un pourcentage de 70% est absorbé par l'intestin. Si la proportion de la vitamine B12 de l'alimentation est augmentée, l'absorption intestinale diminue proportionnellement. Le taux maximal de vitamine B12 qui peut être absorbée à un repas est de 2-3 µg.

Pour l'absorption de cette vitamine, la combinaison avec le facteur intrinsèque est obligatoire. Ce facteur est destiné à transporter la vitamine B12 au niveau des cellules épithéliales de la moitié distale de l'intestin grêle.

Le facteur intrinsèque (Castle) est synthétisé à partir des mêmes cellules qui produisent l'acide chlorhydrique, respectivement des cellules pariétales gastriques du corps et du fond de l'estomac.

Après l'absorption intestinale, la vitamine B12 atteint le plasma où elle est entièrement liée aux protéines plasmatiques appelées transcobalamines. Il existe trois principaux types de protéines de cette facture (transcobalamines I, II, III), qui préviennent la perte de vitamine par l'urine, la transpiration et d'autres sécrétions corporelles.

Les valeurs normales de la vitamine B12 contenu dans le plasma sont de 175 à 725 µg (selon le laboratoire et les méthodes utilisées).

La vitamine B12 est stockée dans le foie, la quantité stockée par un adulte étant de 3-5 mg. La perte de cette vitamine se produit par l'urine, les matières fécales, desquamation des cellules épithéliales et excrétion biliaire.

Le taux de perte quotidienne de la vitamine B12 est d'environ 0,05 à 0,1% de la quantité existante dans le corps. Pour cette raison, il existe une période de latence de 2 ans ou plus jusqu'à l'apparition d'une maladie liée à ce type de carence et la réduction du dépôt à un niveau minimal (peut-être, d'environ 300 à 500 µg) susceptible à provoquer l'anémie mégalo-blastique.

Les troubles neurologiques peuvent se produire en l'absence de l'anémie et peuvent, parfois, être irréversibles.

L'atteinte neurologique débute, généralement, par des paresthésies des doigts et des orteils associées à l'altération de la perception des vibrations et de la position. Les premiers signes sont la perte du sens de la position du deuxième orteil et la perte du sens de vibration à 256 Hz, mais pas à 128 Hz.

Les modifications pathologiques les plus fréquentes sont:

- neuropathie périphérique,
- dégénérescence sous-aigüe combinée des cordons médullaire, spécialement au niveau des segments cervicaux inférieurs et thoraciques supérieurs,
- démyélinisation focale de la substance blanche du cerveau.

Habituellement, dans le premier stade, les symptômes et les signes affectent symétriquement les membres inférieurs.

Certains patients peuvent présenter de l'ataxie, l'impotence, la perte de contrôle de la vessie et du sphincter anal.

Dans l'absence du traitement, l'affection neurologique évolue progressivement vers l'ataxie spastique secondaire à la démyélinisation des cordons médullaires latéraux et postérieurs. Le déficit de cobalamine détermine l'atteinte cérébrale accompagnée de somnolence, l'altération du goût, de l'odorat et de la vue (parfois, y compris de l'atrophie optique).

On a décrit des cas de démence ou psychose («la démence mégaloblastique»).

A l'examen neurologique, parfois il est difficile de différencier les névrites périphériques des lésions des cordons postérieurs, parce que dans les deux cas les réflexes ostéo-tendineux, la sensibilité vibratoire et myo-arthrokinésique sont diminuées et l'ataxie installée.

Pourtant, l'hyperalgésie des muscles de la jambe plaide en faveur de la névrite périphérique, et l'altération de la sensibilité profonde avec le maintien de la sensibilité superficielle (syndrome pseudo-tabétique) exprime l'atteinte des cordons postérieurs.

Les lésions des cordons latéraux de la moelle épinière se manifeste par un syndrome pyramidal avec de la paraparésie spastique, l'exagération des réflexes ostéo-tendineux, la présence du signe Babinski.

Examen de laboratoire de l'anémie mégaloblastique

Sur l'hémoleucogramme, les patients ont un volume de globules rouges (MCV). La durée de vie des hématies est légèrement diminuée.

On observe des hématies de grande taille, macrocytes et de forme ovale. Également, sur le frottis on peut décrire l'aspect d'anisocytose avec poïkilocytose. Chez les patients présentant une hématopoïèse mégaloblastique, les neutrophiles circulants montrent un aspect caractéristique: l'hyper-segmentation du noyau.

Dans la moelle hématogène sont présents des mégaloblastes, des métamyélocytes géants, deux fois plus grands que les métamyélocytes normaux et dont le noyau a une forme de fer à cheval. Les cellules non segmentées peuvent aussi être géantes, au noyau grand, disposé à la périphérie, à tendance de segmentation.

Des anomalies morphologiques peuvent être décrites, de même, dans les mégacaryocytes, qui sont beaucoup plus grands et poli-lobulés, en conservant pour cette série aussi l'asynchronisme de maturation entre le noyau et le cytoplasme. Les mégaloblastes souffrent au niveau de la moelle osseuse (MO) des changements significatifs de la prolifération cellulaire, raison pour laquelle beaucoup de mégaloblastes adultes (polychromatophiles) sont phagocytés et dégradés par les macrophages locaux.

Bien que la MO montre une hyperplasie érythroblastique, elle est en grande partie inefficace. Dans l'ensemble, le turnover de la série érythroblastique est sous-optimal, de sorte que dans le sang périphérique, un petit nombre d'hématies y arrivent et l'anémie s'installe à de divers degrés.

Beaucoup de myélocytes et métamyélocytes sont détruits, démontrant une granulopoïèse inefficace à une neutropénie dans le sang périphérique.

- La diminution du niveau sérique de la cobalamine est rencontrée chez la plupart des patients, mais des valeurs normales peuvent aussi être présentes dans le déficit de vitamine induit par l'inhalation de l'oxyde nitreux et, secondairement, due à de certains erreurs du métabolisme de celle-ci.
- Des valeurs sériques réduites, mais d'un niveau tissulaire normal de la cobalamine, sont rencontrées chez les végétariens, les personnes qui consomment de fortes doses de vitamine C, dans la grossesse (25% des cas), le déficit de transcobalamine I ou le déficit en folates (30% des cas).
- L'augmentation du niveau sérique de l'acide méthyl malonique ou de l'homocystéine, ainsi que l'élimination urinaire de l'acide méthyl malonique indiquent certainement une déficience en cobalamine.
- Le test de Schilling est le test de choix pour mettre en évidence l'absorption de la cobalamine. Il consiste à mesurer de la radioactivité dans l'urine de 24 heures après l'ingestion d'une dose de vitamine radiomarquée. Dans la présence d'une radioactivité urinaire faible, le test se répète après l'administration préalable d'une dose orale de facteur intrinsèque. La normalisation de l'excrétion de la radioactivité certifie la diminution de l'absorption de la vitamine B12 par déficit de facteur intrinsèque.
- La principale possibilité d'interprétation d'erreur dans le test de Schilling est liée à la collecte incomplète de l'urine. Une maladie rénale peut également interférer avec l'excrétion de la vitamine radioactive.
- Chez certains patients l'absorption de la cobalamine est normale, mais sa libération de la nourriture est déficitaire avec le développement de l'hypovitaminose. Chez ces patients, le test de Schilling est normal, mais l'anomalie peut être détectée par le changement du test avec l'introduction de la vitamine radioactive dans l'alimentation.

Diagnostic positif de l'anémie mégaloblastique

Il est mis sur:

- les caractéristiques générales de l'anémie mégaloblastique associée à des troubles neurologiques chez certains patients;
- l'examen de laboratoire qui révèle une carence en vitamine.

Le diagnostic spécifique de l'anémie pernicieuse consiste dans la démonstration de la malabsorption de la cobalamine corrigée après l'absorption du facteur intrinsèque.

Traitement, évolution, pronostic dans l'anémie mégaloblastique

Le traitement consiste dans l'administration parentérale de la cyanocobalamine (vitamine B12) ou de l'hydroxocobalamine dans des doses suffisantes pour refaire les dépôts tissulaires et assurer les besoins quotidiens.

La toxicité est absente, mais les doses qui dépassent 100 µg saturent les protéines transportatrices et sa grande majorité sera éliminée par l'urine.

Le schéma classique de traitement consiste dans l'administration de 100 µg de vitamine B12 i.m.:

- 1 fois par jour, 2 semaines
- 1 fois/ semaine jusqu'à la normalisation du hématoците
- 1 fois/ mois, toute au long de la vie.

Chez les patients présentant des lésions neurologiques, il est recommandé, après la restauration de l'hématoците, la poursuite avec de 100 µg toutes les 2 semaines pendant 6 mois.

La présence de l'infection peut interférer avec la réponse au traitement avec de la vitamine B12.

En présence d'une anémie sévère sur le plan clinique, les transfusions sont nécessaires.

L'initiation du traitement par B12 est souvent suivie par l'amélioration de l'état général subjectif des patients.

La transition de l'érythroïèse mégaloblastique à celle normoblastique survient même 12 heures après le début du traitement.

La réticulocytose se produit dans le troisième - cinquième jour du traitement et touche un maximum entre les jours 4 - 10. Le taux d'Hb doit être normalisé au cours des premiers 1-2 mois.

Le nombre de leucocytes et des thrombocytes se normalise rapidement, bien que l'hypersegmentation des neutrophiles persiste pendant 10-14 jours.

Les niveaux sériques de la bilirubine, la sideremia et le LDH se réduisent eux aussi comme réponse rapide au traitement.

L'hypokaliémie sévère peut être une complication du traitement par la cobalamine et dans la littérature on cite les cas de décès causés par cette

perturbation électrolytique. En tant que tel, il exige une surveillance attentive de potassium sérique et de la thérapie de substitution.

La thérapie avec de la cobalamine doit être administrée à tous les patients après avoir subi une intervention de gastrectomie totale. Les patients avec une gastrectomie partielle doivent être suivis grâce au risque de développement de la maladie. L'anémie secondaire au syndrome de l'anse borgne répond au traitement avec de la cobalamine, mais aussi à l'antibiothérapie orale, ainsi qu'à la correction chirurgicale du défaut anatomique.

Parce que 1% de la vitamine B12 est absorbée en l'absence du facteur intrinsèque, les patients ayant une anémie pernicieuse répondent aussi favorablement à la thérapie orale avec des doses de 100µg vitamine/jour (ils nécessitent un suivi attentif pour certifier la réponse thérapeutique)

Anémie mégaloblastique aigue

Elle constitue un syndrome caractérisé par l'apparition rapide d'une thrombocytopénie et/ou leucopénie dans les conditions de certaines modifications minimales au niveau de l'hémoglobine sérique. La moelle présente de la transformation mégaloblastique.

La cause la plus fréquente est représentée par l'anesthésie avec de l'oxyde nitreux qui, par la destruction de la méthyle-cobalamine induit le déficit vitaminique.

La moelle hématogène devient mégaloblastique dans 12-24 heures et les neutrophiles hypersegmentés apparaissent à la périphérie dans 5 jours.

Les effets de l'anesthésique disparaissent dans quelques jours. L'administration de l'acide folinique ou de la vitamine B12 accélèrent la guérison.

L'anémie mégaloblastique aigue peut survenir chez les patients critiques des unités de thérapies intensives, chez ceux dialysés ou chez ceux qui se trouvent exclusivement sur alimentation parentérales, à la suite des transfusions excessives ou chez ceux traités avec des antagonistes de l'acide folique.

Le diagnostic de certitude est représenté par la mise en évidence de la mégaloblastose médullaire. Le traitement comprend l'administration parentérale de l'acide folique (5 mg) et B12 (1 mg).

L'anémie mégaloblastique induite par médicament

La liste des médicaments connus pour provoquer une anémie mégaloblastique est indiquée dans le tableau ci-dessous:

Médicament	Discussion
Antagonistes de l'acide folique Méthotrexate Aminopterin Pyriméthamine Triméthoprime sulphasalazine Clorguanida Triamterina	Les plus forts inhibiteurs de la dihydrofolate réductase. Traitement: l'acide folinique. Action inhibitrice inférieure. Induire l'anémie chez les patients prédisposés (par ex., à ceux qui ont de faibles dépôts de folate). Traitement: arrêt de la médication ou de l'acide folinique
dérivés de purine 6-mercaptopurine 6-thioguanine azathioprine acyclovir	L'anémie mégaloblastique modérée précédant l'hypoplasie médullaire. Traitement: l'acide folinique Mégaloblastose à des doses élevées.
dérivés pyrimidiniques 5-fluorouracile 5-Fluorodeoxyuridina 6-azauridine Zidovudine (AZT)	Mégaloblastose modérée. Bloque la production de l'uridin-monomono-phosphate en inhibant de l'orotidyl décarboxylase. Il détermine occasionnellement de la mégaloblastose avec de l'acide orotique dans l'urine. L'anémie mégaloblastique sévère est le principal effet secondaire du traitement
Les inhibiteurs de la ribonucléotide réductase hydroxyurée Cytosinarabinoside	Mégaloblastose sévère 1-2 premiers jours après le début de la thérapie qui est rapidement réversible à l'arrêt. Détermine constamment de la mégaloblastose précoce.
Anticonvulsivantes diphénylhydantoïne (Phénytoïne) phénobarbital primidone	Mégaloblastose occasionnelle associée à des niveaux réduits de folate. Répondre favorablement à fortes doses (1-5 mg / jour) de folate. Mécanisme d'action spécifiée.

Le méthotrexate agit par l'inhibition dihydro-folate-réductase, l'enzyme responsable de la réduction de l'acide folique à sa forma active de tétrahydrofolate. Le traitement consiste dans l'administration de l'acide folinique, la forme déjà réduite du folate.

Le déficit congénital de facteur intrinsèque est une affection à transmission autosomale récessive, caractérisée par la diminution de la production de facteur intrinsèque par les cellules pariétales. La maladie débute chez les nouveau-nés (6-24 mois). Le traitement consiste dans l'administration parentérale de cobalamine.

Le déficit de transcobalamine II représente une affection à transmission autosomale récessive qui induit l'anémie mégalo-blastique précoce dans l'enfance. Le niveau sérique de la cobalamine est normal, mais il apparaît le déficit tissulaire sévère car la protéine porteuse médie le transport de la vitamine au niveau des tissus. Le traitement consiste dans des doses élevées de vitamine B12.

L'anémie pernicieuse juvénile est une condition extrêmement rare avec un début à l'adolescence. Le diagnostic et le traitement sont similaires à la forme adulte.

L'anémie mégalo-blastique a été décrite comme étant associée à des anémies congénitales diséritropoétiques, aux syndromes myélodysplasiques, érythro-leucémie et troubles innés du métabolisme de la cobalamine ou des folates.

Bibliographie:

1. Drew Provan, Charles R.J. Singer, Trevor Baglin, Inderjeet Dokal: Oxford Hematology, Oxford University Press, 2009.
2. Williams Hematology, Ed. The Mc Graw – Hill Companies USA, 2010.
3. Wintrobe's Clinical Hematology, Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2009, USA.
4. Victor Dumitrașcu: Medicină de laborator: Hematologie, Orizonturi Universitare Timișoara, 2002;
5. Ljubomir Petrov Hematologie clinică, 2009.

II.3. Anémies hémolytiques (AH)

Les anémies hémolytiques constituent un groupe d'affections congénitales ou acquises dont la caractéristique commune est la diminution de la durée de vie des hématies. Il faut mentionner dès le début que pas tous les états hémolytiques sont accompagnés d'une anémie (\bar{Hb} et Ht).

Quand il ya une diminution modérée de la durée de vie des hématies (par ex. 30 jours au lieu de 120 jours), la moelle osseuse (MO) est capable d'augmenter 6-8 fois la production d'érythrocytes par la stimulation des précurseurs par l'érythropoïétine. Dans ces cas, l'hémolyse est considérée comme compensée.

Dans la majorité des AH, les cellules du système monocyte-macrophage du foie, de la rate, de la moelle osseuse, éliminent les hématies anormales de la circulation, par phagocytose, en réalisant le tableau clinique d'hémolyse extravasculaire.

Dans un nombre plus petit de cas, le processus d'hémolyse se produit intravasculaire, lorsque les hématies sont lysées et libèrent de l'Hb.

Dans les états hémolytiques chroniques il ya une consommation permanente d'acide folique et de la vitamine B12 (biocatalyseurs naturels du tissu hématopoïétique) - appauvrissement conduisant à une réduction du nombre des érythroblastes de la moelle – *érythro-blastopénie* transitoire.

Les érythrocytes, dans les cas pathologiques, souffrent d'une destruction prématurée par deux mécanismes différents. Premièrement, les érythrocytes peuvent être hémolysés déversant leur contenu directement dans le plasma (de lyse intravasculaire), et deuxièmement ils peuvent être pris en excès et phagocytés (système mononucléaire des macrophages) dans la rate et dans le foie, où sont détruits et digérés (lyse extravasculaire).

Dans le cas de l'hémolyse intravasculaire, ce qui est plus rare, les facteurs étiologiques peuvent être des traumatismes mécaniques qui agissent sur les érythrocytes, la fixation et l'activation du complément au niveau de la membrane érythrocytaire ou l'action de certaines toxines exogènes.

La lyse extravasculaire se produit dans deux cas: principalement dans le cas où les globules rouges sont recouvertes d'anticorps dont les monocytes de la région Fc ont des récepteurs phagocytaires et, d'autre part, lorsque la membrane cellulaire a des caractéristiques physiques qui limitent la capacité de déformation des érythrocytes, ce qui modifie leur capacité à passer à travers le système filtrant de la rate. La forme discoïde des érythrocytes favorisent leur déformabilité, existant un excès de 60-70% de surface face au minimum nécessaire pour couvrir le contenu cellulaire.

La déformabilité est influencé par trois variables:

- (1) l'élasticité de la membrane des érythrocytes,
- (2) le rapport entre la superficie et le volume des érythrocytes et
- (3) la concentration de l'hémoglobine intra-hétérocytaire ou l'agrégation de l'hémoglobine en polymères ou l'agglutination.

Le tableau ci-dessous montre la classification des anémies hémolytiques, indiquant le type extra corpusculaire ou intra corpusculaire de l'anémie, ainsi que le caractère étiologique idiopathique ou héréditaire. Il est à noter que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est la seule maladie acquise, associée à un défaut intra corpusculaire.

Tableau 6: Anémies hémolytiques - classification basée sur le mécanisme d'hémolyse

Extra-corporelle	a. splénomégalie b. anticorps: l'anémie immuno-hémolytique c. traumatisme mécanique: anémie hémolytique micro-angiopathique d. effet toxique direct: le paludisme	Acquis
Intra-corporelle	<p>1. anomalies de membrane</p> <p>a. Spurr cell anémia b. hémoglobinurie paroxystique nocturne c. sphérocytose héréditaire (rarement elliptocytose, stomatocytose)</p> <p>2. anomalies intra-érythrocytaires</p> <p>a. défauts enzymatiques b. défauts dans le shunt des hexoses monophosphate c. hémoglobinopathies d. thalassémie</p>	Héréditaire

Comme signes et symptômes cliniques, les patients peuvent être pâles lorsque l'hémolyse dépasse la capacité de régénération de la moelle, après qu'ils deviennent ictériques, avec une augmentation de la bilirubine non conjuguée.

Dans les formes aiguës, les patients présentent du malaise, de la fièvre, de l'arthralgie, des douleurs abdominales et, dans les formes chroniques et congénitales, des symptômes liés au retard de développement et de la stature, du poids et de l'état psychique.

Comme un signe clinique commun, la splénomégalie est constante dans la majorité des anémies hémolytiques chroniques, à la fois congénitales et acquises.

Evaluation paraclinique de l'hémolyse

La détermination des réticulocytes est le signe le plus important dans l'évaluation initiale de l'hémolyse, indiquant une régénération médullaire augmentée. La moelle osseuse montre une hyperplasie érythroïde, mais elle nous ne donne pas d'autres indications dans l'évaluation du patient ayant une anémie hémolytique que dans le cas où on soupçonne l'association avec des lymphomes malins.

Un autre test, à savoir, la détermination de la bilirubine, est très important pour le diagnostic de l'anémie hémolytique. La bilirubine est un anneau de tétra-pyrrole formé à la suite du métabolisme oxydatif de l'hème. La bilirubine indirecte, non conjuguée circule entre le système mononucléaire macrophagique et le foie, où elle est conjuguée, étant augmentée dans les maladies hématologique. La bilirubine conjuguée est normale, sauf les cas associés aux maladies du foie ou au dysfonctionnement de la bile. La bilirubine directe est également augmentée chez les patients atteints de l'érythropoïèse inefficace où il ya une augmentation accélérée de la destruction des précurseurs érythrocytaires au niveau de la moelle osseuse. Vu que la bilirubine indirecte est liée à l'albumine, par opposition à la bilirubine directe, elle n'est pas filtrée à travers les glomérules rénaux dans l'urine.

Un autre paramètre important est l'haptoglobine, une α -globuline (une protéine de phase aiguë) qui est présente dans une concentration d'environ 1 g / l dans le plasma et le sérum et porte l'hémoglobine vers le système mononucléaire des macrophages. Le complexe hémoglobine-haptoglobine est rapidement capturé par le système mononucléaire des macrophages, tandis que l'haptoglobine a une demi-vie plus longue ($t_{1/2}$ de 4 jours). La concentration d'haptoglobine est beaucoup plus faible dans des états avec de l'hémoglobine plasmatique, spécialement dans les hémolyses intravasculaires.

La synthèse de l'haptoglobine est réduite chez les patients avec des maladies hépatocellulaires et augmente dans les états inflammatoires.

L'hémopexine est une glycoprotéine sérique de masse relative 60 kDa environ, migrant dans la zone des β globulines. De toutes les protéines plasmatiques, c'est l'hémopexine qui a la plus forte affinité pour l'hème (protoporphyrine +atome ferreux Fe^{2+}) ou l'hématine (forme oxydée de l'hème à Fe^{3+}). Elle intervient en seconde intention dans la clairance de l'hème, après intervention de l'haptoglobine, puis est rapidement absorbé par le tissu. Cela diminue chez les patients avec d'hémolyse modérée et sévère.

Un dernier obstacle à la filtration rénale libre de l'hémaglobuline est l'activation de liaison plasmatique des albumines, résultant ainsi de la **methéalbumine - complexe** augmenté uniquement dans les hémolyses sévères intravasculaires.

Si cette barrière est dépassée, l'hémoglobine filtre par les glomérules rénaux et une partie d'elle est réabsorbée au niveau des tubules, résultant de **l'hémosidérose rénale**. La présence de l'hémosidérine détectée dans l'urine par le sédiment urinaire colorés avec du bleu de Prusse indique une grande quantité d'hémoglobine libre circulante qui a été filtrée par les reins.

Lorsque la capacité d'absorption tubulaire du rein est dépassée, **l'hémoglobinurie** apparaît.

La méthode la plus précise pour déterminer **le type de vie érythrocytaire** se fait par marquage des hématies retransfusées avec l'isotope Cr⁵¹ et le suivi de leur destruction par la mesure en série de la radio captivité du sang et de celle correspondante à la rate et au foie. Une grande destruction de la rate correspond à une augmentation de la radioactivité zonale et donne parfois une indication sur l'utilité de la splénectomie.

L'utilité de ces résultats de laboratoire est expliquée dans le tableau.

Evaluation de laboratoire de l'hémolyse

		Hémolyse modérée (DMV 20-40 jours)	
hématologique	Frottis périphérique Le comptage des réticulocytes Examen de la moelle osseuse	Polychromatophyles ↑ Hyperplasie érythroblastique	Polychromatophyles ↑↑ Hyperplasie érythroblastique
Plasma sérum	ou Bilirubine Haptoglobine Hémopexine Hémoglobine plasmatique LDH Methemalbumine	↑non conjugué ↓, absent normal, ↓ ↑ ↑ (variable) 0	↑non conjugué absent ↓, absent ↑↑ ↑↑ (variable) + (hémolyse intravasculaire)
Urine	Bilirubine Urobilogène Hémosidérine Hémoglobine	0 Variable 0, + 0	0 Variable + + (hémolyse Intravasculaire)

La morphologie des érythrocytes est un élément important dans le diagnostic des anémies hémolytiques. La plupart d'entre elles sont associées à des changements de l'aspect sur les frottis.

La sphérocytose est la plus commune anomalie morphologique des anémies hémolytiques, les sphérocytes étant des hématies à forme sphérique, rigide et réduite. On les rencontre dans la sphérocytose héréditaire et chez les

malades ayant de l'anémie hémolytique aux anticorps à chaud, dans les deux situations il y a une destruction splénique accrue.

Les hématies fragmentaires sont rencontrées dans les hémolyses traumatiques de prothèses valvulaires, des états micro-angiopathique (purpura thrombopénique, syndrome hémolytique et urémique, et dans la coagulation intravasculaire disséminée).

Les érythrocytes cibles sont présents dans les hémolyses qui apparaissent chez les malades ayant de l'hémoglobinoase C et dans les hémolyses associées aux hépatopathies, sicklémiés, ainsi que dans les syndromes thalassémiques, étant un élément important de diagnostic.

Les hématies en faucille ou en croissant ont été décrites pour la première fois chez les patients atteints d'anémie falciforme, mais elles peuvent aussi être trouvées dans des états doubles hétérozygotes (hémoglobinoase, sicklémie- β thalassémie).

Les acanthocytes sont des hématies pourvues de projections membranaire de longueur et de largeur irrégulières et distribuées de façon très irrégulière à la surface de l'hématie qui coexistent avec les érythrocytes à un aspect normal, étant présentes dans l'abêtalipoprotéinémie (ABL), anorexie nerveuse, aussi comme signe pathognomonique pour l'anémie congénitale appelée "spur cell anemia".

Anémies hémolytiques auto-immunes (AHA)

Définition

L'anémie hémolytique auto-immune (AHA) est une pathologie auto-immune acquise au cours de laquelle divers types d'auto-anticorps anti-érythrocytaires raccourcissent la durée de vie des hématies et provoquent une anémie hémolytique. Elles sont des affections dont l'incidence croît avec l'âge (tout comme les tumeurs malignes lymphoprolifératives).

Classification

A. Selon le type d'anticorps impliqués:

1. AHA aux auto-anticorps dits « chauds » (actifs à des températures de 37 à 40 °C) – sont en cause dans la plupart des cas- l'hémolyse maximale se produit à la température,
2. AHA aux auto-anticorps « froids » (actifs à des températures inférieures à 37 °C) (à 40 C, in vitro)
3. AHA mixtes – aux anticorps froids et chauds (rares)

B. Selon les conditions de l'apparition

1. AHA primaire (idiopathique) - la plupart
2. L'AHA secondaire associé à:
 - a) troubles lymphoprolifératifs (leucémie lymphoïde chronique, le lymphome non hodgkinien)
 - b) collagénose, en particulier le lupus érythémateux disséminé (LES)
 - c) certaines infections
 - d) les tumeurs non lymphoïdes (par exemple celle de l'ovaire)
 - e) les maladies inflammatoires chroniques (ex.: la rectocolite ulcéreuse hémorragique)
 - f) Après certains médicaments (par exemple, l'alpha-méthyl dopa) – l'hémolyse cesse spontanément après l'arrêt du traitement.

Etiopathogénie

Dans les AHA primaires, les auto-anticorps sont dirigés contre un seul antigène de la membrane érythrocytaire.

Dans les AHA secondaires, les auto-anticorps sont dus à un défaut généralisé d'immunorégulation.

Les auto-anticorps érythrocytaires présentent plusieurs caractéristiques distinctives:

- les érythrocytes dépourvus de l'antigène contre lequel les auto-anticorps sont dirigés ont une durée de vie normale,
- auto-anticorps traversent le placenta, provoquant une anémie hémolytique chez le fœtus
- érythrocytes revêtus d'anticorps sont capturés principalement par les macrophages SRE spléniques, où ils sont digérés, soit totalement, soit partiellement par l'émission d'un sphérocyte en circulation.
- les macrophages possèdent des récepteurs pour: le fragment Fc des IgG et des fragments de C3 et C4b du complément, fragments qui, lorsqu'ils sont présents sur la surface des érythrocytes, agissent comme l'opsonine, en activant la phagocytose.

La présence de grandes quantités d'IgG ou C3b sur la surface des érythrocytes amplifie la capture et la phagocytose des érythrocytes au niveau des macrophages SRE spléniques.

Le diagnostic de toutes les AHA se fait à l'aide du test antiglobulinique Coombs, basé sur la propriété des anticorps préparés sur l'animal (lapin) et orientés contre certaines protéines sériques humaines (IgG et C3), habilités d'agglutiner les érythrocytes humaines qui présentent les protéines respectives sur leur surface. Il y a 2 variantes techniques du test Coombs :

- directement, qui évalue les anticorps anti-érythrocytaires fixés à la surface des érythrocytes
- indirectement, qui évalue les anticorps anti-érythrocytaires libres dans le sang.

AHA aux anticorps chauds

Dans 2/3 des cas AHA aux anticorps chauds est idiopathique, et dans environ 1/3 des cas sont secondaires à la leucémie lymphoïde chronique, lymphomes non-Hodgkiniens et LES.

Chez la plupart des patients, la nature de l'antigène érythrocytaire est inconnue, mais dans un faible pourcentage de cas on peut identifier un antigène du système Rh.

Elles apparaissent à tout âge, mais surtout chez les adultes (plus fréquent chez les femmes).

Tableau clinique

Il est très variable, il apparait: l'anémie et l'ictère au début soudain (précipités des infections intercurrentes, la grossesse, le stress), ou progressive avec la croissance lente dans environ 50% des cas (la splénomégalie rapidement installée indique souvent un trouble myéloprolifératif).

Examen de laboratoire

Le sang périphérique

- l'anémie hémolytique modérée ou sévère, caractérisée par la présence de sphérocytes sur le frottis, des fragments d'érythrocytes et des globules rouges nucléés (dans les formes sévères)
- réticulocytose (qui détermine de la polychromatophyllie)
- nombre de leucocytes et des plaquettes normales, occasionnellement de la neutropénie et de la thrombocytopénie (dans le syndrome d'Evans)
- hyperbilirubinémie non conjuguée à une augmentation de l'urobilinogène urinaire
- la diminution de l'haptoglobine et l'augmentation de la LDH
- les anticorps qui réagissent à la température du corps sont de classe IgG (rarement IgA) fixés sur la surface des érythrocytes, le test de Coombs direct est fortement positive. Ces anticorps hémolysent tant les érythrocytes propres que ceux transfusés.

Diagnostic différentiel

Il est fait avec:

- la sphérocytose héréditaire, le syndrome Zieve (hémolyse associée à une maladie du foie et de l'hyperlipidémie), les septicémies avec des anaérobies du genre Clostridium, la hémoglobinurie paroxystique nocturne, l'anémie hémolytique micro-angiopathique (le test de Coombs a été négatif dans ces cas).

Traitement

La corticothérapie: Prednisolone 1 mg / kg / jour, la prednisone, 60-100 mg / dans les anémies progressives installées ou méthylprednisolone 300 mg / jour IV dans les hémolyses aiguës jusqu'à la normalisation de l'Hb, après quoi les doses sont progressivement diminuées.

La splénectomie est indiquée dans les cas qui ne répondent pas au corticostéroïde (environ 1/3) ou nécessitant des doses élevées de Prednisone; est grevée par le risque des rechutes (nécessitant de nouveau une corticothérapie) et les infections (pneumococque, en particulier) sévères.

Dans le cas de l'échec en post-splénectomie, il peut être utilisé:

- un traitement immunosuppresseur par azathioprine (Imuran) ou de cyclophosphamide
- des doses élevées d'immunoglobulines administrées i.v. à court terme
- les anticorps monoclonaux du type de Rituximab (anti-CD 20), un agent extrêmement utile dans les troubles auto-immunes réfractaires.
- de la thymectomie chez les enfants, tous avec des résultats controversés.

Evolution et pronostique

Les AHA primaires présentent une évolution chronique, avec des rémissions et rechutes alternatives.

Le pronostic est imprévisible, étant grevé par le risque d'accident thrombotique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ou associée à une hémolyse sévère ou à des complications de la corticothérapie / splénectomie (la réduction de la capacité de défense anti-infectieuse).

Dans les AHA secondaires, le pronostic est en corrélation avec la gravité de la maladie sous-jacente.

AHA aux anticorps froids

L'hémolyse est induite par deux types d'auto-anticorps qui se fixent à des globules rouges à une température inférieure à 37 ° C:

- agglutinines froides
- anticorps Donath-Landsteiner.

Dans les deux cas, le rôle majeur dans l'hémolyse revient au système du complément.

AHA médiées par les agglutinines froides

Les agglutinines froides sont des anticorps de la classe IgM qui induisent l'agglutination érythrocytaire à des températures entre 0-50 C; la fixation du complément se passe à des températures plus élevées.

- AHA froid primaire / chronique - la maladie des agglutinines froides (MAF)
- AHA secondaire / aigue - induite par les infections à mycoplasmes ou la mononucléose infectieuse ou dans les maladies lymphoprolifératives

AHA froid primaire se produit après l'âge de 50 ans, présente de l'IgM monoclonal, inclus dans les gammopathies monoclonales.

Etiopathogénie

Les agglutinines froides sont dirigés contre des antigènes membrane I / i de la membrane érythrocytaire (I est exprimé principalement par les érythrocytes adultes et i par les érythrocytes fœtaux).

L'hémolyse est dépendante de la capacité des anticorps à fixer le complément, l'agglutination n'étant pas requise pour ce processus. La lésion des érythrocytes se fera par:

- cytolysse directe des érythrocytes médiée par l'activation intravasculaire du complément;
- phagocytose au niveau SRE hépatiques et spléniques des fragments de C3b et C4b fixés sur la surface des érythrocytes ayant action d'opsonine;
- Les anticorps deviennent des agglutinines (induisant une agglutination érythrocytaire) seulement à des températures basses, en raison d'un changement de leur conformation et de leur valence secondaire au processus de refroidissement. Agglutinines froides sont fixées sur la surface des érythrocytes au niveau des vaisseaux superficiels, en interférant avec la circulation sanguine des extrémités et provoquant de l'acrocyanose clinique.

Le tableau clinique

L'hémolyse chronique, avec des exacerbations causées par l'exposition au froid.

Des phénomènes de type Raynaud peuvent être présents ou de l'acrocyanose (des téguments froids, bleu-violet, avec des paresthésies au niveau des mains et des pieds, du nez et du lobe de l'oreille). L'acrocyanose est due à l'agglutination des hématies dans les vaisseaux de la peau. Rarement se produisent des ulcères ou de la nécrose des extrémités.

Splénomégalie dans les formes idiopathiques

L'hémolyse due à l'infection par des mycoplasmes se produit pendant la rémission de la maladie et est autolimitée (d'une durée de 1 à 3 semaines).

Examen de laboratoire

Le sang périphérique

- anémie hémolytique modérée, polychromatophilie et sphérocytose sur le frottis
- le test de Coombs direct montre la présence de la fraction C3 sur la surface des hématies
- le titre sérique des agglutinines froides (IgM) est très élevé, 1: 100 000 (VN = 01:32)
- les anticorps présentent spécificité anti-I dans les affections idiopathiques, les pneumonies avec *Mycoplasma pneumoniae*; les anticorps anti-i apparaissent dans la mononucléose infectieuse et des lymphomes. Rarement, survient anticorps dirigés contre les antigènes Pr, M ou P.

Diagnostic différentiel

La symptomatologie vaso-occlusive périphérique doit être différenciée par le phénomène de Raynaud et la cryoglobulinémie.

Les épisodes d'hémolyse doivent être différenciés de celles de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, hémoglobinurie paroxystique froide et hémoglobinurie de marche.

Il ya aussi des anémies immunohémolytiques mixtes, avec le test Coombs positif pour IgG et C3 associé à l'augmentation du titre des agglutinines froides.

Traitement, évolution, pronostique

- Maintenir le patient dans un environnement chauffé est la seule attitude thérapeutique dans les formes légères de la maladie,
- le chlorambucil et le cyclophosphamide sont indiqués dans le cas des hémolyses sévères; également de l'interféron – alpha,
- la splénectomie et la corticothérapie ne sont pas révélées efficaces dans l'amélioration de la maladie.

II.4. L'anémie aplastique

Définition

L'anémie aplastique est une forme très rare d'anémie, due à l'absence de reconstitution des hématies (globules rouges) à l'intérieur de la moelle des os, généralement associée à une insuffisance de régénérescence qui affecte une ou toutes les lignes hématopoïétiques.

Classification

Il faut distinguer:

L'anémie aplastique peut être congénitale ou acquise.

L'anémie congénitale est une maladie rare, mais le diagnostic précoce est important pour le management de la maladie car les affections qui entrent dans ces catégories sont associées avec la sensibilité accrue aux radiations et à la chimiothérapie. Aussi, une fois le diagnostic mis, toute la famille doit être testée pour l'identification du risque de la maladie parce que les manifestations de celle-ci varient.

1. Anémie de Fanconi - syndrome de "fragilité" chromosomique congénitale au tableau clinique variable comprenant des anomalies congénitales physiques, pancytopénie progressive et la susceptibilité au cancer.
2. Dyskératose congénitale - maladie X récessive, autosomale dominante montrant la triade suivante: pigmentation réticulaire des téguments, la dystrophie des ongles et du leukoplakie à laquelle s'ajoute l'insuffisance médullaire.
3. Syndrome Shwachman-Diamond caractérisé par l'association de l'insuffisance pancréatique exocrine et de l'insuffisance médullaire.
4. Thrombocytémie a- méga- caryocytaire congénitale.

L'anémie aplastique acquise est une maladie commune entre 15-25 ans, avec un pic d'incidence après 60 ans. Se produit après une exposition à:

- Substances toxiques:

benzène

rayonnement ionique

drogues:

- Des analgésiques non stéroïdiens - phénylbutazone, indométacine, ibuprofène, sulindac, le piroxicam, diclofénac;
- Anticonvulsives - carbamazépine, hydantoïne, phenacemide;
- Antibiotiques - les sulfamides, le chloramphénicol;

- Antiprotozoaires - quinacrine, chloroquine,
- Antithyroïdienne s- methinazol, propylthiouracil;
- Les sels d'or;
- Cytostatiques:
 - Les patients recevant une chimiothérapie à haute dose - agents alkylants, antimétabolites, antimitotiques
 - Les patients présentant un déficit de thio-purin-méthyl-transférase exposés à des doses même faibles de 6thioguanine, azatiopurine, 6mercaptopurine (utilisées dans les maladies inflammatoires de l'intestin ou le lupus érythémateux disséminé) peuvent développer de l'anémie aplasique

- Virus:

- Virus Epstein-Barr
- Parvovirus B19
- HIV
- Herpes virus

- Grossesse – spécialement chez les patientes avec un historique d'anémie aplastique en rémission.

Classification de l'anémie aplasique selon la gravité de la pancytopénie:

anémie aplasique sévère:

- cellularité de la moelle osseuse <25%
- sang périphérique - deux des trois critères suivants:
 - nombre de neutrophiles <500 / mm³
 - plaquettes <20 000 / mm³
 - réticulocytes <1% (réticulocytes corrigés)

anémie aplasique très sévère:

- identique, seuls les neutrophiles <200 / mm³

anémie aplasique modérée

- cellularité de la moelle osseuse <25%
- pancytopénie périphérique, mais qui ne répond pas aux critères de l'anémie aplasique sévère

Tableau clinique

- l'apparition de la maladie peut être brusque (quelques jours) ou insidieux (de quelques semaines à plusieurs mois)
- le tableau clinique est directement proportionnel à la gravité de la pancytopénie

- signes et symptômes courants:
 - à l'anémie
 - à la thrombocytopénie - (manifestations hémorragiques - pétéchies, ecchymoses, épistaxis, saignement)
 - à la neutropénie - la fièvre, des ulcères buccaux
- Antécédents familiaux - importantes
- l'exposition à des substances nocives.

Données de laboratoire

- pancytopénie périphérique
- réticulocytopénie
- aspirant médullaire et / ou une biopsie de la moelle osseuse – hypocellularité médullaire
- cytomètre de flux sanguin périphérique - exclusion de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)
- caryotype de la moelle osseuse - exclusion du syndrome myélodysplasique (MDS)
- chez les patients de moins de 40 ans – il faut exclure l'anémie de Fanconi

Traitement

Traitement de soutien:

- transfusions chez les patients présentant une anémie et / ou une thrombopénie symptomatique, selon le cas, les malades recevront des globules rouges, des plaquettes, en respectant les conditions suivantes:
 - pour prévenir la maladie GVHD associées aux transfusions, ces produits doivent être irradiés
 - pour les candidats à la transplantation de moelle osseuse:
 - ✓ Il faut utiliser des produits avec CMV (cytomégalovirus) négative
 - ✓ pour la prévention de l'alloimmunisation, les membres de la famille ne doivent pas donner de leur sang pour la transfusion
- antibiotico-thérapie
 - la combinaison d'antibiotiques: quinolone avec de l'antifongique triazole
 - la neutropénie fébrile doit être traitée rapidement
 - la prophylaxie pour pneumocystis carini, réalisé à tous les patients après un traitement immunosuppresseur, BMT, la thérapie avec de cyclophosphamide à haute dose

- les facteurs de croissance (érythropoïétine, le facteur de croissance des granulocytes, la thrombopoïétine):

- ne sont pas responsables de l'insuffisance / aplasie de la moelle, étant soulevé
- sont utilisés comme thérapie immunosuppressive.

Traitement définitif

Anémie aplastique modérée

- Les patients peuvent rester stables quelques années ou les symptômes peuvent s'améliorer spontanément ou par contre, aggraver
- Selon la pancytopenie périphérique:
 - Les patients asymptomatiques – ne nécessitent pas de thérapie
 - Les autres patients – thérapie avec des immunosuppresseurs avec de l'immunoglobuline antithymocytaire et de la cyclosporine ou de daclizumab (anticorps monoclonal de récepteur IL2)

Anémie sévère aplasique:

- la transplantation de moelle osseuse allogénique, immunoglobuline antithymocytaire et cyclosporine ou cyclosporine
- traitement immunosuppresseur - immunoglobuline antithymocytaire ou de la cyclosporine cyclophosphamide dans de hautes doses.

Bibliographie:

1. John P. Greer, John Foerster, George M. Rodgers, Frixos Paraskevas, Bertil Glader, Daniel A. Arber, Robert T. Means, Jr.: Wintrobe's Clinical Hematology - Twelfth Edition: Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pag.1173-1212
2. Victor Dumitrașcu: Medicină de laborator: Hematologie, Orizonturi Universitare Timișoara, 2002; pag.9-22;35-43;45-46;88-90.
3. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ: How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. Mayo Clin Proc 2005;80(7):923–936.
4. Drew Provan, Charles R. J. Singer, Trevor Baglin, John Lilleyman: Oxford Handbook of Clinical Haematology - Second edition, Oxford University Press, Oxford, 2004, pag.122-123;126-127.

Chapitre III

III.1. Syndromes hémorragique par des anomalies thrombocytaires acquises. Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)

Les diathèses hémorragiques acquises, par des causes thrombocytaires, sont déterminées par:

- le déficit numérique thrombocytaire; la thrombocytopénie, due au déficit de production médullaire;
- le déficit fonctionnel thrombocytaires; les thrombocytopathies, grâce à de nombreuses causes en rapport avec l'étape fonctionnelle;
- l'association des deux mécanismes.

L'affection hémorragique par anomalie thrombocytaire la plus souvent rencontrée est Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI).

Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)

Ceci se définit comme un état pathologique secondaire à une hyper-destruction thrombocytaire périphérique, réalisée par mécanisme immunologique, ce qui dépasse la capacité de thrombocytopoïèse compensatoire normale à côté de l'altération de la production des mégacaryotes.

Dans le PTI se passe une détérioration des mécanismes immuno-régulateurs, déclenchée ou pas par des facteurs infectieux qui déterminent la diminution de l'effet suppresseur des lymphocytes T. Le déficit fonctionnel des lymphocytes T n'est pas déterminé par l'existence d'un facteur sérique suppresseur, d'une anomalie de production d'IL2 ou de la modification du récepteur IL2, mais par la croissance du nombre des cellules CD4 auto-réactive, impliquée dans la synthèse des auto-anticorps anti-antigènes spécifiques thrombocytaire.

Il semble qu'il y ait un fond génétique prédisposé, terrain caractérisé par l'association fréquente d'autres affections au mécanisme apparenté: la maladie de Graves, glomérulonéphrites, etc.

La viabilité thrombocytaire est gravement compromise (la durée de vie abaisse de 8 - 10 jours à < 3 jours), les thrombocytes étant phagocytés prédominamment par les macrophages spléniques.

La rate a un rôle important dans cette affection, étant le siège de synthèse des anticorps et organe principal de destruction des thrombocytes lésés, même si dans environ 30% des cas peuvent intervenir d'autres organes, surtout le foie.

Dans le cadre d'auto-agression se trouve le PTI, associé à une anémie hémolytique auto-immune (le syndrome d'Evans); les cas de PTI qui précèdent ou succèdent une maladie de collagène (LES), le cancer ou un syndrome limfo – ou myéloprolifératif.

**Tableau 7. Purpura Thrombopénique Auto-immune
(classification étiologique)**

<ul style="list-style-type: none"> - Idiopathique (primaire) - Secondaire: <ul style="list-style-type: none"> * Post infectieuse (VIH) * Maladies du collagène (LES) * Syndrome lymphoprolifératif (la maladie de Hodgkin, le syndrome lymphoprolifératif auto-immune) * Médicaments (sedormid, digoxine, quinidine, sulfamides, chlorothiazide, l'isoniazide, la pénicilline, la phénylbutazone, l'héparine) * grossesse * Immunodéficience (hypogammaglobulinémie, CVID)

Le tableau clinique est dominé par le syndrome hémorragique, indiqué par **le purpura cutanéomuqueuse** (Tableau 8).

Tableau 8. Les manifestations cliniques du PTI

Purpura cutané	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies cutanées de type pétéchiale et / ou ecchymotique - au siège généralisé - apparition spontanée / déclenchée par un traumatisme minime - caractère persistante et récurrente - les pétéchies en forme de points, rouge pourpres - la distribution sur toute la surface cutanée (sur les lieux avec de la stase, rarement sur la face), la muqueuse sus-conjonctive et buccale, les ecchymoses prédominent sur les sites de saillie osseuse (jambes, les côtes, omoplates, épaules)
Hémorragies au niveau des muqueuses	Épistaxis, gingivorragie, saignement utérin, des bulles hémorragiques endo- buccales, ils caractérisent purpura humide ("wet purpura")
Hémorragies à des sections ou lésions vasculaires (interventions chirurgicales et stomatologiques, traumatismes)	Avec l'apparition immédiate et le développement durable
Hémorragies viscérales (purpura hémorragique)	Peu fréquents (25-30%); siège digestif, urinaire ou rétinienne cerebro- méningée (moins de 1%)

Hématomes profonds intra-tissulaires et endo-cavitaires	Extrêmement rare
Splénomégalie	Dans 10 % des cas, mineure
Adénomégalie	Exceptionnelle

Les éléments cliniques de gravité sont: l'association avec le début ou au cours de l'évolution d'un purpura diffus qui intéresse la paroi abdominale, des bulles hémorragiques de la muqueuse buccale, une hématurie et une hémorragie rétinienne; ce qui peut annoncer l'imminence de l'accident hémorragique majeur, l'hémorragie cerebro-meningée.

D'autres facteurs dont l'importance prédictive est défavorable:

- l'âge de la puberté;
- l'endommagement vasculaire associé;
- l'infection bactérienne ou virale concomitante;
- la consommation d'aspirine comme traitement symptomatique de l'infection;
- l'association à d'autres anomalies de l'hémostase: la présence d'anti-coagulante circulante, la coexistence d'une insuffisance hépatocellulaire responsable de la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation dans le plasma ou d'une coagulopathie de consommation.

Le tableau biologique met en évidence une thrombocytopénie <100.000 /mmc, souvent sous <20000 /mmc. En reste, l'hémogramme est normal, occasionnellement, on peut constater: leucocytose neutrophile, éosinophilie et l'anémie.

Le médullogramme montre une mégacaryopoïésis exagérée avec un mégacariogramme de décalage vers la gauche; les mégacarioblastes et les promégacariocytes- représentent 50 à 75% de la série des mégacaryocytes (N = 15-25%) et les mégacaryocytes formeuses de thrombocytes diminuent sous 10 à 15% (N = 35 à 45%).

L'expression du déficit de thrombocytes se concrétisent dans :

- positivité du test de garrot;
- prolongation de saignements
- l'activité de la prothrombinase diminuée
- délai dans la rétraction de caillot;
- la diminution de l'amplitude maximale du thromboélastogramme avec parallélisme de ses bras, à la suite de la non rétraction du caillot, un léger allongement de la constante "r" (constante de céphaline) et "k" net constant (constante de thrombine);
- la thrombopoïétine n'est pas augmentée de façon significative.

La détection d'auto-anticorps plaquettaire démontre la nature de la maladie auto-immune.

De point de vue évolutif, PTI souligne:

- forme aiguë, caractérisée par un retour du nombre de plaquettes à environ 100000-150000 / mmc dans les 6 mois à compter de l'apparition;
- forme chronique, caractérisée par le maintien d'un nombre petit de thrombocytes et après cette période de temps et
- forme récurrente, caractérisée par la normalisation transitoire des thrombocytes dans 6 mois, mais avec la récurrence de la thrombocytopénie; la forme chronique et celle récurrente peuvent être homologuées avec du PTI.

Purpura thrombocytopenique de l'enfant a certaines particularités d'évolution et de pronostic, ce qui le distingue de la forme de l'adulte; c'est une affection bénigne aiguë avec une tendance à l'autolimitation dans 85% des cas. La majorité des cas s'encadrent au sein de la forme aiguë de la maladie et seulement 10-15% des cas correspondent à une forme chronique ou récurrente.

Au point de vue pathogénique, le PTI on observe:

- le purpura thrombopénique auto-immun, la forme clinique de maladie présentée; il peut se manifester comme une maladie indépendante ou un aspect d'une agression plus complexe (le syndrome d'Evans); de même il peut être primaire (idiopathique) ou secondaire;
- le purpura thrombopénique allo-immun aux antigènes thrombocytaires ou aux antigènes HLA, comme dans d'autres structure, peut se produire à la suite d'une transfusion ou pendant la grossesse.

En ce qui concerne la sévérité, les thrombocytes se différencient en:

- formes légères asymptomatiques, au nombre de thrombocytes plus grand de 60.000/mmc;
- formes moyennes, au nombre plaquettaire entre 20.000 et 60.000 / MMC et
- formes sévères avec un nombre de plaquettes inférieur à 20 000 / MMC.

Tableau 9. Particularités du PTI aigu et chronique

PARTICULARITÉS	PTI aigu	PTI chronique
Age	2-6 ans	10-16 ans chez l'enfant 20-40 ans chez l'adulte
Distribution sur les sexes	rapport F/G= 1	rapport F/G=3
Incidence saisonnière	accrue le printemps	sans
Précession infectieuse	80%	Inattendue
Début	aigu	Insidieux
bulles hémorragiques buccales	Présentes dans des formes sévères	Absentes
nombre de thrombocytes	Inférieur à 20000/mmc	40000-80000/mmc
éosinophilie	commune	rare
lymphocytose	commune	rare
niveau d'Ig A	normal	diminué
durée	commune 2-6 semaines	des mois, des ans
pronostic	rémission spontanée dans les 80-85 des cas	Evolution chronique

Le traitement vise la prévention et la lutte contre les manifestations hémorragiques sévères. L'intervention thérapeutique doit être individualisée - lysées, et l'utilisation de mesures thérapeutiques (générales, symptomatiques, corticothérapie, splénectomie, immunosuppresseurs) tiendra compte de la forme clinique de la maladie. Les chances de rémission spontanée de la maladie sont faibles chez l'adulte. Le traitement affecte dans une mesure limitée la durée de l'évolution ou la capacité de limitation de l'auto agression, mais elle peut favoriser la croissance plaquettaire plus rapide.

Les mesures générales sont représentées par:

- le repos au lit durant la période des hémorragies sévères et la reprise progressive de l'activité lorsque la numération plaquettaire est supérieure à 20.000 /mmc; dans les thrombocytopenies modérées (50.000 /mmc) il est conseillé à mener une vie calme.
- l'opportunité de l'hospitalisation est dictée par la qualité des soins et de l'observation; les soins à domicile se rendent possible dans les formes moyennes et légères de la maladie;
- éviter les blessures, les injections et vaccinations (minimum 18 mois - 2 ans);
- éviter les médicaments qui interfèrent avec les fonctions plaquettares (de l'aspirine, de l'indométacine);
- surveiller le nombre des thrombocytes, selon la gravité de la thrombocytopenie et de la manifestation clinique: tous les jours, dans les

formes sévères, puis toutes les semaines pour augmenter à 100.000 le nombre de thrombocytes et, ultérieurement, tous les mois.

Ce sont des mesures thérapeutiques pour les patients atteints de PTI cliniquement bien toléré, au syndrome hémorragique discrète et / ou une thrombopénie modérée. L'investigation de l'infection à *Helicobacter pylori* et son traitement peut être bénéfique.

La société américaine d'hématologie a développé un guide de conduite thérapeutique PTI (**Tableau 10**).

Tableau 10. Guide pratique de traitement du PTI aigu

No. de Thrombocytes	Symptômes	Traitement recommandé		L'absence du traitement
		enfant	adulte	
<10.000/mm ³	Purpura mineur	Ig-IV, stéroïdes +/- hospitalisation	Ig IV, stéroïdes dans de grandes doses, hospitalisation	absence du traitement
	<i>Purpura humide</i> , saignement dangereux	Ig IV, stéroïdes dans de grandes doses, hospitalisation	Ig IV, stéroïdes dans de grandes doses, hospitalisation	
10.000-20.000/mm ³	Purpura mineur	+/-Ig-IV, stéroïdes, hospitalisation	stéroïdes, hospitalisation	absence du traitement
	Purpura humide, saignement dangereux	Ig IV, stéroïdes dans de grandes doses, hospitalisation	stéroïdes, hospitalisation	
20.000-50.000/mm ³	Purpura mineur	+/-Ig-IV, stéroïdes	stéroïdes	des stéroïdes dans de grandes doses
	<i>Purpura humide</i>	+/-Ig-IV, stéroïdes, hospitalisation		absence de traitement
	saignement dangereux	Ig IV, stéroïdes dans de grandes doses, hospitalisation		

Les mesures thérapeutiques, accessibles, sont utilisées en séquences, par rapport à la gravité clinique et biologique et la forme aiguë ou chronique de maladie.

Dans le PTI chronique, en plus de la splénectomie on peut utiliser des médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, la cyclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil, le danazol, le rituximab, l'alemtuzumab, etc.). Une place de plus en plus importante revient aux agents stimulants de la thrombopoïèse, les essais cliniques prouvant leur efficacité (**Tableau 11**).

Tableau 11. Facteurs de croissance thrombocytaire

Facteur	Action	Administration
- Romiplostin	-TPO mimétique de peptide	- SC / semaine
- Eltrombopag	-TPO non mimétique de peptide	- po quotidienne
- AKR-501	-TPO non mimétique de peptide	- po / jour
Thrombopoïétine (TPO)	- Stimule la production de la prolifération et de plaquettes	

L'évolution et le pronostic chez les enfants sont favorables. Le pronostic est bénin, avec autolimitation dans 80-90% des cas; Après 5-35 jours, les symptômes cliniques cèdent, même sans normalisation du nombre plaquettaire.

Le risque majeur, estimé à 1%, est d'hémorragie cérébrale. Chez les adultes, la maladie est plus grave; la proportion de ceux ayant une maladie réfractaire est plus élevée et la fréquence de l'hémorragie menaçant la vie est plus importante.

Les facteurs de gravité sont représentés par:

- le nombre de thrombocytes inférieur à 10.000 / mmc,
- la rapidité d'installation de la thrombocytopenie
- son association avec des anomalies fonctionnelles des thrombocytes.

Le risque mortel précoce se produit chez 1-2% des patients, l'effondrement hémorragique et l'hémorragie cérébrale étant les causes du décès dans la phase aiguë de la maladie.

Le risque à distance de PTI est celui de la chronicisation; l'âge de plus de 10 ans, le sexe féminin, l'allure progressive de début, l'absence d'amélioration dans les 3 premières semaines d'évolution.

L'évolution naturelle bénigne de la plupart des cas de PTI ne fait pas obstacle aux aspects séquellaires qui influencent le pronostic à distance de la maladie: hémiplégie, coma, surdité, la cécité, etc., tandis que 3% des cas peuvent se développer vers maladie auto-immune complexe.

III.2. Syndromes hémorragiques par des troubles de coagulation sanguine

III.2.1. Coagulopathies congénitales

III.2.1.1. Hémophilies

Définition

L'hémophilie A et B sont les plus courantes coagulopathies congénitales sévères et représente le résultat de la déficience de facteur VIII (FVIII) et respectivement le facteur IX (FIX) dans la cascade de la coagulation. Les gènes pour les deux facteurs sont localisés sur le chromosome X, donc il s'agit des troubles X – liés avec de la transmission récessive homozygote touchant exclusivement les hommes. Les garçons des hémophiliques sont en bonne santé et les filles des portantes obligatoires. Elles ne manifestent pas cliniquement la maladie même si elles peuvent avoir de faibles niveaux de FVIII et FIX, parfois avec un léger saignement. L'hémophilie A est 5 fois plus fréquente que l'hémophilie B. Cliniquement, les deux maladies ne peuvent pas être distinguées. L'identification se fait uniquement en mesurant les taux du niveau plasmatique du facteur déficient. La sévérité des symptômes est directement liée au niveau plasmatique de FVIII et de FIX (**voir le tableau N ° 12**).

Tableau 12

Forme clinique	Niveau du facteur VIII/IX ui/dl	Tableau clinique
Légère	>5	saignement post-opératoire après des traumatismes forts
Modérée	5-1	saignement après un traumatisme léger
Sévère	<1	saignements spontanés

Génétique moléculaire dans les hémophilies A et B

Les mutations géniques responsables pour les deux anomalies affectent les gènes FVIII et respectivement FIX du chromosome X. Le gène FVIII est un gène grand de 186 kb de longueur, ce qui explique le grand risque de l'apparition des mutations, comparativement au gène FIX qui mesure que 34 kb. Environ 50% des formes sévère d'hémophilie A sont dues à l'inversion majeure à l'intérieur de l'intron 22. Chez ceux qui n'ont pas de descendants atteints de la même maladie, cette inversion se passe pendant la méiose de la spermatogénèse du grand-père du patient hémophilique.

De nos jours, dans les laboratoires de génétique moléculaire, par PCR s, les techniques de fragmentation, l'étude du polymorphisme intra génique des FVIII/ IX, il devient possible la caractérisation des mutations dans chaque famille d'hémolytique. Ces détails sont importants car on connaît l'association de certaines mutations à une probabilité plus grande de développer des inhibiteurs et permettent l'identification avec plus de précision des femmes porteuses du gène de l'hémophilie.

Le diagnostic anténatal se rend possible à 11 semaines de gestation par échantillonnage villosités choriales.

Tableau clinique

Si la mère est reconnue comme porteuse ou il s'agit d'une famille ayant un historique d'hémophilie, les garçons sont testés à la naissance par la mesure de la concentration plasmatique de FVIII et de FIX. Pour les autres patients l'âge de présentation dépend de la sévérité de l'hémophilie.

Ceux atteints d'une hémophilie sévère présentent le premier saignement autour de l'âge de 6-9 mois, lorsqu'ils deviennent mobiles et les premières hémarthroses apparaissent. Certains d'eux peuvent présenter des hémarthroses encore plutôt, à l'occasion de certaines injections intramusculaires, interventions chirurgicales ou de divers traumatismes. En général, à ceux ayant des formes diverses de maladie, les saignements apparaissent spontanément, sans connexion à un traumatisme, une fois ou deux fois par semaine.

Les garçons avec des formes moyennes et légères ont les premiers saignements plus tard, en fonction de la concentration de plasma du facteur. Parfois, ils sont diagnostiqués comme des adultes à l'occasion d'un traumatisme important. Habituellement, les circoncisions, amygdalectomies et les extractions dentaires sont des hypostases communes au cours de laquelle les garçons sont diagnostiqué avec de l'hémophilie légère ou modérée.

Les hémarthroses sont la forme la plus commune de manifestation de l'hémophilie. Les articulations les plus affectés, par l'ordre de la fréquence, sont : les genoux, les coudes, les chevilles, les hanches et les épaules. Les hémorragies apparaissent au niveau des synoviales de l'intérieur de la cavité articulaire, d'où elles peuvent s'étendre au-delà de celle-ci, si consécutive au trauma s'est produit la destruction de la capsule articulaire. Le patient ressent l'apparition de l'hémorragie avant l'apparition de la tuméfaction et la limitation de l'articulation affecté. Les hémorragies non traitées continuent, en menant à l'apparition de la tension intra articulaire, la tuméfaction et la douleur intense. Le saignement intra articulaire est suivi d'une puissante réaction inflammatoire, avec de la vasodilatation marquée et l'érosion du cartilage par les enzymes leucocytaires, ultérieurement l'hypertrophie synoviale qui devient friable. Ces modifications physiopathologiques prédisposent à d'autres hémorragies. L'atrophie des muscles autour de

l'articulation crée l'instabilité de celle-ci avec la croissance de la probabilité de l'apparition d'autres saignements. C'est ainsi qu'il se crée « l'articulation cible ». Finalement, les cartilages érodent complètement, l'ostéo-arthrite secondaire se développe.

Dans l'absence d'un traitement approprié, les patients atteints d'hémophilie sévère développent des arthroses dégénératives des genoux, des coudes, des hanches, des chevilles, finalement, des anchiloses définitives et de degrés variables d'handicap locomoteur. La thérapie prophylactique, avec des administrations de 2 ou 3 fois par semaine, dans l'enfance, peut prévenir les hémarthroses et permettre le développement presque normal de ses enfants.

Les hématomes musculaires sont une autre caractéristique de l'hémophilie. Les plus affectés sont les muscles porteurs de poids, comme psoas-iliaque (muscle fléchisseur de la hanche), gastrocnémien (mollet), ischio-jambiers, fléchisseurs de l'avant-bras. Les saignements sont parfois insidieux, les symptômes apparaissent plus tard. On explique ainsi la dimension très grande de certains hématomes. Si le muscle est entouré d'un fascia inflexible, on parle de « syndrome de compartiment » et la cessation de la pression d'irrigation, l'ischémie, la nécrose et la fibrose subséquente, le raccourcissement des muscles.

Le saignement dans le muscle psoas-iliaque se présente comme une douleur dans l'aîne ou dans la fosse iliaque, la flexion antalgique de l'articulation de la hanche et la paresthésie antérieure de la cuisse, approprié au trajet du nerf fémoral comprimé par l'hématome.

Cette triade symptomatique est due à la compression du nerf fémoral et la flexion de la cuisse réduit la pression exercée sur le nerf.

Les hémorragies intracrâniennes sont rares mais très graves. Habituellement, elles surviennent après un traumatisme, mais elles peuvent aussi se produire apparemment spontanément. Habituellement, elles se produisent dans le cervelet. Les patients éprouvent des étourdissements, des vomissements, des maux de tête et de l'inconscience. Objectivement, on met en évidence les changements dus à la pression intracrânienne.

Les interventions chirurgicales chez des patients non diagnostiqués peuvent se compliquer par l'émergence de gros hématomes après environ 3-4 jours. Après les extractions dentaires, le saignement peut se prolonger à 3-4 heures et parfois peut persister des jours ou des semaines.

Laboratoire

- les tests qui évaluent l'hémostase primaire sont dans des limites normales
- APTT prolongé, PT et TT normaux
- test de génération de la thromboplastine, anormal (TGT):

Dans l'hémophilie A TGT se corrige par addition de plasma normal adsorbé.

Dans l'hémophilie B TGT se corrige en ajoutant du sérum normal.

- le dosage de FVIII et FIX spécifie le type et la gravité de la maladie.

Traitement

Une fois que les saignements se produisent, il est important d'augmenter la concentration plasmatique du facteur déficitaire.

Tableau 13

	Hémophilie A	Hémophilie B
	Niveau FVIII (ui/dl) Dose (ui/kg)	Niveau FIX (ui/dl) Dose (ui/kg)
Hémarthroses légères; Précoces	15-20 10-15	15-20 20-30
Hémarthrose sévères; Tardives	30-50 15-25	30-50 30-50
Traumas majeures, hémorragies crâniennes, interventions chirurgicales	80-120 40-60	50-70 50-70

Le traitement est continué jusqu'à la cessation de l'hémorragie. Parfois on continue également durant la période de la mobilisation et de la physiothérapie.

Les patients atteints de formes légères peuvent bénéficier de la desmopressine, 0,3 microgrammes / kg, ce qui peut augmenter le niveau plasmatique de FVIII, en évitant l'administration de concentrés de facteur de coagulation. En reste, il s'impose le traitement de substitution avec des concentrations de facteur, préparés du plasma des donneurs ou obtenus par la recombinaison génétique.

Les facteurs dérivés du plasma contient principalement de FVIII (et parfois VWF) ou FIX, mais ils contiennent aussi de petites quantités d'autres protéines plasmatiques, y compris l'albumine. Certains facteurs recombinés comprennent des protéines humaines ou animales utilisées dans des cultures cellulaires en cours de manipulation, de purification ou comme excipient du produit final. Actuellement, on a obtenu des facteurs recombinés absolument purs, sans aucune protéine humaine ou animale supplémentaire.

Inhibiteurs

Environ 1/3 des patients atteints d'hémophilie sévère développent des inhibiteurs, anticorps IgG contre FVIII, consécutif au traitement de substitution. En moyenne, ceux-ci apparaissent après approximativement 10 expositions au concentré de facteur. Beaucoup d'anticorps sont transitoires, sont présents dans de petits titres et disparaissent spontanément après une courte période, pendant que d'autres sont présents dans de grandes titres et persistent indéfiniment.

Le traitement est difficile chez les patients ayant de grands titres d'anticorps car l'infusion de FVIII est suivie par la neutralisation de ceux-ci, la thérapie étant inefficace. Dans certains cas, l'administration de FVII recombiné ou concentré de prothrombine activée peut être une solution.

Ces traitements ne sont pas aussi efficace que la substitution avec de FVIII chez le patient sans inhibiteurs. L'induction de la tolérance immune chez les patients avec des inhibiteurs est possible, par l'administration quotidienne de grandes doses de FVIII, même dans l'absence des hémorragies et les inhibiteurs deviennent indétectables après 6-12 mois.

Les inhibiteurs de l'hémophilie B apparaissent plus rarement mais l'induction de la tolérance immune est plus difficilement à obtenir.

La transmission des infections par les concentrés de facteur obtenus du plasma des donneurs

Actuellement, le plasma des donneurs est évalués pour le VIH, le VHB et le VHC et atténué virale soit par la chaleur soit à l'aide des solvants / détergents au cours du processus technologique de purification. Pourtant, certains agents infectieux tels que les parvovirus et les prions peuvent résister à cette inactivation étant encore possible la transmission par transfusion.

Evolution, pronostic

L'administration à temps et correctement du traitement de substitution et l'éviction des traumatismes par un régime adéquat conduit à une espérance de vie des hémophiliques semblable à celle du reste de la population.

Leur qualité de vie est dépendante des séquelles arthropathiques. Le traitement de substitution prophylactique en association avec les techniques chirurgicales de correction et physio-kinésithérapie peuvent améliorer significativement leur qualité de vie.

L'infection chronique aux virus hépatiques, même VIH reste un problème des patients de tout notre pays dont on a administré une thérapie de substitution avec du plasma ou cryoconcentré, préparations qui comporte un risque d'infection beaucoup plus grand que les concentrés purifiés.

III.2.2. Coagulopathies acquises

Selon l'étiologie, les diathèses hémorragiques acquises par la déficience de la coagulation secondaire aux maladies extra-hématologiques peuvent être classifiées:

- coagulopathies dépendantes de la vitamine K;
- coagulopathies développées au cours des maladies hépatiques;
- coagulation intravasculaire disséminée;
- coagulopathies de troubles immunologiques.

Coagulopathies dépendantes de la vitamine K

Les facteurs dépendants de la vitamine K sont représentés par FII, FVII, FIX et FX, ainsi que par les inhibiteurs de la coagulation, les protéines C et S.

Le déficit de vitamine K se concrétise par une activité déficitaire des facteurs dépendants de la vitamine K et des protéines C et S.

Dans certaines conditions, le déficit de l'activité des inhibiteurs de la coagulation, les protéines C et S, peuvent prédominer, en déterminant un état de thrombophilie.

Le déficit de la vitamine K peut être de cause alimentaire ou déterminé d'un trouble d'absorption de la vitamine K au niveau intestinal (syndromes de malabsorption ou mal digestion intestinale : le syndrome d'intestin court, la maladie cœliaque, la fibrose kystique, le syndrome de postenteritis, l'entérocolite, le syndrome de cholestase).

D'autres causes de déficit de vitamine K sont l'alimentation parentérale sans la compléter avec de la vitamine K et diminution de la production endogène intestinale de vitamine K de l'antibiothérapie prolongée. La manifestation clinique est dominée par des saignements cutanéomuqueux, parfois viscéraux (hémorragies digestives, cérébrales, etc.), hémorragies au niveau des ponctions veineuses et des injections intramusculaires.

Diagnostic

La prolongation du temps Quick suggère une activité réduite de FII, FVII et de FX, fait démontré par dosage séparé de chaque facteur; TPTA (APTT) est, aussi, prolongé. Les valeurs diminuées du FV (synthèse hépatique déficitaire) plaident contre un déficit de vitamine K.

En raison de la courte demi-vie de FVII (3-4 heures), l'activité de FVII décroît rapidement, tant dans le déficit de vitamine K, ainsi que dans les maladies du foie.

Prophylaxie et traitement

A la suite de l'introduction de la prophylaxie par voie intramusculaire avec de la vitamine K, dans la période postnatale on n'a plus observé des hémorragies par déficit de vitamine K. L'apparition d'une telle situation peut être due soit à l'absence de la prophylaxie postnatale soit à l'existence d'un trouble d'absorption de la vitamine K au niveau de l'intestin.

Le traitement consistera dans l'administration par voie intraveineuse de la vitamine K. Dès la première heure de l'administration de la vitamine K, on observera une amélioration du temps Quick, grâce à l'existence des précurseurs des facteurs de coagulation qui nécessitent, pour devenir actifs, juste une carboxylase. Dans le cas des saignements menaçant la vie, on recommande l'usage des concentrés de complexe prothrombinique ou, dans leur absence, le plasma.

Coagulopathies développées au cours des maladies hépatiques

Le foie est le principal siège de synthèse pour la majorité des facteurs de coagulation. L'affectation sévère de la fonction hépatique s'accompagne d'une diminution des facteurs de coagulation et de l'apparition d'une coagulopathie. Dans les maladies hépatiques, la fonction du foie, d'épuration des facteurs de coagulation activés et des activateurs de plasminogène est diminuée.

L'hémostase est affectée aussi par la perte des facteurs de coagulation dans le liquide d'ascite aussi par la glycosylase anormale de ceux-ci dans le syndrome de cholestase qui peut accompagner les maladies hépatiques. Il peut survenir aussi un déficit de vitamine K.

La thrombocytopénie, la fonction plaquettaire déficitaire, CID et la fibrinolyse accentuée contribuent pleinement au tableau du trouble d'hémostase des maladies hépatiques. Les causes sont représentées par: l'hépatite aiguë infectieuse, toxique ou immunologique, la cirrhose hépatique, les troubles de synthèse post transplant hépatique, la thrombose de veine porte ou des veines hépatiques grandes (syndrome Budd-Chiari), l'obstruction des petites veines hépatiques (la maladie veine-occlusive).

Diagnostic

Dans l'insuffisance hépatique, la prolongation des temps de coagulation c'est une caractéristique : TPTA un un temps Quick. Les facteurs qui ne sont pas synthétisés au niveau du foie (FvW synthétisé au niveau de l'endothélium vasculaire et dans des thrombocytes) se trouvent en quantité normale ou bien augmentée, fait expliqué par le taux de synthèse du FVIII et moins par la liaison au rôle protecteur de FvW.

Des thrombocytopénies de sévérité légère ou moyenne apparaissent tant dans les hépatites aiguës infectieuses que dans les maladies hépatiques chroniques. Dans la cirrhose hépatique et dans la thrombose de veine porte ou splénique peut apparaître aussi le phénomène d'hypersplénisme avec thrombocytopénie secondaire.

Traitement

Le traitement consiste dans la substitution de coagulation **Vitali** par l'administration du plasma frais congelé ou des concentrés de complexe prothrombinique (CCP) à côté de l'antithrombine.

Dans le cas de la substitution avec de CCP on recommande de la prudence à cause de risque de thrombose. FVII recombiné activé a prouvé son efficacité dans de nombreux cas de coagulation par des maladies hépatiques.

Dans les thrombocytopénies, on recommande l'administration de concentrés thrombocytaire. La thrombocytopénie peut être améliorée, dans de nombreux cas, après une anastomose porto cave. Dans les situations de fibrinolyse accentuée, on peut utiliser des inhibiteurs de la fibrinolyse, ainsi que l'acide epsilon-amino-caproïque ou l'acide tranexamique.

Coagulation intravasculaire disséminée

La coagulation intravasculaire disséminée (CID) c'est un trouble acquis de l'hémostase, déterminée par des affections aiguës ou chroniques sévères. Dans CID, un processus de coagulation intravasculaire systémique apparaît, qui consiste initialement à la formation de thrombus dans la microcirculation, suivi, secondairement, de fibrinolyse. Cela provoque une diminution de la consommation des thrombocytes et de la concentration des facteurs de coagulation, en générant une tendance hémorragique accrue. Le plus fréquent, CID apparaît dans le cadre de certaine infection et de la septicémie (en particulier l'infection par des bactéries Gram-négatives, ou méningocoque). Les endotoxines ou les lipopolysaccharides, les composants membranaires des bactéries Gram-négatives sont les déclencheurs les plus fréquents de CID. Les infections virales (la varicelle), l'hémolyse brutale, les grandes interventions chirurgicales les traumatismes, les tumeurs malignes, les maladies vasculaires ou circulation extra-corporelle au cours des interventions chirurgicales peuvent déclencher CID.

Le processus de coagulation activé sera initié par la libération de la thromboplastine tissulaire, provenant du niveau des monocytes et des cellules endothéliales. Cela détermine la formation de la thrombine et des cailloux de fibrine dans la microcirculation. La thrombose des capillaires cutanés mène à l'apparition des nécroses cutanées typiques (purpura fulminans). A côté de la thrombocytopénie, la croissance des D-dimères, la modification du coagulogramme globale, peuvent apparaître aussi des déficits des protéines S, C et antithrombine.

Symptomatologie clinique

Comme suite au déséquilibre entre la coagulation activée et fibrinolyse, résulte une diathèse hémorragique manifestée par pétéchies, ecchymoses, saignements abondants en cas de blessure ou de site d'injection. A cause des microthrombes et des infarctus, des nécroses cutanées et des lésions organiques y peuvent se développer (des poumons, des reins). Les microthrombes pulmonaires déterminent une oxygénation déficitaire. Le choc et l'anémie hémolytique micro-angiopathique font partie du tableau d'un syndrome de CID aigu.

Diagnostic

Le diagnostic de CIVD exige la corroboration des données de l'anamnèse, l'évolution clinique et les tests de laboratoire.

Dans les phases initiales, CID n'a pas encore été corrélé à une coagulopathie, il est caractérisé uniquement par une activation de la coagulation, prouvée par l'augmentation de la production de thrombine et de l'apparition des produits à la suite de la dégradation de la fibrine. Les tests globaux, TPTA et le temps de thrombine, sont normaux ou raccourcis. L'activité des facteurs de coagulation II, V et VIII est augmentée. Le fibrinogène est à la limite inférieure de la normale, mais il peut être beaucoup augmenté comme un réactif de phase aiguë dans un tableau clinique de la septicémie. Les thrombocytes ont, initialement, des valeurs normales.

L'image complète, ultérieure, de la coagulopathie de consommation se caractérise par une défibrination avec coagulation pathologique jusqu'à l'absence de coagulation du sang. Les tests de coagulation sont prolongés de plus, le nombre plaquettaire est faible. Les paramètres de la fibrinolyse seront augmentés. Suggestif pour le diagnostic de CID est la présence dans de grandes quantités des produits de dégradation de la fibrine ou des D-dimères.

Traitement

Le traitement de la maladie de base, qui a déterminé l'apparition de CID, est essentiel. Important pour briser le cycle "de l'activation de la coagulation / hyper-fibrinolyse" est le traitement de l'état de choc avec de rééquilibrage métabolique et une antibiothérapie intensive en cas de septicémie.

Le plasma frais congelé (PPP) peut être utilisé pour le rééquilibrage volémique, ainsi que pour la substitution des facteurs de coagulation et des inhibiteurs de la coagulation.

Fréquemment, l'héparine est utilisée paradoxalement dans le but de diminuer l'activation de la coagulation sanguine. Son administration est controversée, surtout si il ya une thrombocytopenie importante car il peut accentuer la tendance à saigner. Les concentrés plaquettaires seront donnés que dans la situation où des complications hémorragiques se

produisent ou en cas de thrombocytopénie significative. Une mesure thérapeutique prometteuse est la protéine C et, lorsque l'antithrombine (AT) est diminuée, la substitution au concentré d'AT peut être faite.

L'évolution des CID classiques, sans traitement, est progressive, au pronostic infaust.

Les coagulopathies résultées des maladies immunologiques

Le diagnostic des *inhibiteurs acquis* est difficilement à préciser car le tableau clinique et l'évolution paraclinique sont hétérogènes. On différencie plusieurs catégories d'inhibiteurs:

- "Inhibiteurs non spécifiques", apparus pendant l'enfance et
- inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation.

A l'enfance, le plus fréquemment qui apparaissent sont les *inhibiteurs non spécifiques* développés en particulier dans le cadre d'une infection, avec des manifestations cliniques, moins bruyantes. Ces anticorps sont détectés fortuitement lors d'une évaluation préopératoire, quand on constate une extension de TPTA. L'étiologie et la pathogenèse de ces anticorps ne sont pas claires. L'apparition de ces inhibiteurs n'est pas accompagnée par une tendance accrue à saigner. Ces «inhibiteurs non-spécifiques» disparaissent spontanément dans 37-39 semaines tout au plus. Il n'y a pas de traitement spécifique.

Les anticorps acquis (anticorps auto-immuns), dirigés contre certains facteurs de la coagulation, apparaissent plus fréquents chez les adultes, étant rarement rencontrés pendant la période de l'enfance.

Chez les personnes atteintes d'hémophilie peuvent apparaître des anti-FVIII ou anti-FIX, après la première administration de concentrés de FVIII / FIX (alloanti-corps).

L'hémophilie acquise, le plus souvent idiopathique, secondaires à de certaines maladies auto-immunes maligno-pathiques, post-partum, est un état pathologique rare, de sévérité élevée (d'une mortalité de jusqu'à 20-25%).

Le tableau clinique est caractérisé par une hémorragie massive cutanéo-muqueuse et viscérale, qui ne répond pas à l'administration de FVIII / FIX.

Après le traitement de substitution avec FVIII / FIX, la «récupération» plasmatique du FVIII ou de FIX est assez basse. Le titre des anticorps (inhibiteurs) aux anti-FIX FVIII, mesuré en unités Bethesda (UB) est augmenté.

Leur approche thérapeutique se fait par des agents "en passant" (FEIBA NovoSeven, le rFVIIa), en association avec des médicaments immunosuppresseurs ± corticostéroïdes.

Bibliographie:

1. Hortensia Ioniță: Hematologie clinică, 2011, Editura Lito UMF Timișoara, 2001
2. Ljubomir Petrov et al.: Hematologie clinică, Editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2009
3. Margit Șerban, Hortensia Ioniță: Ghid de diagnostic și tratament în sindroamele hemoragice, Editura Brumar, 2009
4. Lippi G, Franchini M, Targher G: Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:502.
5. Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S: Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:563.
6. Bluteau D, Lordier L, Di Stefano A, et al: Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. *J Thromb Haemost* 2009; 7:227.
7. Schulze H, Korpál M, Hurov J, et al: Characterization of the megakaryocyte demarcation membrane system and its role in thrombopoiesis. *Blood* 2006; 107:3868.
8. Greaves M, Watson HG: Approach to the diagnosis and management of mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5:167.
9. Mauer AC, Khazanov NA, Levenkova N, et al: Impact of sex, age, race, ethnicity and aspirin use on bleeding symptoms in healthy adults. *J Thromb Haemost* 2011; 9:100.
10. Hayward CP: Diagnosis and management of mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:423.
11. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F: Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools?. *Haemophilia* 2008; 14:415.
12. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113:2386.
13. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190.
14. 3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al: The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174.
15. 4. Burrows RF, Kelton JG: Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329:1463.
16. Harrington W, Minnuch V, Hollingsworth JW, et al: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38:1.
17. Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, et al: Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80:33.
18. Imbach P, Crowther M: Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2011; 365:734.
19. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St GB, et al: Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 2005; 435:590.
20. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al: Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124:91.

Chapitre IV

Leucémies aiguës (LA)

Définition

Les leucémies aiguës sont des maladies des cellules souches non différenciées ou partiellement différenciées, caractérisées par la différenciation et la maturation de ces cellules, associées ou pas avec leur passage dans le sang périphérique.

Incidence et épidémiologie

LA constitue 2,7% de tous les cancers diagnostiqués et sont responsables de 3,7% des décès par cancer. Il ya une légère prédominance chez les hommes.

Etiologie

A l'exception du virus HTLV-I qui induit une leucémie caractéristique chez l'adulte, dans de certaines zones endémiques (Caraïbes, Japon, etc.) on ne connaît pas d'autres agents infectieux étiologiques bien définis. Parmi les facteurs incriminés dans la production de LA, le plus importants sont avérés:

- Rayonnements ionisants: exposition accidentelle, thérapeutique (principalement la radiothérapie pour d'autres cancers) et professionnelle;
- Produits chimiques: le benzol et d'autres solvants organiques, la phénylbutazone, le chloramphénicol, les agents alkylants, en particulier les cytostatiques.
- Les facteurs héréditaires: la tendance à agglomérer des cas de LA chez certaines familles; l'incidence LA est de 20 fois plus élevée chez les patients atteints de la maladie de Fanconi, du syndrome de Bloom, des immunodéficiences congénitales.
- Facteurs ethniques: LA est plus fréquente dans la population blanche par rapport aux populations noires et plus modérée chez les asiatiques par rapport aux blancs.

Moyen de présentation

La prolifération aberrante des cellules leucémiques a pour résultat leur accumulation dans la moelle hématogène, menant à une insuffisance médullaire par dislocation de l'hématopoïèse normale, ayant pour résultat clinique les syndromes suivants, isolés ou associés:

- l'anémie est la suite de la diminution marquante de la production des érythrocytes, d'habitude sévère, elle se manifeste par fatigabilité, asthénie marquante, la diminution de la capacité d'effort, et bien souvent avec de l'évanouissement;
- le syndrome hémorragique est dû à la thrombocytopénie sévère et, parfois, il s'y associe

La consommation des facteurs de coagulation par un processus de coagulation intravasculaire disséminée, ayant comme des manifestations purpura, pétéchies, ecchymoses, suffusions hémorragiques, épistaxis, saignement gingival, hémorragie utérine, et dans les cas graves d'hémorragie digestive, de rétine, maculaire, cérébrales, les dernières peuvent être souvent fatale ;

- l'infection est la conséquence de la neutropénie sévère, ayant de diverses localisations, étant parfois une septicémie extrêmement grave;
- la leucostase apparaît à un nombre de leucocytes $>100.000/\mu\text{L}$ et se manifeste, initialement, comme un état d'obnubilation suivie d'un état de conscience minimale (stupor) pour retomber ensuite dans le coma dans une succession rapide et elle est due à l'altération de l'échange des gaz au niveau cérébral, étant létale sans mesures thérapeutiques immédiates qui consistent dans des séances de leucaphérèse et de thérapie cytoréductrice concomitante.

Diagnostic

L'hémoleucogramme complète et le frottis de sang périphérique sont essentiels dans l'élaboration du diagnostic positif. Le plus souvent, dans l'hémoleucogramme on retrouvera de l'anémie, de la thrombocytopénie et leucocytose, bien que dans relativement peu de cas, le nombre de leucocytes puisse être normale ou même faible (formes) d'oligo ou d'aleucémie. Le frottis de sang périphérique montre la présence des cellules leucémiques (blastes) qui domine le frottis. La confirmation du diagnostic est faite en effectuant un frottis médullaire obtenu par ponction médullaire, complété par un examen de cytochimie, cytogénétique et cytométrie de flux.

IV.1. Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

Définition

La leucémie myéloïde aiguë représente un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une prolifération incontrôlée de cellules progénitrices myéloïdes avec arrêt de la différenciation, de la maturation cellulaire, et de l'inhibition de l'hématopoïèse normale par des cellules leucémiques myéloïdes.

En l'absence de traitement, les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë meurent en quelques jours jusqu'à quelques semaines après le diagnostic. La caractérisation des changements génétiques et la compréhension des mécanismes au niveau moléculaire sont importantes pour le diagnostic, le pronostic et la planification du traitement approprié, afin d'augmenter le taux de survie surtout chez les jeunes patients.

Epidémiologie

LAM est le type le plus commun de la leucémie aiguë chez l'adulte et avec la durée de survie la plus faible.

L'incidence: 2,6 / 100 000 personnes, augmente avec l'âge, la plupart des patients ont plus de 60 ans.

Le ratio homme / femme = 1,3: 1.

Etiologie

Les facteurs de risque associés à LAM sont:

1. Maladies génétiques: syndrome de Down, l'anémie de Fanconi, la neurofibromatose, etc.
2. expositions aux facteurs chimiques : benzène et dérivés, pesticides, herbicides, médicaments
3. La chimiothérapie:
 - les agents alkylants, après une période de latence de 3-10 ans détermine le syndrome myélodysplasique avec transformation en LAM;
 - des inhibiteurs de la topoisomérase II
4. L'exposition au rayonnement thérapeutique ou non thérapeutique
5. Maladies hémolytiques existantes le syndrome myélodysplasique, syndrome myéloprolifératif chronique, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Tableau clinique

Les signes et symptômes de patients atteints de leucémie myéloïde aiguë sont causés par:

1. Insuffisance médullaire due à l'inhibition de l'hématopoïèse normale par des cellules leucémiques qui impliquent:

- syndrome anémique avec tous les troubles bien qu'ils induisent, présent chez tous les patients
- thrombocytopénie - syndrome hémorragique cutanéomuqueux (purpura, pétéchies, ecchymoses, saignements au niveau des muqueuses)
- neutropénie - fièvre, infection de foyer
- syndrome de coagulation intravasculaire disséminée – fréquent dans la leucémie aiguë promyélocytaire, mais il peut survenir à tout sous-type de LAM.

2. L'infiltration tissulaire avec des cellules leucémiques:

- cutanés (plus fréquent dans la leucémie aiguë myélomonocytaire et monocytaire)
- splénomégalie
- lymphadénopathie
- hyperplasie gingivale
- affections du SNC ou des nerfs crâniens
- troubles de la vue (hémorragie, œdème papillaire)
- douleurs osseuses en particulier dans les os longs
- infiltrats pulmonaires
- endommagements cardiovasculaires dus à des anomalies métaboliques et des déséquilibres hydro-électrolytiques
- maladie rénale causée souvent par la néphropathie urique

Lorsque la chiffre des leucocytes dépasse 100.000 / mmc, il survient le syndrome de leucostase et de hyperviscosité qui provoque une défaillance multi viscérale.

Investigations de laboratoire

Hémoleucogramme

- Le nombre de leucocytes est augmentée; dans 20% des cas de plus de 100.000 /mmc; le pourcentage de cellules blastiques dans le sang périphérique est variable (dans 5% étant absents - formes aleucémiques)
- Anémie
- Thrombocytopénie souvent sévère (nombre plaquettaire inférieure à 10.000 / mmc).

Médullogramme

L'examen du sang médullaire révèle de cellules blastiques à un taux de plus de 20% et permet l'analyse morphologique des cellules leucémiques et d'autres lignées cellulaires.

Les méthodes cytochimiques, en particulier, l'immunophénotypage des cellules leucémiques du sang périphérique ou médullaire, permettent avec certitude le diagnostic de la leucémie myéloblastique aiguë, de sous-type de LAM et le diagnostic différentiel.

L'examen cytogénétique et de biologie moléculaire sont extrêmement importants pour le diagnostic, le pronostic et le traitement.

L'exploration de la coagulation: le temps de prothrombine (TP), Le temps de thromboplastine partielle activée (APTT), fibrinogène, monomères de fibrine, D-dimères.

Biochimie

- Hyper uricémie
- créatinine, urée a augmentée
- LDH
- hypokaliémie ou hyperkaliémie
- acidose lactique
- hypercalcémie
- d'autres investigations: le typage HLA si le patient est un candidat pour une greffe de moelle osseuse
- ponction lombaire pour l'examen du LCR si le patient présente des symptômes neurologiques
- CT ou IRM examen

Classification LAM

La classification FAB divise LAM en 8 sous-types (M0-M7) selon la morphologie des cellules leucémiques:

M0 - LAM avec la différenciation minimale; réaction pour la peroxydase négative; l'immunophénotypage identifie deux ou plusieurs marqueurs de ligne myéloïde; anomalies cytogénétiques communs; pronostic défavorable;

M1 - AML sans maturation; moins de 10% de promyélocytes ou de cellules myéloïdes matures

M2 - AML avec la maturation, certains patients ont t (8; 21) associée à un pronostic favorable

M3 - la leucémie aiguë promyélocytaire; blastes leucémiques montrent caractéristiquement des corps Auer; elle est associée avec t (15:17) et un pronostic favorable ;

M4 – la leucémie aiguë myélomonocytaire, des monocytes et des promonocytes présentes dans la moelle dans un taux de plus de 20%; Version M4Eo plus de 5% d'éosinophiles anormaux associés à inv (16) et pronostic favorable;

M5 –la leucémie aiguë monocytaire; plus de 80% des cellules non-érythroïdes sont des monoblastes, promonocytes ou monocytes; la réaction pour estérase est positive; associé aux déterminations extramédullaire de maladie et des anomalies du bras long du chromosome 11;

M6 – l'érythroleucémie aiguë, plus de 50% des cellules nucléées de la moelle osseuse sont des cellules érythroïdes

M7 - leucémie aiguë avec des mégacaryocytes; le diagnostic est confirmé par immunophénotypage ou microscopie électronique

Classification OMS des néoplasies myéloïdes

1. LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes:

- LAM avec t(8;21)(q22;q22), LAM1
- LAM avec éosinophiles et inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q11)
- La leucémie aiguë promyélocytaire avec t (15; 17) et des variantes
- LAM avec 11q23; leucémie aiguë myélomonocytaire

2. LAM avec dysplasie multiligne:

- suit à un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif chronique ou dans l'absence de SMD ou SMPC mais avec des changements dysplasique chez au moins 50% des cellules et à deux ou plusieurs lignées cellulaires.

3. LAM et SMD dues à une thérapie suivies par:

- des agents alkylants
- les inhibiteurs de la topoisomérase II
- rayonnements ionisants.

4. LAM non classés ailleurs

- AML avec une différenciation minimale
- AML sans maturation
- AML avec la maturation
- Leucémie myélomonocytaire aiguë
- Leucémie monocytaire aiguë
- Érythro-leucémiques aiguë
- Leucémie aiguë mégacaryocyte
- La leucémie aiguë avec basophiles
- panmyélose aiguë avec myélofibrose
- Sarcome myéloïde

5. Leucémie aiguë bi phénotype

Groupes à risque cytogénétiques:

1. Favorable: inv (16); t (8; 21) en l'absence de del (9q) ou d'un caryotype complexe
2. Standard: caryotype normal ou +8 ou +21 ou d'autres
3. Défavorable: -5del (5q); -7del (7q); inv (3q) anomalies des chromosomes 11, 20, 21, 7, 9, t (6; 9), t (9; 22), caryotype complexe avec au moins trois des aberrations chromosomiques.

Les facteurs pronostiques

1. Les facteurs pronostiques prédictifs d'une réponse négative au traitement d'induction
 - Le groupe de risque cytogénétique défavorable
 - Age plus de 60 ans
 - Maladie minimale résiduelle présente
 - L'atteint du système nerveux central
 - LAM chez les patients atteints de SMD
 - LAM secondaire à la chimio ou à la radiothérapie
 - Immunophénotypage défavorable
 - CD34 +
 - L'état de faible performance

2. Les facteurs pronostiques prédictifs de rechute:

- Le groupe de risque cytogénétique défavorable
- Age plus de 60 ans
- Maladie minimale résiduelle présente
- Atteint du système nerveux central
- Réponse négative à la thérapie d'induction
- Les leucocytes en plus de 20 000 / mmc
- Sexe féminin
- LDH augmenté

Traitement

Des études récentes intègrent les facteurs de risque génétiques dans l'algorithme de traitement des leucémies aiguës à l'aide de thérapies ciblées. Un exemple serait l'utilisation de l'acide all trans rétinoïque (ATRA) dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire.

Le but du traitement est la rémission complète (RC) définie par les critères suivants:

- blastes médullaires moins de 5%
- neutrophiles plus de 1000 / mmc
- plaquettes plus de 100 000 / mmc
- absence de déterminations extramédullaires

La thérapie du patient ayant LAM suppose:

1. L'évaluation initiale du patient
2. La thérapie de soutien
3. Induction d'une rémission
4. Thérapie post-rémission.

1. L'évaluation initiale du patient

- anamnèse et examen physique
- hémoleucogramme
- aspiration médullaire pour la morphologie, la cytochimie, cytogénétique et immunophénotypage
- biopsie osteo-médullaire

- exploration de la coagulation (TP, APTT, le fibrinogène, D-dimères)
- biochimie (urée, créatinine, acide urique, ALAT, ASAT, calcium, phosphore)
- sérologie pour l'hépatite B et C, virus de l'herpès simplex, le cytomegalovirus, le virus varicelle-zostérien, le VIH
- typage HLA chez les patients de moins de 55 ans, qui ont indication pour transplant médullaire moelle allogénique de cellules souches
- ponction lombaire pour les patients présentant des signes et symptômes de la détermination du système nerveux central, l'augmentation du nombre de globules blancs, maladie extramédullaire formes FAB - M4 et M5
- radiographie thoracique et électrocardiogramme
- évaluation de la fonction cardiaque en particulier chez les personnes âgées (éco de cœur)
- fournir une ligne intraveineuse par l'installation d'un cathéter veineux central
- hydratation parentérale et l'administration de l'allopurinol pour prévenir le syndrome de lyse tumorale
- L'évaluation devrait être suivie d'une discussion avec le patient sur le diagnostic, le pronostic, la toxicité de la thérapie, l'impact sur le mode de vie et chez les patients âgés on doit prendre une décision - que de la thérapie de soutien sans chimiothérapie.

2. Thérapie de soutien

- Le patient atteint de leucémie aiguë nécessite une surveillance globale avec l'application des mesures de prévention et une gestion méticuleuse de complications.
- l'hyperleucocytose et le syndrome de lyse tumorale - hydratation parentérale 2500-3000 ml / jour, l'administration de l'allopurinol, du furosémide, de l'hydroxycarbamide pour la cytoréduction
- le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée - anticoagulation avec des héparines au poids moléculaire bas ou de l'héparine de sodium
- prophylaxie des infections: administration de Biseptol
- décontamination du tractus digestif - ciprofloxacine 2x500 mg / jour
- la prophylaxie des infections fongiques - fluconazole 150 mg / jour
- prévention de la mucite
- L'administration d'antibiotiques à large spectre au cours de la neutropénie fébrile et d'antibiotiques suivant l'antibiogramme si une infection de foyer se confirme;
- Un traitement rapide de l'herpès oral et périanal pour éviter le discomfort et la surinfection.

3. Thérapie d'induction

- chimiothérapie standard est «3 + 7»:
- Cytosar 100-200 mg / m² en perfusion continue 7 jours
- anthracyclines (généralement Daunorubicin) 45-60 mg / m² en perfusion continue pendant 3 jours.
- avec ce type de chimiothérapie, le taux RC est d'environ 60-80% chez les patients âgés de 55-60 ans.
- si les blastes leucémiques persistent de 14 à 21 jours, on peut administrer un second cycle identique ou on peut entamer des protocoles de chimiothérapie, qui contiennent de grandes doses de cytosar (haute dose d'ARA-C ou HDAC).

4. Thérapie de post rémission

- Tout patient qui touche un RC après un traitement d'induction porte une maladie résiduelle minimale, qui en l'absence de traitement de consolidation va provoquer une rechute.
- Parce que LAM est une tumeur maligne très hétérogène, le choix du traitement doit prendre en compte les facteurs de risque génétiques et moléculaires.

Il ya plusieurs stratégies pour prévenir la rechute:

- il a été démontré que l'entretien chimiothérapique à faible dose n'a aucun avantage
- le renforcement intensif avec HDAC a amélioré la survie chez les jeunes patients sans facteurs de risque cytogénétique et à ceux qui ne disposent pas d'un donneur compatible pour une allo-transplantation médullaire,
- la chimiothérapie myéloablative suivie d'un transplant médullaire allogénique de cellules souches d'un donneur apparenté ou non apparenté ou d'une auto-transplantation (la recueillie des cellules souches du patient-même).

Plusieurs études ont montré que la transplantation de moelle osseuse allogénique est le meilleur traitement anti leucémique, avec le plus faible risque de récidence.

Traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire

La leucémie promyélocytaire aiguë est le sous-type le plus curable des LAM et le premier exemple thérapeutique où il est introduite la thérapie ciblée (l'acide all-trans rétinoïque) contre l'événement de leucémogénèse t (15; 17) le gène PML-RAR α .

Une complication fréquente est le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, lorsque le patient peut mourir dans la phase d'induction par coagulopathie ou hémorragies. L'utilisation de l'héparine à poids moléculaire bas ou de l'héparine de sodium dans la perfusion continue a réduit l'incidence de cette complication.

Le traitement d'induction consiste dans l'administration de l'ATRA associé aux anthracyclines, suivie d'un traitement de consolidation.

La prévention du syndrome ATRA manifesté par dyspnée, fièvre, syndrome œdémateux, hypotension, infiltrats pulmonaire consiste dans l'administration de la dexaméthasone en association simultanée avec la chimiothérapie.

Le but du traitement dans LAM est la démonstration par PCR (polymérase chaîne réaction) de la négation du réarrangement du gène PML-RARalpha. La persistance de celle-ci comme maladie minimale résiduelle est prédictive de rechute.

Thérapie de rechute de LAM

Si il ya un potentiel donateur, le transplant allogénique est la première option.

En l'absence d'un donneur potentiel pour les patients présentant une rémission durant plus de 12 mois, la réinduction peut inclure le même régime ou HDAC, et pour les patients avec une durée plus courte il serait une priorité sa réintroduction dans les essais cliniques avec thérapies expérimentales (anticorps monoclonaux, inhibiteurs antiCD33, inhibiteurs farnesyl-transférase, inhibiteurs du gène de FLT3, etc.).

LAM chez le patient âgé

Le patient de plus de 60 ans a un mauvais pronostic en raison de comorbidités associées au risque cytogénétique élevé et à la résistance multi drogue des blastes leucémiques.

La chimiothérapie standard "3 + 7" est indiquée chez les patients sans comorbidités, chez les patients à haut risque. Il doit être apprécié la prestation de la chimiothérapie en comparaison à une thérapie de soutien.

LAM et la grossesse

La gestion des patientes enceintes est extrêmement difficile en raison de retarder la chimiothérapie jusqu'au moment de l'accouchement car ce retard peut être préjudiciable à la mère; la chimiothérapie, en particulier dans le premier trimestre de grossesse, peut entraîner des dangers sérieux pour le fœtus.

Conclusions

LAM est un groupe hétérogène génétique, morphologique et clinique d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération incontrôlée des blastes myéloïdes.

Plus de 20% des blastes du sang périphérique ou médullaire confirme le diagnostic de la leucémie aiguë.

L'examen morphologique, la cytochimie, l'immunophénotypage sont nécessaires pour le diagnostic de sous-type de leucémie aiguë myéloïde et du diagnostic différentiel.

Connaître précisément les facteurs qui déterminent LAM c'est incertain, étant impliqué des facteurs génétiques, l'exposition à des facteurs environnementaux. Il est probablement nécessaire au moins de deux mutations génique pour développer une leucémie.

La classification la plus commune de LAM est FAB.

Les facteurs pronostiques sont l'âge, la cytogénétique et les maladies préexistantes (SMD).

Le traitement de soutien et la chimiothérapie appropriée ont augmenté le taux de rémissions complètes, en particulier chez les jeunes patients.

Thérapies futures qui incluent les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine kinase et d'autres médicaments ont le potentiel d'être plus sélectifs, moins toxiques et, notamment, potentiellement curative pour LAM

IV.2. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Définition

LAL est une prolifération clonale néoplasique des cellules souches progénitrices, lymphoïdes, caractérisée par l'arrêt dans la différenciation et la maturation.

Pathogénèse

LAL sont caractérisées par des anomalies chromosomiques, numériques et structurelles, y compris l'hypo-diploïdie, l'hyper-diploïdie, les translocations, des réarrangements de gènes (MYC, MLL) et / ou de caryotypes complexes (≥ 5 des anomalies cytogénétiques individuels). Cependant, un certain nombre d'études ont montré que seules ces lésions ne sont pas suffisantes pour induire des leucémies, étant requises d'autres lésions associées.

Etiologie

Bien qu'elle soit toujours inconnue, ils ont été décrits un certain nombre de facteurs favorisants tels que:

- rayonnement ionisant
- l'exposition au radon
- syndromes héréditaires - Down, Bloom, Klinefelter, Fanconi.

Classification

La classification la plus utile et acceptée et celle immunologique. Ainsi, on distingue LAL de la ligne B et de la ligne T, avec les sous-types suivants selon l'immunophénotype:

- Ligne B
 - Pré-B primitive (nul)
 - Pré-pré-B
 - Pré-B
 - B
- Ligne T
 - Pré-T
 - T-commun
 - LAL-T chez l'adulte
 - HTLV-I positif

LAL du groupe pré-B (pré-B primitif, pré-pré-B et pré-B) représente 70-80% du total LAL.

La classification OMS (2008) intègre les données concernant l'immunophénotypage avec celles génétiques et moléculaires.

La leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B, non classés ailleurs

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t (9; 22) (q34; q11.2); BCR-ABL 1

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t (v; 11q23); MLL réarrangement

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t (12; 21) (p13; q22) TEL-AML 1 (ETV6-RUNX1)

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyper diploïdie

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypo diploïdes

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t (5; 14) (Q31; q32) IL3-IGH

Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t (1; 19) (q23; P13.3) TCF3-PBX1

Leucémie aiguë / Lymphome lymphoblastique T

Cytogénétique

Les anomalies cytogénétiques surviennent chez environ 85% des patients atteints de LAL et servent à stratifier les patients en groupes de risque.

- t (12; 21) est associée à la TEL-AML1. Elle est la plus fréquente anomalie cytogénétique chez les enfants avec LAL (~ 25%) et est associée à un pronostic favorable.
- t (4; 11) est associée à la maladie réfractaire et rechute précoce. Il apparaît dans 80% des cas chez les enfants et dans 6% des cas chez les adultes.
- t (9; 22) – le chromosome Philadelphie – a pour résultat l'activité tyrosine kinase qui interfère avec différentes voies de transduction du signal telles que la voie RAS. Il se produit dans 20% des cas chez les adultes atteints de LAL et dans 5% des cas pédiatriques.
- t (8; 14) est associée à un phénotype de cellule B mature et la perturbation du proto-oncogène c-myc. Elle représente 5% de l'ensemble LAL et donne un pronostic sévère.
- LAL-T. Dans 60% de la LAL-T est présente mutation activatrice dans le domaine NOTCH1 qui est associée à un pronostic favorable.

Les anomalies numériques sont également fréquentes. L'hypo diploïdie (<46 chromosomes), la pseudo-diploïdie (46 chromosomes avec d'autres anomalies structurales) et l'hyper-diploïdie (> 50 chromosomes). L'hyper diploïdie confère un pronostic favorable, tandis que l'hypo diploïdie et la pseudo-diploïdie renvoient vers un mauvais pronostic.

Facteurs de pronostic et groupes de risque

LAL avec des cellules T et des cellules B matures qui ont un pronostic plus réservé que le groupe pré-B. Ce dernier est stratifié en groupes à risque comme suit:

	Risque standard	Risque haut	Risque très haut	Risque ultra haut
L'âge	1-9	10-35	>35	<1
Leucocytes	<50.000		>50.000	
SNC	négatif		positif	
Caryotype	t(12;21), 11q23,	Triple trisomie 4/10/11	t(1;19)	t(9;22)
4/10/11				
Index ADN	>1,16		<1,16	
Réponse	rapide	retardé	échec de la thérapie induction	échec thérapeutique
	(<4 semaines)			(>4 semaines)

En général, les facteurs pronostiques favorables à LAL sont:

- jeune âge (mais pas moins de 2 ans)
- sexe féminin
- race blanche
- type B-commun
- sans détermination SNC au diagnostic
- rémission <4 semaines.

Tableau clinique

Semblable à LAM:

- des signes d'insuffisance médullaire (liés à l'anémie, thrombocytopénie, neutropénie, troubles de la coagulation)
- l'hyperleucocytose avec de l'leucostase: de l'hypoxie, des saignements de la rétine, de la confusion. La leucostase est moins fréquente que dans les LAM
- douleurs osseuses
- masse tumorale diastinale accompagnée de la toux et syndrome supérieur de veine cave LAL-T
- affection SNC: céphalées, confusion, paralysie des nerfs crâniens. Elle est présente chez 6% des patients au moment du diagnostic
- adénopathies (55% des patients)
- splénomégalie et une hépatomégalie (chez 45% des patients).

Investigations de laboratoire

Les mêmes que dans les LAM.

Traitement

Les mesures générales de soutien sont les mêmes que dans les LAM.

Traitement pathogène - la chimiothérapie se prolonge pendant une période de deux à trois ans et a les phases suivantes:

- Induction: comprend 2 phases en utilisant la chimiothérapie multi-agent comprenant la vincristine, le prednisone, la daunorubicine, la L-asparaginase, la cyclophosphamide et la cytarabine.
- consolidation: 4-6 cycles de poly-chimiothérapie utilisant souvent les mêmes substances que dans l'induction, mais aussi le méthotrexate à haute dose et la cytarabine, afin de prévenir les rechutes.
- réinduction (entrelacée entre les cycles de consolidation)
- maintenance: encore 2 ans à partir de la fin du traitement de consolidation avec 6-mercaptopurine associée au méthotrexate ± vincristine hebdomadaire. Contrairement à LAM, on a montré que le traitement d'entretien avec de faibles doses de chimiothérapie a des avantages significatifs en termes de survie des patients atteints de LAL.

Caractéristiques thérapeutiques: grâce à la haute fréquence de la méningite leucémique (jusqu'à 75% des cas qui n'ont pas reçu un traitement prophylactique), la prophylaxie des déterminations SNC est administrée en commençant avec la thérapie de l'induction II et consiste dans l'administration de méthotrexate intraspinal + cytarabine + dexaméthasone à laquelle il est associé l'irradiation du crâne et au cours de la thérapie de consolidation on administre par voie intraveineuse des doses de methotrexate en alternance avec la cytarabine à forte dose.

Les taux de guérison à ces régimes atteignent 75-80% chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes et diminue avec l'âge.

Traitement de LAL Ph +

La présence de chromosome Ph est associée à un pronostic très sévère dans tous les groupes d'âge. Sa fréquence augmente avec l'âge au moment du diagnostic (~ 50% des patients > 60 ans). L'introduction dans la thérapie d'inhibiteurs de tyrosine kinase, l'imatinib et le dasatinib (qui inhibent spécifiquement la protéine de fusion bcr-abl, empêchant ainsi son action proliférative) en combinaison avec la chimiothérapie a entraîné une amélioration significative des résultats thérapeutiques dans LAL Ph +, avec un taux de rémission complète de 94%. Cela a permis davantage aux patients d'accéder le transplant allogénique cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Conclusion

Le taux de guérison de LAL chez les enfants est entre 80 et 90%. Chez les adultes, cependant, bien que ~ 90% obtiennent une rémission complète, le taux de rechute post- rémission est élevé et la survie à long terme est seulement de 30-40%. Le transplant allogénique de CSH augmente le taux de survie globale à long terme à ~ 60% chez les patients présentant un risque standard. Des approches innovantes, à la fois dans une thérapie de transplantation et dans les thérapies ciblées (de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase, anticorps anti-CD22, anti-NOTCH), sont de plus en plus élaborées et utilisées, ce qui permet d'anticiper une amélioration des résultats concernant la survie à long terme.

Bibliographie:

1. Bassan R, Hoelzer D: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 29 (2011): 532 – 543
2. de Labarthe A et al: Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Imatinib combined with induction or consolidation therapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 109 (2007): 1408-1413
3. Duval M et al: Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J. Clin. Oncol.* 28 (2010): 3730-3738.
4. Faderl S et al: Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 116 (2010): 1165-1176.
5. Hahn T et al: The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence based review. *Biol. Bone Marrow Transplant.* 12(2006): 1-30
6. Jabbour E et al: Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. *Cancer* 116(2010) 23290-23300.
7. Ram R et al: Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer* 116(2010) 3447-3457.
8. Rowe JM et al: ECOG, MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 106(2005): 3760-3767.

Chapitre V

Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques représentent un groupe d'affections hétérogènes caractérisées par une hématopoïèse inefficace et cytopénie périphérique, comme suite de l'augmentation de l'apoptose, avec la tendance variable de progression vers une moelle osseuse inefficace leucémie ou vers une leucémie aiguë myéloïde.

Incidence

Elle affecte principalement les personnes âgées, mais peut survenir à tout âge.

Facteurs de risque:

- l'âge
- la chimiothérapie administrée antérieurement, associée à la radiothérapie
- substances toxiques: benzène, solvants organiques, tabac, produits pétroliers, engrais
- génétiques: rarement, surtout des syndromes familiaux.

Étiologie

En termes d'étiologie, SMD reconnaissent l'étiologie primaire, dans lequel le rôle des mutations génétiques est de plus en plus étudié et étiologie secondaire, dans laquelle on reconnaît le rôle des agents alkylants et des radiations.

Pathogénèse

En termes pathogéniques il s'agit d'une sélection d'un clone anormal, néoplasique, en sous pressant hématopoïèse normale et bloquant la maturation des cellules. L'évolution indolente de cette condition est donnée par la coexistence de l'hématopoïèse anormale avec celle normale; lorsque le blocage de la maturation est terminé, l'évolution vers la définition est la leucémie aiguë.

Classification

Il ya deux systèmes de classification:

1. OMS (Organisation mondiale de la santé) donne le plus nouveau classement qui compte sur la morphologie, le caryotype, les questions cliniques et fournit une information pronostique précieuse, utile dans les décisions de traitement.

2. FAB (française-américano-britannique) utilise une classification basée sur la morphologie, utilisée depuis 1982, qui définit cinq sous-types de SMD, elle est utile pour évaluer le pronostic et le risque de progression vers la leucémie aiguë.

Tableau 14. Classification OMS des syndromes myélodysplasiques

Type	Sang périphérique	Aspiré médullaire
Anémie réfractaire	- anémie - blastes rares ou absents	- dysplasie érythroïde - < 5% blastes - < 15% sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC)	- anémie - blastes absents	- ≥ 15% sidéroblastes en couronne - dysplasie érythroïde - <5% de blastes
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multiligne (CRDM)	- cytopénie (bi ou pan) - blastes rares ou absents - corps d'Auer absents - <1 x 10 ⁹ / L monocytes	- de la dysplasie dans ≥ 10% des cellules ≥ 2 lignées cellulaires myéloïdes - <5% de blastes - corps Auer absents - <15% sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB 1)	- cytopénie - <5% de blastes - corps d'Auer absents - <1 x 10 ⁹ / L monocytes	- dysplasie simple ou multiligne - 5-9% blastes - corps Auer absents
L'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB 2)	- cytopénie - 5-19% blastes - corps d'Auer ± - <1 x 10 ⁹ / L monocytes	- dysplasie simple ou multiligne - 10-19% blastes - corps d'Auer ±
SMD associé avec délétion isolée (5q) (syndrome 5q)	- anémie - <5% blastes - thrombocytes normaux ou augmentés	- mégacaryocytes normaux ou augmentés avec des noyaux hypolobés - <5% blastes - corps d'Auer absents - del (5q) isolée

Tableau 15. Classification FAB versus l'OMS des syndromes myélodysplasiques

FAB	OMS
anémie réfractaire (AR) <5% blastes	- anémie réfractaire (AR) - cytopénie réfractaire avec dysplasie multiligne (RCMD) - SMD non classé - SMD avec del (5q) isolé
anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC) <5% blastes +> 15% sidéroblastes en couronne	- anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RARS) - cytopénie réfractaire avec dysplasie multiligne et sidéroblastes en couronne (RCMD - SI)
anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) 5-20% blastes	- anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB 1) 5-9% blastes - anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB 2) 10-19% blastes
anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t) 21-30% blastes	leucémie myéloïde aiguë (LMA) > 20% blastes
Leucémie myélomonocytaire chroniques- (LMMC)	- SMD / SMPC - MDS non classé

Diagnostic positif

Les critères minimaux pour le diagnostic ont été recommandés par le *Consensus Working Group* et incluent deux préconditions de type critères (requis les deux), plus au moins 1 (sur 3) critères décisifs liés à SMD et d'autres critères.

Tableau 16. Critères minimaux pour le diagnostic SMD

<p>A. Pré-critères:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. cytopénie constante dans ≥ 1 des lignées cellulaires suivantes: <ul style="list-style-type: none"> • érythroïde Hb < 11 g / dl). • neutrophiles (nombre de neutrophiles < 1500 / MMC) • mégacaryocytes (numération plaquettaire $< 100\ 000$ / MMC) 2. exclusion de toutes les maladies hématologiques ou non-hématologiques qui peuvent causer une cytopénie ou une dysplasie
<p>B. critères décisifs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. dysplasie chez $\geq 10\%$ du nombre de cellules MO lignes suivantes: <ul style="list-style-type: none"> • érythroïde, neutrophilique ou mégacaryocytaire ou • $> 15\%$ sidéroblastes en couronne 2. 5-19% blastes dans MO 3. anomalies chromosomiques typiques (par caryotype conventionnel ou FISH)
<p>C. d'autres critères</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Phénotype anormal des cellules MO, indicateur clair de la population monoclonale des cellules érythroïdes et / ou myéloïdes par cytométrie de flux. 2. Signes de clairs de la population monoclonale 3. Réduction marquée et persistante de la formation des colonies MO et / ou la présence de progéniteurs des cellules

Le diagnostic peut être déterminé si les deux pré-critères **(A)** et au moins un critère de décision **(B)** sont remplis. D'autres critères **(C)** doivent être considérés si aucun critère de décision (B) n'est pas accomplis, mais il soulève la suspicion de SMD et peut aider à obtenir une conclusion - le patient est atteint de SMD ou fortement suspecté de SMD. D'autres critères **(C)** ne sont pas considérés comme des exigences standard dans tous les centres. Dans ce cas, les patients doivent être examinés et suivis jusqu'à ce que le diagnostic de SMD se confirme.

Le diagnostic de cytopénie idiopathique à signification indéterminée a été introduit pour décrire les cas de cytopénie dans ≥ 1 ligne cellulaire pour ≥ 6 mois, mais qui ne répondent pas aux critères minimaux de diagnostic et qui ne peuvent pas être expliqués par d'autres diagnostics. Ces patients doivent être surveillés par des hémoleucogrammes répétés tous les 1-6 mois et de l'aspirât médullaire quand il est soupçonné le diagnostic de SMD.

Concernant les analyses cytogénétiques connexes, on a trouvé que les anomalies les plus courantes impliquant les chromosomes 5, 7, 8, 11, 12, 13, 17 et 20. Les typiques sont 8+, 7- ou 7q - 5 - ou 5q -. Comme valeur pronostique - favorable - 5q - isolé 20q- et caryotype normal, défavorable - ≥ 3 anomalies, 7 ou 7q -.

Diagnostic différentiel

1. D'autres causes d'anémie - hémolyse, hémorragie, insuffisance rénale,
2. d'autres causes de neutropénie – drogues, infections virales,
3. d'autres causes de thrombopénie – médicaments/ drogues, PTI
4. d'autres causes de bi- ou pancytopénie - drogues, infection, anémie aplasique
5. d'autres causes de monocytose - infections, LAM; ou neutrophiles - infections, LMC
6. causes réactives de dysplasie médullaire - anémie mégaloblastique, VIH, alcoolisme, la thérapie cytotoxique récente, maladies intercurrentes sévères
7. d'autres causes d'hypoplasie médullaire dans les SMD hypoplasiques - l'anémie aplasique, HPN.

Facteurs pronostiques des SMD

International Prognostic Scoring System (IPSS)

En utilisant le pourcentage de blastes de MO, l'examen cytogénétique de MO et le nombre de cytopénies, on a réalisé un score de risque et les patients ont été stratifiés en quatre groupes distincts. Ces scores excluent LMMC avec WBC 12000 / mmc, cette condition pathologique est considérée plus comme SMPC que de SMD.

Tableau 17. Calcul du score IPSS

Variables pronostiques	valeur du score				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
MO- blastes %	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Caryotype	bon		intermédiaire		mauvais
Cytopénies	0/1		2/3		

Tableau 18. Le pronostic basé sur le score IPSS

Groupe risque IPSS	Score combiné	survie moyenne	Evolution vers LAM (25%)
Petit	0	5.7 ans	9.4 ans
Intermédiaire 1	0.5 - 1	3.5 ans	3.3 ans
Intermédiaire 2	1.5 - 2	1.2 ans	1.1 ans
élevé	> 2.5	0.4 ans	0.2 ans

Variantes cliniques de SMD

Ces variantes ont été reconnues avant le développement des classifications FAB et OMS en raison des caractéristiques cliniques distinctifs. De nos jours, il est encore plus important d'identifier certains d'entre elles grâce aux nouvelles options thérapeutiques existantes.

a. syndrome 5q:

- définie séparément dans la classification de l'OMS,
- clinique indolente,
- taux faible de progression vers une LAM (10%),
- anémie sévère, macrocytose prononcée, globules blancs dans un taux normal ou modérément faible, plaquettes normales ou modérément élevées, dysplasie mégacaryocytaire, sans excès de blastes,
- taux de réponse accrue à la lénalidomide.

b. anémie sidéroblastique pure:

- défini comme anémie sidéroblastique avec dysplasie limitée aux cellules érythroïdes
- meilleure survie que lorsqu'elle est associée aux changements dysplasiques au niveau des lignées cellulaires myéloïdes et mégacaryocytaires
- risque faible de progression vers une LAM
- augmentation du risque de la sidérose de transfusion.

c. SMD secondaire:

- incidence augmentée en raison du succès de la chimiothérapie et à la croissance du niveau de pollution
- la présence de multiples anomalies chromosomiques chez presque tous les patients
- pronostic pire que SMD de novo.

d. SMD hypoplasique:

- moins de 15% des cas de SMD ont de la hypocellularité médullaire sur BOM
- rarement on peut voir de la dysplasie mégacaryocytaire + _ myéloïde ou de l'excès de blastes
- difficile à distinguer de l'anémie aplasique, où la pancytopenie est plus sévère
- examen cytogénétique avec la détermination des changements typiques SMD qui pourrait être nécessaire pour diagnostic - CD34+ suggère SMD
- elles peuvent répondre à un traitement immunosuppresseur.

e. SMD avec myélofibrose:

- plus fréquemment dans SMD secondaire
- MO hypercellulaire avec myélofibrose et dysplasie dans au moins deux lignées cellulaires
- la dégradation rapide, généralement sans organomégalie
- le diagnostic différentiel de leucémie mégacaryocytaire aiguë, SMPC, métastases, leucémie à tricholeucocytes et les lymphomes.

Traitement

Les classifications OMS / FAB et les catégories de risque IPSS sont utilisées à la hiérarchisation des priorités thérapeutiques. Les guides NCCN (*Clinical Practice Guidelines in Oncology* / Lignes directrices de pratique clinique en oncologie) recommandent la stratification des patients en deux groupes principaux de risque:

- a. risque relativement faible avec IPSS faible / intermédiaire 1
- b. risque augmenté avec IPSS intermédiaire 2 / augmenté.

Pour les patients à faible risque, une approche "watch and wait" peut être adoptée avant la thérapie d'introduction. Le traitement de soutien est probablement le seul indiqué.

Pour ceux à faible risque / intermédiaire 1 SMD, ils devraient être traités avec de la thérapie moins intensive, ils vont développer une dépendance transfusionnelle.

Chez certains patients atteints de maladie progressive et risque faible / intermédiaire 1 il est suggéré TMO. La thérapie intensive est suggéré pour les patients avec un risque intermédiaire 2 / augmenté si ils la peuvent tolérée. Le traitement palliatif ou expérimental est indiqué pour les patients présentant SMD avec risque intermédiaire 2/ élevé, qui ne sont pas éligibles pour la thérapie intensive, vu le maintien de la qualité de vie et réduire la progression de la maladie.

A. Le traitement de soutien:

a. transfusion de masse érythrocytaire:

- administrée dans les cas d'anémie symptomatique

b. le traitement chélateur du fer:

- il est pris en compte lorsque le patient a reçu 20-25 unités de MER, pour les valeurs de la ferritine sérique > 2500 mg / L

- La déféroxamine (Desféral) - dose de 20-40 mg / kg toutes les 12 heures, administration sc 5-7 nuits / semaine avec la réduction à 25 mg / kg quand la ferritine est inférieure à 2000 mg / L. On peut ajouter de la vitamine C de

100 à 200 mg/jour p.o. après 1 mois. On va surveiller la fonction rénale, effectuer de l'audiométrie et examen ophtalmologique avant la thérapie et annuel après.

▪ Déférasirox (Exjade) - 20-30 mg / kg / jour par voie orale (une fois / jour). Le patient va être suivi mensuel pour les fonctions rénales et hépatiques, examen ophtalmologique et ORL avant la thérapie et annuel après.

▪ Défériprone (Ferriprox) - 25 mg / kg 3 fois / jour.

c. transfusions de masse thrombocytaire:

- administré à des patients ayant des problèmes d'hémorragies et thrombocytopénie sévère

- acide tranexamique 0,5 -1g 3 fois / jour, peut être utile chez les patients présentant un saignement réfractaire à l'administration de thrombocytes ou à ceux avec une thrombocytopénie sévère.

d. thérapie anti-infectieuse:

- antibiotique à large spectre et / ou des antifongiques peuvent être administrés sous la neutropénie fébrile.

B. traitement de faible intensité

a. l'érythropoïétine

- maintient relativement stable le taux d'hémoglobine,

- il n'influence pas la progression de la maladie vers LAM

- la réponse au traitement dans 6-8 semaines.

b. FSC-G - utile chez les patients atteints de neutropénie ou chez ceux avec des infections récurrentes ou résistantes aux antibiotiques.

c. lénalidomide

- réponse clinique majeure et réponse cytogénétique chez la plupart des patients atteints du syndrome 5q -

- effet cytotoxique directe sur clone 5q

- dose et l'administration: 10 mg / jour pendant 21 jours, toutes les 4 semaines

- la dose optimale et la durée du traitement ne sont pas établies.

d. thérapeutiques aux agents hypo-méthylés

- azacytidine 5-azacytidine (Aza-C) et décitabine (5-aza-2-désoxycytidine) - réduisent le risque de transformation leucémique,

- Aza - C - obtient une réponse hématologique. La dose de 75 mg / mp / jour s.c.7 jours, mensuels 4-6 cycles,

- décitabine - dose de 45 mg / mp/ jour
- Aza - C et décitabine:
- réponse au bout de quelques mois,
- il exige un minimum de 3 cycles avant de répondre,
- durée de la réponse <1 an.

e. immunosuppression

- globuline antithymocyte, 40 mg / kg / jour pendant 4 jours. La réponse au traitement est associée à un avantage significatif de survie,
- cyclosporine A: peut réduire la dépendance sur les transfusions, améliore l'hémoglobine, les neutrophiles, les plaquettes.

f. chimiothérapie non intensive

- l'hydroxycarbamide utilisée dans le contrôle de la monocytose LMMC; on peut atteindre une maîtrise optimale des myeloproliférations avec un minimum de cytopénie,
- de faibles doses de Melphalan (2 mg / jour) - réponse obtenue chez les patients atteints d'AREB ou AREBt, sans effets secondaires et une survie prolongée.

C. Thérapie intensive

a. chimiothérapie

- d'induction pour LAM - peut être envisagée chez les patients <60 ans avec un bon état de performance et de risque intermédiaire 2 / augmenté. Sans l'option du transplant médullaire, les bénéfices sont minimaux, sans prolonger la survie.

b. La thérapie avec des doses élevées et TMO

Bibliographie:

1. Williams Hematology, Ed. The Mc Graw – Hill Companies USA, 2010, pag.88;
2. Wintrobe's Clinical Hematology, Ed.Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2009, USA
3. Drew Provan, Charles R.J. Singer, Trevor Baglin, Inderjeet Dokal: Oxford Hematology, Oxford University Press, 2009, pag.219-232.

Chapitre VI

Néoplasmes Myéloprolifératifs

Introduction

Le système de classification des hémopathies malignes de 2008, de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), utilise les informations histologiques et génétiques pour classer les tumeurs myéloïdes dans cinq catégories:

- leucémie myéloïde aiguë (LAM)
- syndromes myélodysplasiques (SMD)
- syndromes myéloprolifératifs (NMP)
- "SMD / NMP"
- néoplasmes myéloïdes / lymphoïdes associés à des éosinophilies et des réarrangements du récepteur du facteur de croissance dérivé des thrombocytes α / β ou du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 1 (Tableau 27).

La catégorie NMP est sous-classifiée en huit entités distinctes:

- leucémie myéloïde chronique (LMC)
- polyglobulie de Vaquez / polycythemia vera (PV)
- thrombocytémie essentielle (TE)
- myélofibrose primitive (MP ou MMM)
- mastocytose systémique (SM)
- leucémie chronique éosinophilique, non spécifique
- leucémie chronique neutrophilique
- «NMP, inclassable".

Les quatre premiers sont appelées NMP "classiques" et se distinguent en NPP avec BCR-ABL-positive (LMC) et BCR-ABL négative.

VI.1. Leucémie myéloïde chronique

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie relativement rare, mais elle est l'un des néoplasmes les plus étudiés et mieux compris, dans lequel on a trouvé un lien génique direct.

La leucémie myéloïde chronique est caractérisée par une translocation génétique équilibrée t (9; 22) (q34, q11.2), impliquant une fusion de l'oncogène Abelson (ABL) du chromosome 9q34 avec le gène percé (BCR) sur le chromosome 22q11.2. Cette réorganisation est connue sous le nom de chromosome Philadelphie (Ph).

La conséquence moléculaire de cette translocation est la génération d'un oncogène de fusion BCR-ABL, qui se traduit par une oncoprotéine Bcr-Abl. Bcr-Abl a une activité de transformation en raison de son activité constitutive de kinase, résultant de la transduction de la voie de signalisation multiple conduisant à la prolifération incontrôlée des cellules et à une apoptose réduite. Ainsi, se réalise une expansion des cellules souches pluripotentes malignes dans la moelle osseuse. La leucémie myéloïde chronique est généralement diagnostiquée en phase chronique (CP) et, non traitée, passe en phase accélérée (PA) jusqu'à une phase blastique terminale (PB).

Incidence, épidémiologie et étiologie

LMC est responsable pour 15% - 20% des cas de leucémie. Elle a une légère prédominance masculine. L'incidence annuelle est d'environ 1-2 cas pour 100 000 adultes. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 55-60 ans, elle est rare chez les enfants et les adolescents. Il n'y a pas d'affections familiales connues dans la LMC. Le risque n'est pas accru chez les jumeaux monozygotes ou chez les parents des patients atteints de LMC.

Il n'y a pas d'agents étiologiques connus incriminés dans la LMC. Les rayonnements ionisants (bombe ou accidents nucléaires, des traitements de radiothérapie dans la spondylarthrite ankylosante et le cancer du col) ont accru le risque de LMC. L'incidence est d'environ 5 à 10 ans après l'exposition et elle est dépendante de la dose d'agent nuisible. Le risque de LMC n'est pas accru chez les personnes qui travaillent dans l'industrie nucléaire.

L'exposition au benzène augmente le risque de leucémie myéloïde aiguë, mais pas de LMC. LMC n'est pas une leucémie secondaire au traitement d'autres types de cancer par rayonnement et / ou par agents d'alkylation.

Pathogénèse

La caractéristique de la LMC et de la sous-population de patients atteints de leucémie aiguë lymphocytaire avec chromosome Ph positif (Ph +) est le marqueur génétique, le chromosome Ph, la protéine de fusion BCR-ABL.

- L'oncogène c-ABL, l'homologue cellulaire du gène transformateur du virus de la leucémie murine Abelson est localisée au niveau de 9q34. Le produit de ce gène, une protéine ayant un poids moléculaire de 145 kd, a une activité tyrosine kinase (rôle de transducteur de message de la surface cellulaire vers le noyau). C-ABL est transportée sur le bras long du chromosome 22 sur une zone relativement petite (5-6 pb) appelé BCR (*breakpoint cluster region* /point d'arrêt).

- La fusion BCR-ABL dans un gène hybride crée un ARN messager de fusion, responsable de la synthèse d'une protéine d'un poids de 210 kd, nommée P210-BCR-ABL. Cette protéine a une activité de la tyrosine kinase intense. Le gène BCR-ABL a un effet anti-apoptotique, les cellules Ph + échappant dans une certaine mesure au processus naturel de mort cellulaire programmée (apoptose).

On a identifié trois types de BCR: M-BCR (majeure) le plus souvent, générant de la protéine p210 m-BCR (mineur), codant une protéine de 190 poids kd (p190), et μ -BCR (micro) résultant une protéine de fusion de 230 kD. Le type M-BCR est associé, cliniquement et cytologiquement, avec la forme classique de la LMC, le type m-BCR est associé avec l'hyperplasie du composant monocytaire, il y ayant des similitudes avec la leucémie myélo-monocytaire chronique, il peut avoir un pronostic plus sévère et μ -BCR, rarement rencontré, associé soit avec la forme neutrophile de la LMC soit avec des formes de thrombocytose extrême et pronostic défavorable.

- L'oncogène c-SIS, l'homologue humain du gène transformateur du virus du sarcome simien est transloqué de 22q sur 9q. Ceci codifie le facteur de croissance dérivé thrombocytaire, un stimulateur du fibroblaste; dans la phase chronique cet oncogène n'est pas exprimé.

Bcr-Abl est une tyrosine kinase qui fonctionne en continu et a pour résultat une signalisation constitutive dans une variété de circuits intracellulaires. Elle peut influencer la croissance des cellules, la motilité, les mécanismes angiogéniques et apoptotiques nécessaires pour la transformation cellulaire dans une lésion cancéreuse.

Transition de CP à des stades avancés de la LMC est un phénomène mal compris. La pathogénèse de la maladie est basée sur la capacité Bcr-Abl d'influencer la réplication génomique, ce qui entraîne des modifications génétiques supplémentaires.

Caractéristiques cliniques et les stades de la maladie

Environ 30-50% des patients diagnostiqués avec de la LMC sont asymptomatiques. La maladie est suspectée à l'examen physique de routine ou par des tests de laboratoire (hémogramme). Le diagnostic est souvent fait au cours de la CP.

Les patients éprouvent:

- fatigue,
- perte de poids
- état générale influencée,
- satiété précoce,
- sensibilité ou une douleur dans l'hypocondre gauche.

Manifestations rares comprennent:

- hémorragie (associée à une diminution des plaquettes et / ou dysfonction plaquettaire),
- thrombose (associée à une thrombocytose et / ou leucocytose marquée)
- arthrite goutteuse (augmentation des niveaux d'acide urique)
- priapisme,
- hémorragies rétiniennes,
- ulcération gastro-intestinale.

Les symptômes de la leucostase (dyspnée, somnolence, incoordination, confusion) sont rares dans CP, malgré le nombre de globules blancs (WBC) supérieure à $100 \times 10^9 / L$.

- La splénomégalie est le signe physique le plus constant de la LMC, détectée dans 50% à 60% des cas. L'hépatomégalie est moins fréquente (10-20%).

- La lymphadénopathie et l'infiltration de la peau ou d'autres tissus est rare. Lorsqu'elles sont présentes, sont en faveur de la LMC avec Ph négatif LMC-FA ou PB.

- La céphalée, les douleurs osseuses, les arthralgies, les douleurs dues à un infarctus splénique et la fièvre sont plus fréquents dans la transformation de la LMC.

Caractéristiques de laboratoire

Données de laboratoire en phase chronique

Hémogramme:

- La leucocytose dépasse presque toujours le chiffre de 25 000 / μ l et > 100 000 / μ l chez 50% des patients. Les valeurs de plus de 1.000.000 / μ l sont rares.
- Anémie, généralement, modérée;
- Environ 50% des cas présentent un nombre de thrombocytes augmenté;
- Frottis de sang périphérique: il y a toutes les étapes de maturation du granulocyte: myéloblastes dans un taux réduit (1-10%), promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes, granulocytes non segmenté et segmentés. Certains granulocytes sont hypersegmentés.
- Le pourcentage de basophiles est agrandi, habituellement de 10-15%. Les basophiles augmentent dans FA et PB.
- Le pourcentage des éosinophiles est souvent augmentée.
- Le nombre absolu de lymphocytes est augmentée en raison des lymphocytes T
- Dans 90% des cas, la phosphatase alcaline leucocytaire (FAL) est faible ou absente, croit en rémission, infections, myélofibrose, grossesse, FA et PB.
- Anisothrombocytose est commune, aux stades avancés de la maladie, des noyaux de mégacaryocytes ou micro-mégacaryocytes apparaissent dans le sang périphérique.
- L'anisocytose et la poiquilocytose érythrocytaire sont modérées, dans les phases avancées augmente le pourcentage d'érythroblastes périphériques, il peut apparaître des hématies « en larmes » (dacryocytes) - expression de l'hématopoïèse extramédullaire avec myélofibrose.

La médullogramme est caractéristique. MO est hyperplasique (le tissu hématopoïétique représente 75-90% du volume médullaire, le tissu adipeux étant réduit).

- La série granulocytaire est hyperplasique, le rapport granuloérythrocytaire peut être de 10 à 30 / l (normalement 2-4 / l), elle est déviée vers la gauche. Le pourcentage des éosinophiles et des basophiles est augmentée proportionnellement à celui périphérique.
- La série érythrocytaire est de pourcentage réduit, dominant principalement des érythroblastes basophiles.
- La série mégacaryocytaire est hyperplasique dans la plupart des cas, étant présents de petits mégacaryocytes hypolobés.

BOM relève de la fibrose réticulinique. La fibrose intense similaire à celle observée dans MMM se produit dans 20% des cas, se met en corrélation avec la splénomégalie marquée, l'anémie sévère, pourcentage accru de blastes et des anomalies cytogénétiques.

Investigations cytogénétiques:

- le chromosome Ph est présent dans plus de 90% des cas dans les précurseurs myéloïdes, dans les lymphocytes B et parfois dans les lymphocytes T périphériques.
- Dans 8% des cas, il existe des variations de la translocation typique 9-22:
 - simples: qui intéressent le chromosome 22 et un chromosome, autre que le neuf.
 - complexes: qui intéressent au moins 3 chromosomes, y compris les chromosomes 9 et 22.
- t (9; 22) se trouve aussi dans 5% des cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM), et dans 20-30% des cas de LAL Ph +. Dans LAL, BCR diffère habituellement de celui de LMC, il codifie une protéine de 190 kd de poids (p190).

Anomalies biochimiques:

- L'hyperuricémie est le résultat du turnover accru des cellules myéloïdes. Le risque d'accidents d'hyperuricémie (arthrite, lithiases, néphropathie urique) augmente après les traitements intensifs.
- Le niveau sérique de la vitamine B12 est élevé, étant en liaison avec les transcobalamines I et III (produits dans le granulocyte). Il peut se produire une anémie pernicieuse, avec le niveau de la vitamine B12 normal ou élevé, en augmentant la proportion de vitamine B12 étroitement liée à la transcobalamine au détriment de la forme utilisable, liée à la transcobalamine II.
- Lactico-déshydrogénase (LDH) est augmentée.
- l'histaminie est augmentée et elle est responsable de l'apparition de l'ulcère duodénal, ainsi que des symptômes comme de l'urticaire au froid et des démangeaisons.

Diagnostic

Le diagnostic de LMC typiquement consiste dans:

- leucocytose avec déviation à gauche persistante inexplicée (ou, occasionnellement, thrombocytose) chez un patient avec une splénomégalie;
- la présence de l'anomalie du chromosome Ph dans la cytogénétique de routine ou dans le réarrangement BCR-ABL;
- anomalies BCR-ABL du chromosome Ph par la technique FISH ou des techniques moléculaires modernes.

La technique moléculaire de la réaction de polymérase en chaîne (PCR) de la transcriptase inverse est d'une haute sensibilité pour la détection d'une maladie résiduelle minimale. Le test PCR peut être qualitatif (QPCR), fournissant des informations sur la présence de la transcription de BCR-ABL, ou quantitatif, elle permet l'évaluation du message BCR-ABL. PCR qualitatif est utile pour le diagnostic de LMC; PCR quantitatif est recommandé dans la surveillance de la maladie résiduelle.

Le chromosome Ph est généralement présent dans 100% de métaphases, souvent comme anomalie unique. 10 à 15% des patients avaient des changements chromosomiques supplémentaires (évolution clonale) qui impliquent la trisomie 8 iso chromosome 17, la perte supplémentaire du matériau de 22q, Ph double ou d'autres. Quatre-vingt-cinq pour cent des patients ont translocation (9; 22) typique, 5% ont translocation variée. Les patients avec des variantes Ph ont répondu au traitement et aux pronostos similaires avec LMC au chromosome Ph-positif.

Diagnostic différentiel

La leucémie myéloïde chronique peut être confondue avec des réactions leucémoïdes. Elles ont les caractéristiques suivantes:

- sont habituellement transitoires,
- ont une cause temporelle (infection sévère, stéroïdes, stress)
- ont de modestes augmentations des leucocytes jusqu'à $50 \times 10^9 / L$ avec vacuolisation granulocytaire toxiques et des organismes Döhle dans les granulocytes,
- un niveau normal ou élevé de FAL.

Les corticostéroïdes peuvent provoquer rarement du neutrophile avec déviation vers la gauche.

La leucémie myéloïde chronique doit être distinguée des autres syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératif:

- leucémie myélomonocytaire chronique,
- syndrome myélodysplasique,
- métaplasie myéloïde agnogenique (MMM),
- maladie de Vaquez,
- thrombocytose essentielle.

La différenciation CML d'autres maladies chroniques myéloprolifératifs:

- Dans la métaplasie myéloïde avec myélofibrose (MMM) sont caractéristiques la splénomégalie importante et la leucocytose modérée. La

présence de globules rouges "en larme", d'un pourcentage élevé des érythroblastes et des fragments ou des noyaux permet une différenciation des mégacaryocytes, dans des cas moins typiques, l'absence de Ph tranche le diagnostic.

- la thrombocytémie essentielle (TE) se distingue de LMC par la présence des accidents thromboemboliques et hémorragiques, la thrombocytose extrême, la leucocytose modérée et la déviation moins prononcée vers la gauche de la formule leucocytaire.

- la maladie de Vaquez (PV). La polyglobulie est rarement présente au début de LMC. PV surpris après un saignement peut parfois créer des difficultés dans la différenciation de CML; dans cette situation, FAL est augmentée, Ph est absent.

La différenciation de LMC diagnostiquées en poussée blastique de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou la leucémie lymphoblastique (LAL) peut être difficile, surtout que 5% de LAM et 15-30% de LAL des adultes sont Ph positif. Le tableau clinique (apparition clinique aiguë, splénomégalie modérée ou absente), hématologique (anémie et une thrombocytopenie sévère, absence de la basophile) et cytogénétique (différences entre BCR de LA et de celui de LMC) dirige le diagnostic.

Un diagnostic difficile est enregistré chez les patients avec une image morphologique typique de LMC (splénomégalie, leucocytose), mais qui n'ont pas le chromosome Ph.

- Dans certains cas, le gène BCR-ABL hybride peut être démontré par des études moléculaires. Les patients qui sont Ph négatifs et BCR-ABL négatifs ont souvent de la leucémie myélomonocytaire chronique.

- Les patients peuvent avoir de l'hyperplasie myéloïde avec la participation sélective des neutrophiles, des éosinophiles et des basophiles. Ils sont décrits comme ayant de la leucémie chronique éosinophilique ou basophilique et ne présentent pas la preuve de chromosome Ph ou du gène BCR-ABL.

- Parfois, les patients atteints de LMC Ph positif peut présenter de thrombocytose essentielle (thrombocytose marquée sans leucocytose).

Des études cytogénétiques sont nécessaires chez tous les patients avec une thrombocytose essentielle pour identifier les patients avec LMC Ph positif et présentation similaire avec la thrombocytose essentielle.

La plupart des patients évoluent en FA avant PB, mais 20% évoluent en PB sans passer par FA.

La phase accélérée évolue avec de l'anémie grave, de la splénomégalie et d'une infiltration organique.

La phase accélérée:

Les symptômes de la phase d'accélération:

- splénomégalie progressive
- Accentuation de l'anémie
- Syndrome hémorragique
- Fièvre, transpiration, perte de poids.

Données de laboratoire en phase accélérée:

- Augmentation du nombre de globules blancs.
- Augmentation FAL.
- Augmentation du pourcentage de leucocytes.
- Fibrose médullaire.

Des anomalies chromosomiques en addition: trisomie 8 (8+), l'isochrome du bras long du chromosome 17 (izo17q), la duplication Ph1 (PH1-PH1), la trisomie 19.

- Le temps de doublement des leucocytes est raccourci à quelques jours.

Critères pour la phase accélérée

- blastes de 10% à 19% dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse.
- > 20% basophiles dans SP.
- thrombocytopenie (<100 000 / μ l) indépendante de traitement ou de thrombocytose persistante > 1000000 / mmc qui ne répond pas au traitement.
- Evolution cytogénétique clonale (identification de nouveaux clones, avec anomalies cytogénétiques distinctes outre que le clone Ph.

Autres changements observés dans FA:

- besoin accru de chimiothérapie.
- splénomégalie réfractaire au traitement.
- présence d'une fibrose médullaire.
- triade L > 50000 / μ l + H < 25% + Tr < 100 000 / μ l.
- fièvre et / ou douleurs osseuses persistantes, sans autre explication.

BP se présente comme une leucémie aiguë avec aggravation des symptômes constitutionnelle, des saignements, de la fièvre et des infections.

La phase aiguë (poussée blastique):

Les symptômes dans la poussée blastique ressemblent à celle de la leucémie aiguë:

- anémie sévère.
- hémorragie cutané-muqueuse, digestive, cérébrale.
- infections sévères.
- douleurs osseuses.
- lymphadénopathie volumineuse
- essoufflement, des troubles de la conscience jusqu'au coma.

Données de laboratoire dans la phase blastique:

- anémie sévère,
- thrombocytopenie sévère,
- blastose périphérique. Les blastes sont dans la plupart des cas de lignée myéloïde (aggravation myéloïde), rarement de lignée lymphoïde (aggravation lymphoïde dans 10-20% des cas). Rarement la poussée blastique est mixte (avec des myéloblastes et des lymphoblastes) ou biphénotypique (la cellule contient des caractères phénotypiques et de myéloblaste et de lymphoblastes).
 - Blastose osseuse > 20%.

Critères phase blastique

1. 20% de blastes présents dans le sang périphérique (SP) ou MO.
2. La présence de blastomes extramédullaire.

Evolution. Pronostic

Le pronostic de LMC a beaucoup changé au cours des dernières années. L'introduction de la thérapie à l'interféron et l'apparition de la première rémission cytogénétique étaient des changements majeurs dans l'évolution et le pronostic des patients atteints de LMC. Depuis 1999 est introduit l'*imatinib*, le premier médicament "cible" moléculaire et, une fois avec lui, les espoirs de guérison de LMC par la médication. L'apparition des premiers cas de résistance à l'*imatinib* a créé le développement de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase (*dasatinib*, *nilotinib*).

La stratification pronostique de LMC est importante, parce que l'approche thérapeutique dépend en grande partie des facteurs de risque.

Facteurs de pronostique défavorables en phase chronique

- âge > 60 ans
- rate ≥ 10 cm en dessous du rebord
- blastes > 3% en SP ou MO
- basophiles > 7% en SP ou > 3% MO
- ≥ 700.000 plaquettes / μ l

Le score Sokal a été utilisé pour traiter les patients atteints de LMC traités conventionnellement, le score Hasford qui le suit est utilisé pour ceux traités avec IFN. α . Les deux systèmes gardent aussi leur valeur dans les nouveaux traitements "ciblés" avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Un nouveau score pronostique est développé, le score Eutos, qui est des supérieur au scores Hasford et Sokal, en vertu de l'obtention d'un pronostic précis et en raison de sa simplicité.

Le risque des patients atteints de LMC dirigés vers la greffe allogéniques de cellules souches hématopoïétiques est évalué en utilisant Le Groupe Européen de Transplantation Médullaire (EBMT), qui tient compte des facteurs de risque connus avant la transplantation: l'histocompatibilité, le stade de la maladie au moment de la transplantation, l'âge et le sexe du donneur et du receveur. Le score de risque varie de 0 à 7, tant le score est plus élevé, tant le risque de décès dû à la transplantation est élevé.

Le score Eutos s'applique aux patients traités par *imatinib* et n'utilise pas les classifications qui incluent des facteurs pronostiques (l'âge, la numération plaquettaire, des cellules blastiques et des éosinophiles), qui ne semblent pas modifier la réponse à *l'imatinib*.

Le score EUTOS utilise le pourcentage de basophiles et la taille de la rate, comme éléments de base pour distinguer entre le groupe des patients à risque élevé et ceux à risque faible. Il peut être utilisé pour identifier les patients atteints de LMC avec une probabilité faible de réponse au traitement et de survie.

La formule de calcul du score Eutos:

$7 \times \text{No. Basofiles} + 4 \times \text{la taille de la rate}$

Sur la base du score Eutos, on a établi deux groupes à risque:

- risque faible: le score ≤ 87
- risque élevé: score > 87.

Le traitement de la LMC

Le traitement par l'*imatinib*

Du point de vue historique, la LMC a été traitée avec du *busulfan* ou de l'*hydroxyurée*, mais elle a présenté un mauvais pronostic. Ces agents ont contrôlé les manifestations hématologiques de la maladie mais n'ont pas retardé la progression vers FA et PB.

Le traitement avec l'interféron alpha (IFN- α) a induit une réponse cytogénétique complète chez 5-25% des patients atteints de LMC dans CP et il a amélioré la survie par rapport aux traitements antérieurs. La combinaison d'IFN- α avec de la cytarabine a produit des avantages supplémentaires.

La transplantation allogénique de cellules souches (SCT) peut être curative dans la LMC, elle est applicable uniquement à de certains patients atteints de LMC et présente un risque important de morbidité et de mortalité.

L'*Imatinib*, une petite molécule d'inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK), a été le premier médicament ciblant Bcr-Abl et il est devenu le traitement standard pour la LMC en CP précoce, sur les taux de réponse excellent et un profil de toxicité favorable.

Le taux de survie globale (OS) chez les patients traités par l'*imatinib* est de 86%. L'*imatinib* est bien toléré, ses effets indésirables sont: cytopénies, augmentation des transaminases, des douleurs abdominales et des nausées. Il n'y a eu aucun nouvel effet indésirable dans le traitement à long terme.

La dose standard pour *imatinib* chez les patients traités dans CP est de 400 mg / jour. Recommandé: doses - 400 mg CP; 600 mg - 800 mg AP; 800 mg BP.

L'*imatinib* est pris en une seule dose, de préférence le matin, à jeun.

Surveillance de la réponse lors le traitement avec ITK

Il est nécessaire de contrôler à intervalles réguliers, établis, la réponse thérapeutique, pour déterminer une rechute ou si un patient ayant LMC a atteint un certain niveau de la réponse thérapeutique sur une période de temps.

Le but du traitement est d'obtenir RH, RCy et RM, dans certains moments du temps, de l'initiation du traitement. Les définitions opérationnelles établies par l'ELN pour la réponse et l'échec du traitement sont basées sur les repères de 3, 6, 12 et 18 mois.

Critères de réponse au traitement dans LMC

1. La réponse hématologique complète (RHC)

- patient asymptomatique
- manque de splénomégalie palpable
- leucocytes <10 000 / μ l
- sans cellules immatures sur le frottis périphérique
- thrombocytes <450 000 / μ l
- <5% basophiles

Investigations hématologiques

Toutes les 2 semaines jusqu'à RHC, ensuite tous les 3 mois.

2. La réponse cytogénétique (RCyC)

- Complète: cellules Ph positives dans la moelle = 0%
- Partielle: cellules Ph positives dans la moelle = 0-35%
- Mineure: cellules Ph positives dans la moelle = 36-65%
- Minimale: cellules Ph positives dans la moelle 66% -95%
- sans réponse Ph positif > 95%

Investigations cytogénétique

Pour établir le diagnostic, les investigations sont recommandées à 3 et à 6 mois, puis tous les 6 mois pour atteindre RCyC, et finalement tous les 12 mois.

3. La réponse moléculaire

- Réponse moléculaire majeure - réduction de ≥ 3 log du produit BCR-ABL de transcription <0,1
- Réponse moléculaire complète: BCR / ABL indétectable ou transcription détectable

Investigations moléculaire tous les 3 mois jusqu'à la confirmation RMM, puis tous les 6 mois.

ELN définit la réponse et l'échec en termes d'événements qui peuvent se produire à tout moment durant le traitement. La réponse générale dans le cas de traitement de première ligne chez les patients atteints de LMC-PC peut être défini comme optimal ou échoué.

Recommandations pour la gestion de la leucémie myéloïde chronique

Recommandations pour la ligne I, II et la ligne sous-sécante de traitement LMC-PC

Au choix de TKI il devrait être considéré: la tolérance, la sécurité et les caractéristiques des patients, les particularités de l'âge et les comorbidités.

La réponse peut être évaluée que par des tests moléculaires ou cytogénétiques, si possible, il est souhaitable de faire les deux tests, cytogénétique et moléculaire, jusqu'il touche les CCyR et MMR, après RQ-PCR peut être suffisant. L'analyse des mutations par séquençage, par la méthode de Sanger est recommandée en progression, échec ou avertissement. En cas d'échec, d'alerte et de myélodysplasie (leucopénie inattendu, thrombocytopénie ou anémie), la cytogénétique est recommandée.

La réponse au traitement est définie comme réponse optimale ou échec.

"La réponse à TKI est le facteur pronostique le plus important".

Optimale. Associée à la meilleure réponse à long terme (durée de vie comparable à celle de la population générale). Pas d'indications pour changer le traitement.

Échec. Associée à un risque de progression et de mort. Les patients doivent changer le schéma de traitement.

Avertissement. Les caractéristiques de la maladie et la réponse au traitement nécessitent une surveillance plus étroite pour permettre la modification du traitement en temps opportun en cas d'échec. Même les effets secondaires de bas grade peuvent affecter la qualité de vie, ce qui justifie un changement du médicament, même s'il ya de réponse thérapeutique.

Les effets secondaires du traitement par l'imatinib

- **hématologique:** neutropénie, thrombocytopénie, anémie, pancytopénie.
- **non-hématologique:** rétention de fluides, érythème, prurit, crampes musculaires, myalgie, arthralgie, anorexie, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, augmentation de foie.

Les facteurs pronostiques pour la réponse au Glivec

Il ya une série de facteurs pronostiques plus spécifiques pour la réponse au Glivec:

1. Résistance hématologique a l'IFN- α
2. l'intervalle diagnostique-traitement > 12 mois
3. basophiles dans M.O. \geq 5%
4. métaphase Ph + > 90%
5. score Sokal
6. évolution cytogénétique clonale
7. neutropénie entre 45-90 jours de traitement
8. absence de réponse cytogénétique majeure à 3 mois.

Optimisation par les réponses de surveillance

Pendant le traitement avec de l'*imatinib*, les patients doivent être évalués de routine pour la réponse au traitement, et le traitement doit être optimisé pour augmenter la réponse et les résultats à long terme.

La réponse cytogénétique est encore la norme d'or pour une réponse adéquate à l'*imatinib*.

Les patients qui n'atteignent des réponses précoces ont un risque croissant de transformation et une probabilité décroissante d'atteindre au moins une réponse cytogénétique complète.

Résistance à l'imatinib

Les mécanismes moléculaires responsables de la résistance sont partiellement compris. Le mécanisme de résistance le plus fréquemment identifié est le développement des mutations sur le domaine de la Bcr-Abl kinase.

Une mutation peut être identifiée chez environ 50% des patients présentant une résistance à l'imatinib, elles sont plus fréquents plutôt chez les patients présentant une résistance secondaire à l'imatinib que chez ceux avec une résistance primaire.

Une autre cause possible de la résistance à l'imatinib est la surexpression de Bcr-Abl. L'acquisition d'anomalies chromosomiques supplémentaires dans la population de cellules Ph positif (évolution clonale) est l'un des principaux mécanismes associés à la progression de la maladie et la résistance à l'imatinib.

On a identifié d'autres mécanismes moléculaires, telles que: l'activation des membres de la famille de la Src-kinase ou d'autres moyens en aval de Bcr-Abl (tels que la voie PI3K/AKT) qui peuvent également être impliqués.

Beaucoup de mécanismes de résistance peuvent être attribués à la forte instabilité génomique qui caractérise le clone Ph positif.

Augmentation de la dose d'imatinib

L'augmentation de la dose peut améliorer la réponse chez certains patients présentant une résistance à l'imatinib à dose standard et a été la principale option pour la gestion des éléments de mise en garde de l'échec du traitement et avant l'introduction de la deuxième génération de l'ITK.

L'augmentation de la dose après la norme standard d'imatinib est susceptible d'être utile que pour un sous-groupe de patients présentant une réponse cytogénétique précédente à la thérapie standard avec de l'imatinib. La deuxième génération d'ITK avéré supérieur à l'augmentation de la dose d'imatinib. La deuxième génération d'ITK s'avère supérieur à l'augmentation de la dose d'imatinib.

La deuxième génération d'ITK

Les stratégies utilisées pour surmonter la résistance à l'imatinib sont une progression logique pour améliorer le pronostic des patients atteints de LMC. Celles-ci incluent de nouveaux ITK, plus puissants, comme le dasatinib et le nilotinib.

Dasatinib

Dasatinib, c'est un inhibiteur de la kinase Abl, 325 fois plus puissant dans la sélectivité in vitro pour la Bcr-Abl non mutée, par rapport à l'imatinib.

Le dasatinib a une activité contre de nombreuses mutations Bcr-Abl résistantes à l'imatinib. Il a été approuvé par la FDA chez les patients qui ont échoué ou qui ont été intolérants à un traitement de première ligne par l'imatinib; à présent il utilisé aussi dans la thérapie de première dans la LMC.

Le dasatinib a été approuvé à une dose de 70 mg, deux fois par jour, la dose a été modifiée par la suite, à une dose de 100 mg une fois par jour, recommandée pour les patients atteints de LMC-PC.

Les taux complets de réponse cytogénétique ont été similaires chez les patients avec Bcr-Abl sans mutations et chez ceux qui présentaient des mutations, mais plus faibles chez les patients avec la mutation F315, ce qui exigeait de fortes concentrations de dasatinib in vitro.

Les toxicités de grade 3-4 comprennent:

- thrombocytopénie
- neutropénie
- épanchement pleural
- dyspnée
- hémorragie

- diarrhée
- fatigue.

Le dasatinib est approuvé pour les patients atteints de LMC-FA, LMC AP et PB après l'échec avec d'autres thérapies.

Nilotinib

Nilotinib, un analogue de l'imatinib d'une activité de 10 à 50 fois plus élevée par rapport à la Bcr-Abl sans mutations que l'imatinib, présente une activité contre toutes les mutations de Bcr-Abl résistantes à l'imatinib, testées, à l'exception de T315I. Il est approuvé à une dose de 400 mg deux fois par jour et administré à jeun (sans manger 2 heures avant et 1 heure après l'administration), car les aliments peuvent augmenter de manière significative l'absorption, en croissant la concentration du plasma.

Nilotinib a été approuvé chez les patients atteints de LMC qui ont échoué ou qui n'ont pas pu tolérer un traitement par l'imatinib, ainsi que dans la thérapie de première ligne dans la LMC-PC.

Effets indésirables:

- Troubles hématologiques: thrombocytopénie, neutropénie, l'anémie.
- non-hématologique: œdèmes périphériques, démangeaisons de la peau, éruptions cutanées, céphalées, diarrhée.

Bosutinib

Bosutinib, un double inhibiteur de Src / Abl disponible par voie orale, de 30-50 fois plus puissant que l'imatinib contre Bcr-Abl sans mutations, et contre la plupart des mutations Bcr-Abl, la principale exception étant T315I.

500 mg par jour c'est la dose recommandée pour les patients atteints de LMC-PC qui ont échoué avec de l'imatinib et avec de l'ITK de deuxième génération. Les événements indésirables les plus fréquents étaient de nature gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée), de grade 1-2, transitoire, réduit en fréquence et sévérité après les 3-4 premières semaines de traitement.

Inhibiteurs non tyrosine kinase

Omacétaxine mepesuccinate (omacétaxine; homoharringtonine, VRD), un ester cephalotaxin, un inhibiteur de protéine synthase avec une activité clinique contre LMC-Ph+ et mécanisme d'action indépendant d'inhibition de la tyrosine kinase.

Omacétaxine est actuellement étudié chez les patients atteints de LMC (toutes les phases) résistants ou intolérants à au moins deux ITK précédents (y compris l'imatinib, dasatinib et le nilotinib) ou à ceux qui ont la mutation Bcr-Abl T315I.

Il affecte le compartiment leucémique des cellules souches, avec la possibilité d'une élimination totale des cellules leucémiques et possible guérison.

De nouvelles approches pour prévenir la résistance

La thérapie combinée

Les cancers humains guéris ont rarement utilisé un agent thérapeutique unique. La disponibilité de plusieurs agents ayant une activité clinique démontrée contre la LMC a suscité un intérêt dans l'utilisation de la thérapie de combinaison dans le but de:

- réduire le développement de la résistance,
- améliorer les résultats à long terme,
- fournir une perspective de guérison pour la plupart des patients.

L'utilisation de l'interféron en association avec ITK est encourageante, puisque l'interféron induit des réponses durables dans certains sous-groupes de patients. Il a été suggéré que l'interféron peut agir sur les cellules souches leucémiques, chose qu'ITK ne la peut pas faire disponible.

La deuxième génération d'ITK comme traitement de première ligne

Une autre approche importante pour optimiser le traitement des patients atteints de LMC-PC c'est l'utilisation de la deuxième génération de l'ITK comme traitement de première ligne.

Les données des études utilisant le nilotinib (ENESTnd) indique le fait qu'il est possible d'obtenir RCyC chez plus de 95% des patients nouvellement diagnostiqués avec la LMC-PC jusqu'au 12^{ème} mois de traitement.

De même, les études cliniques de dasatinib (DASISION) chez les patients nouvellement diagnostiqués avec la LMC-PC, ont montré des taux de réponse cytogénétique complète de 90-98% jusqu'au 12^{ème} mois de traitement.

Bien qu'ITK de deuxième génération RMC présente des taux plus élevés par rapport à l'imatinib, il n'existe pas de preuves pour soutenir l'éradication des cellules souches spécifiques à la LMC.

Actuellement, le seul traitement disponible pour les patients atteints de LMC, qui est considéré comme potentiellement curative, est la greffe allogénique avec des cellules souches s(TACSH), ce qui peut induire une rémission en

éliminant les cellules souches spécifiques LMC par le biais de la greffe contre la leucémie. Les taux de morbidité et de mortalité après la transplantation allogénique de cellules souches restent élevés, à l'exception que la greffe allogénique avec des cellules souches allogéniques soit considérée comme une option de traitement de première ligne ou même de deuxième ligne pour la plupart des patients atteints de LMC. Grâce au résultat durable du traitement avec de l'imatinib chez la plupart des patients et aux résultats récents qui montrent l'efficacité supérieure précoce du nilotinib et du dasatinib chez les patients nouvellement diagnostiqués avec la LMC, TACSH, il n'est plus recommandé comme traitement de première ligne.

TACSH reste une modalité thérapeutique potentielle, à condition que le patient soit jeune, relativement en bonne santé, sans réponse cytogénétique majeure avec la deuxième génération de thérapie ITK, et qu'il ait le donateur rapidement identifié.

Pour les patients atteints de LMC, l'imatinib a été une percée dans le traitement de première ligne. La résistance à l'imatinib en monothérapie a émergé comme un défi clinique important. La disponibilité récente de l'ITK, extrêmement puissant, le dasatinib et le nilotinib, ont encore creusé l'arsenal du traitement de la LMC. Avec l'avènement des nouveaux agents, les approches combinées, des composés avec d'autres mécanismes d'action, à la fois du traitement conventionnel et spécifique, les perspectives thérapeutiques des patients atteints de LMC ont devenus optimistes.

Bibliographie

1. Barnes DJ, Melo JV: Cytogenetic and molecular genetic aspects of chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2002;108:180-202.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al.: Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:207-19.
3. Litzow MR: Imatinib resistance: obstacles and opportunities. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:669-79.
4. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-3.
5. Ljubomir Petrov et al.: Hematologie clinică, Editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2009
6. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-72.
7. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon Alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:223-9.
8. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer* 2008;112:837-45.
9. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005;105:2640-53.

10. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809-20.
11. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlag N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143-50.
12. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. / *Clin Oncol* 2009;27:469-71.
13. Gontarewicz A, Balabanov S, Keller G, et al. Simultaneous targeting of aurora kinases and Bcr-Abl by the small molecule inhibitor PHA-739358 is effective in imatinib-resistant mutations including T315I. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007; 110:1042.
14. Gontarewicz A, Balabanov S, Keller G, et al. PHA-680626 exhibits anti-proliferative and pro-apoptotic activity on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cell lines and primary CD34+ cells by inhibition of both Bcr-Abl tyrosine kinase and aurora kinases. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007; 110:4568.
15. Fiskus W, Pranpat M, Bali P, et al. Combined effects of novel tyrosine deacetylase inhibitor LBH589 against Bcr-Abl-expressing human leukemia cells. *Blood* 2006;108:645-52.
16. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-2050.
17. Luznik L, Fuchs EJ, Donor lymphocyte infusions to treat hematologic malignancies in relapse after allogeneic blood or marrow transplantation. *Cancer Control* 2002;9:123-137.
18. Ljubomir Petrov et al., "Hematologie clinică", Editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2009
19. Hortensia Ioniță, "Hematologie clinică", 2011, Editura Lito UMF Timișoara, 2001
20. Elias Jabbour et al., "Chronic myeloid leukemia", Management of hematologic malignancies, Susan O'Brien et al., 2011, Cambridge

Chapitre VII

Lymphome de Hodgkin (maladie de Hodgkin)

La maladie de Hodgkin (MH) est une tumeur maligne du système lymphatique caractérisée par la présence de cellules géantes binucléées, les cellules de Reed-Sternberg. Il est l'un des rares cancers pour lesquels ont été développés des traitements efficaces, avec un taux de guérison de 75-80%.

Epidémiologie

MH est la tumeur maligne la plus répandue parmi les jeunes adultes, ce qui représente environ 1% de toutes les tumeurs malignes et 18% des lymphomes. La répartition par âge comporte un caractère bimodal avec une fréquence croissante dans les décades deuxième et troisième de vie et un second pic dans la septième décennie.

Classification histologique

Selon l'OMS, la maladie de Hodgkin est classée comme suit:

- MH classique
 - MH avec prédominance lymphocytaire (riche en lymphocytes)
 - MH à la sclérose nodulaire
 - MH à cellularité mixte
 - MH à déplétion lymphocytaire
- MH à prédominance lymphocytaire forme nodulaire

Cette dernière forme de MH est une entité clinico-pathologique avec phénotype B cellulaire, distincte de MH classique.

Etiologie

Le virus d'Epstein-Barr a été impliqué comme potentiel facteur étiologique dans certaines formes de MH classique. La mononucléose infectieuse semble être un facteur de risque prédisposant pour la MH-VEB positive sous-séquent, mais pas pour MH VEB-négative.

Tableau clinique

Les adénopathies sont le symptôme dominant en MH. Plus de 80% des patients présentent de l'adénopathie cervicale et plus de 50% auront adénopathies médiastinales. Les adénopathies sont généralement indolores, élastiques, mobiles.

Symptômes constitutionnels (symptômes B):

- Fièvre inexplicée ($> 38^{\circ} \text{C}$);
- Sueurs profuses nocturnes;
- Perte de poids inexplicée ($> 10\%$ du poids du corps pendant 6 mois avant le diagnostic).

D'autres symptômes :

- asthénie, anorexie;
- douleur ganglionnaire induite par l'alcool;
- démangeaisons.

Tests de laboratoire

- hémoleucogramme, formule leucocytaire;
- VSH;
- tests biochimiques d'évaluation des fonctions hépatiques et rénales;
- biopsie ostéo-médullaire de la crête iliaque postérieure;
- biopsie ganglionnaire avec examen histopathologie et immunohistochimique

Examens radiologiques

- CT du thorax, de l'abdomen et du pelvis
- tomographie par émission de positrons (PET-scan) – souhaitable prethérapie facultative, très utile dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Classification des stades Ann Arbor et Costswolds

Stade I – l’affection d’un seul groupe des ganglions lymphatiques ou structure lymphoïde (rate, thymus, anneau Waldeyer) ou d’un site unique extra-lymphatique (IE).

Stade II – altération de deux ou plusieurs groupes de ganglions lymphatiques du même côté du diaphragme (II), qui peut être accompagnée par des dommages localisés et contigus d’un organe ou d’un site extra-lymphatique (IIE).

Stade III – altération de certains groupes ganglionnaires des deux côtés de la membrane (III) qui peut également être accompagnée par des dommages localisés et contigus d’organe ou d’un site extra- lymphatique (IIIE).

Stade IV – l’affection disséminée d’un ou de plusieurs organes extra-lymphatiques, associée ou pas à l’adénopathie, ou l’affection d’un organe isolé extra-lymphatique avec endommagement ganglionnaire à distance.

Chaque étape est divisée en deux catégories: **B** pour les patients montrant au moins un symptôme constitutionnel (voir ci-dessus), et **A** pour les patients sans symptômes constitutionnels.

La désignation **X** s’applique à une masse tumorale > 10 cm ou une masse médiastinale supérieure à 1/3 du thorax; et la désignation **E** est pour l’affection d’un seul site extra-lymphatique contigu, d’un ganglion ou d’un groupe de ganglions lymphatiques connus.

Diagnostic positif

Il est déterminé exclusivement sur l’examen histopathologique complété par immunohistochimie de la biopsie ganglionnaire ou (rarement) d’un autre tissu.

Il comprendra la forme histologique, le stade de maladie, A ou B, ainsi que d’autres désignations le cas échéant.

Facteurs de pronostic favorable

1. VSH <50 mm / 1h;
2. âge ≤ 50 ans;
3. forme histologique prédominante lymphocytaire ou sclérose nodulaire;
4. absence des symptômes B;
5. moins de trois groupes de ganglions lymphatiques touchés;
6. sans masses tumorales (ceux désignés par X).

Traitement

L’intention thérapeutique dans la MH est la curabilité. Les modalités thérapeutiques pour les patients nouvellement diagnostiqués sont la radiothérapie et la chimiothérapie, et la combinaison de celles-ci. La sélection du type de thérapie est influencée par le stade, facteurs pronostiques et la toxicité à long et à court terme.

Radiothérapie

Au fur et à mesure du développement des régimes de chimiothérapie hautement efficaces, le rôle de la radiothérapie comme seule modalité de traitement a diminué considérablement. Chez les patients adultes atteints de MH, la dose de rayonnement administrée est de 2,5 à 3 Gy sur les zones intouchées par la maladie (marginales) et 3,5 à 4,4 Gy sur les zones ganglionnaires primitivement touchées. Dans les stades avancés, où la chimiothérapie est combinée avec la radiothérapie, la dose est modifiée.

Les complications à long terme de la radiothérapie, à prendre en compte, sont le cancer de sein chez les jeunes femmes et le risque de cancer du poumon chez les patients ayant des antécédents de tabagisme.

La radiothérapie est appliquée dans trois domaines principaux: dans le manteau, para-aortique et pelvienne ou en Y inversé. Une irradiation de champ étendu (*extended field, EF*) renvoie à l'inclusion dans le champ de l'irradiation des groupes des ganglions lymphatiques adjacents cliniquement négatifs.

Chimiothérapie

La chimiothérapie agressive induit des rémissions durables dans les formes avancées de MH.

Les régimes de chimiothérapie les plus couramment utilisés sont les suivants:

1. ABVD: doxorubicine + vinblastine+ bléomycine +dacarbazine (la chimiothérapie la utilisée actuellement)
2. BEACOPP: bléomycine + étoposide + adriblastine + cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + predisone (il commence à partir des niveaux de base des doses de chimiothérapie – BEACOPP – base – qui peut ensuite être augmentée par paliers jusqu'à la maximale tolérée - escalade BEACOPP)
3. MOPP: mechlorétamine + vincristine + procarbazine + predisone
4. Stanford V: doxorubicine + vinblastine +mechloretamine + étoposide + vincristine + bléomicine + prednisone.

Options et recommandations thérapeutiques

Pour la sélection du type de traitement, les patients peuvent être divisés dans les groupes suivants:

1. Les stades I et II sans symptômes B ou masses tumorales sont considérés comme des stades précoces favorables, avec un faible risque de récurrence. Le taux de curabilité dépasse 90%.
2. Les stades IIB et I - II B avec masses tumorales sont désignés stades précoces défavorables. Le taux de curabilité est de plus de 80%.
3. Les stades III et IV sont considérées comme avancées et comportent un risque significatif de rechute. Le taux de guérison est de 60-70%.

Les recommandations thérapeutiques pour chacun de ces groupes de patients sont les suivants:

1. stades précoces favorables

- a. 6 cycles ABVD ou 2-4 cycles ABVD associé à l'irradiation des champs touchés.
- b. irradiation de champ étendu.

2. stades précoces défavorables

- a. 6-8 cycles ABVD ou 4 cycles ABVD associé à l'irradiation du champ atteint ou du champ étendu.
- b. la présence d'une masse tumorale médiastinale volumineuse (plus de 1/3 du diamètre du thorax ou de > 10 cm) nécessite une approche combinée, 6 cycles ABVD et irradiation "en manteau".

3. stade avancé

- a. la norme actuelle de la thérapie est de 6-8 cycles ABVD. Habituellement, le traitement est poursuivi pendant 2 cycles après la résolution de la maladie confirmée par imagerie. Le régime BEACOPP- escaladé, devrait être considéré chez les jeunes patients présentant des facteurs pronostiques défavorables.
- b. habituellement, il est combiné avec l'irradiation des champs touchés
- c. Stanford V est une procédure efficace avec une durée plus courte.

Les complications de la thérapie

Radiothérapie

Les complications à court terme:

- l'irradiation en manteau peut causer le séchement de la bouche, des pharyngites, de la toux et de la dermatite;
- l'irradiation sous-diaphragmatique peut causer de l'anorexie et des nausées;
- l'irradiation, en général, peut provoquer de la myélosuppression ou de la thrombocytopenie.

Complications tardives

- L'hypothyroïdie
- Péricardite et pneumonie

- Maladie coronarienne
- Néoplasies secondaires (poumon, sein, estomac et toroïde)
- cancer du poumon: incidence de 2-8 fois augmentée dans les 5 ans après l'irradiation; l'incidence augmente en particulier chez les fumeurs qu'il devrait être encouragés à arrêter de fumer.
- Le cancer du sein: est inversement proportionnelle à l'âge de l'irradiation; l'augmentation du risque est limitée aux femmes irradiées avant l'âge de 30 ans; la mammographie de routine est indiquée à partir de la 8^{ème} année après l'exposition.

Chimiothérapie

Complications à court terme:

- Nausées et vomissements
- Alopécie
- Myélosuppression
- Infections

Complications tardives

- stérilité
- neuropathie (notamment après la vincristine)
- cardiomyopathie (doxorubicine)
- fibrose pulmonaire (bléomycine)
- leucémie aiguës secondaires.

Traitement de la rechute

Pour choisir une des options thérapeutiques efficaces il doit envisager:

1. la localisation de la rechute
 2. la durée écoulée à la suite de la dernière thérapie
 3. les caractéristiques des traitements antérieurs (dose totale, les champs irradiés, etc.)
- Si la rechute est due à un traitement initial inefficace, la réinitiation de la chimiothérapie ou la radiothérapie est à préférer;
 - La rechute après radiothérapie initiale est mieux traitée par chimiothérapie;
 - La rechute après une chimiothérapie initiale doit être abordée compte tenu de la consolidation avec greffe de cellules souches autologues.

Régimes de chimiothérapie de rattrapage:

- ESHAP (étoposide, méthylprednisolone, cytarabine à haute dose, cisplatine)
- ICE (ifosfamide, carcoplatin, étoposide)
- DHAP (dexaméthasone, cytarabine à haute dose, cisplatine)
- ME (mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide)
- ASHAP (doxorubicine, cisplatine, cytarabine à haute dose, méthylprednisolone).

Bibliographie:

1. Küppers R: The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:15.
2. Brune V, Tiacci E, Pfeil I, et al: Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med* 2008; 205:2251.
3. Lamprecht B, Walter K, Kreher S, et al: Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nat Med* 2010; 16:571.
4. Schwering I, Bräuninger A, Klein U, et al: Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 101:1505.
5. Kanzler H, Küppers R, Hansmann ML, Rajewsky K: Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med* 1996; 184:1495.
6. Müschen M, Rajewsky K, Bräuninger A, et al: Rare occurrence of classical Hodgkin's disease as a T cell lymphoma. *J Exp Med* 2000; 191:387.
7. Seitz V, Hummel M, Marafioti T, et al: Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin disease. *Blood* 2000; 95:3020.
8. Jansen MP, Hopman AH, Bot FJ, et al: Morphologically normal, CD30-negative B-lymphocytes with chromosome aberrations in classical Hodgkin's disease: The progenitor cell of the malignant clone?. *J Pathol* 1999; 189:527.
9. Spieker T, Kurth J, Küppers R, et al: Molecular single-cell analysis of the clonal relationship of small Epstein-Barr virus-infected cells and Epstein-Barr virus-harboring Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin disease. *Blood* 2000; 96:3133.
10. Jones RJ, Gocke CD, Kasamon YL, et al: Circulating clonotypic B cells in classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009; 113:5920.

Chapitre VIII

Lymphomes non hodgkiniens

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de tumeurs lymphoïdes avec identité distincte et comportement tumoral distinct. Le diagnostic de précision d'un sous-type de LNH implique la corroboration des données morphologiques, immunophénotypiques et de la biologie moléculaire. Les progrès technologiques des deux dernières décennies ont permis d'identifier plus de 70 entités pathologiques différentes, incluses toutes sous le titre de la LNH.

Epidémiologie

Dans les dernières décennies, l'incidence de la LNH a passé de 11,2 cas / 100.000 personnes à 19 cas. L'explication réside dans l'utilisation intensive de traitements immunosuppresseurs et le taux important de patients présentant une immunodépression acquise, ainsi que l'exposition croissante à des facteurs environnementaux cancérogènes. La maladie est plus fréquente chez les hommes et la race blanche est plus vulnérable que celle noire. (9)

Etiologie

- immunodéficiences congénitales (l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Wiskott-Aldrich, hypogammaglobulinémie commune variable)
- infection par le VIH
- autres agents infectieux: VEB (Epstein-Barr) associé au lymphome de Burkitt, herpes virus gamma (impliqués dans les lymphomes des immunodéficiences), herpès virus (sarcome de Kaposi et les lymphomes primitifs des séreuses), rétrovirus (HTLV-1 provoque de la leucémie / lymphome avec des cellules T de l'adulte), le virus de l'hépatite C (lymphome splénique de zone marginale).
- infection à: helicobacter-pylory, campylobacter pylory, borrelia Burgdorferi, chlamydia psitaci
- exposition aux solvants organiques pesticides (organophosphorés).

Tableau clinique

- LNH sont souvent asymptomatiques, ils sont diagnostiqués accidentellement lors la biopsie d'une adénopathie.
- Symptômes généraux appelés «B»: fièvre ou sous-fébrilité, perte de poids > 10% du poids initial, sueurs nocturnes
- Symptômes liés à l'emplacement des adénopathies (syndrome de compression médiastinale, syndrome de compression médullaire, de l'œdème de la jambe)
- Symptômes liés à la localisation extra-ganglionnaire (symptômes digestifs, insuffisance respiratoire, pleurésie, péricardite).

L'examen objectif révèle la présence des adénopathies avec, parfois, la capture de tous les groupes ganglionnaires, des degrés différents de splénomégalie et / ou hépatomégalie.

Selon la localisation du processus lymphomateux, il peut survenir:

- des symptômes neurologiques (hypertension intracrânienne, paralysies),
- des symptômes gastro-intestinaux (HDS, diarrhée, constipation, occlusion intestinale),
- des manifestations cutanées avec des lésions spécifiques lymphomateuses ou des manifestations paranéoplasiques ou des éruptions infectieuses (herpes, zona zostère).

L'évaluation de l'état de performance physique par les deux échelles ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ou Karnofski:

ECOG

- 0- asymptomatique
- 1- symptomatique, mais complètement actif
- 2- symptomatique <50% de la durée du jour dépendent de clinostatisme
- 3- symptomatique > 50% de la durée du jour dépendent de clinostatisme
- 4- grabataire
- 5- décès

Karnofski

- 100% normal, sans symptômes
- 90% capable d'activités, peu de symptômes
- 80% activité normale, mais avec difficulté
- 70% incapable d'effort, capable d'auto-soins
- 60% nécessite de l'appui pour se soigner
- 50% nécessite de l'appui et des soins médicaux
- 40% nécessite des soins spéciaux
- 30% handicap sévère, hospitalisation sans risque de décès
- 20% très malade, hospitalisation d'urgence, nécessite traitement de soutien
- 10% moribond, maladie progressive fatale
- 0% décès.

Investigations de laboratoire

A) L'examen histopathologique - consiste à prendre un fragment de biopsie suffisamment grand pour satisfaire les exigences de la préparation des échantillons et la mise en œuvre de toutes les étapes de diagnostic. Pour le diagnostic de la LNH, il n'est pas conseillé de faire la ponction-biopsie.

Examen histopathologique:

- étude immunohistochimique / immunophénotypage par la cytométrie en flux pour la suspension des particules
- Marqueurs de ligne B: CD19, CD20, CD22, immunoglobulines de surface (Sig) avec un seul type de chaîne légère
- CD5 + pour LNH à petites cellules
 - CD10 pour LNH Centro folliculaire
 - marqueurs de ligne T: CD2, CD3, CD7, sous-type CD4 ou CD8
- étude cytogénétique
- études moléculaires et clonalité
- étude des réarrangements de gènes

Tableau 19. Les anomalies génétiques les plus courantes dans la pathologie de la LNH

Anomalies cytogénétiques	Type de lymphome
t(8;14) oncogène c-myc	Lymphome Burkitt
t(14;18) oncogène bcl-2	Lymphome folliculaire
t(2;5) NMP/ALK	Lymphome anaplasique
t(3;22) oncogène bcl-6	Lymphomes diffusés à grandes cellules
t(11;14) bcl-1 Cycline D1	Lymphomes de manteau

B) Investigations biologiques (VSH, PCR, LDH, beta2-microglobuline, électrophorèse des protéines sériques, transaminases, acide urique, hémoleucogramme)

C) Biopsie ostéo-médullaire

D) Imagerie médicale

- CT du thorax, de l'abdomen, du bassin
- Parfois, PET / CT ou scintigraphie gallium
- RMN en cas de suspicion concernant les déterminations SNC

E) détection des infections (VIH, EBV, CMV, HCV, HCB, H. pilory)

La corroboration de toutes les données résultant de ce processus d'investigations permet un diagnostic complet (forme histologique et clinique) et, par conséquent, une décision thérapeutique appropriée.

La restadification est indiquée, généralement, à la fin du protocole thérapeutique et consiste à répéter toutes les investigations qui ont contribué à la stadification initiale.

Pour les lymphomes agressifs il est indiqué la restadification après les 4 premiers cycles de chimiothérapie. Dans cette démarche de la restadification il s'avère nécessaire l'évaluation des lésions susceptibles de maladie à l'aide de PET/CT. Ainsi, il a été observé que 85% des patients atteints de LDCM avec des lésions PET / CT + rechutent la prochaine fois. La précision globale de cette investigation est de 80% par rapport aux 50% attribués à CT. Les formes les plus sensibles (avidées pour l'absorption FDG) sont les lymphomes agressifs et le lymphome de Hodgkin. Les lymphomes indolents, en particulier les lymphomes diffus à petites cellules, ne disposent pas d'une très bonne absorption de la substance de travail. De faux résultats positifs de PET / CT se produisent dans des conditions inflammatoires, dans la maladie granulomateuse, l'hyperplasie thymique, l'hyperplasie de la rate ou médullaire, induite par les facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) administrés avant la radiothérapie. Par conséquent, cette investigation est indiquée à un minimum de trois semaines après la chimiothérapie et après 8-12 semaines de la radiothérapie. Des résultats faussement négatifs se produisent dans le cas de trop petites lésions (<5 à 10 mm), l'intervalle trop petit aussi entre l'injection de la substance de travail et la numérisation (deux heures recommandées), le masquage des tumeurs par capture physiologique du cerveau, du cœur et du tube digestif. L'hyperglycémie réduit la capture de la substance par les cellules tumorales.

Classification

En raison de l'hétérogénéité de ce groupe d'affections, leur classement s'était avéré, au fil du temps, comme un vrai défi. Une fois avec les avancées technologiques qui ont apporté des précisions au niveau moléculaire, les cliniciens et les chercheurs ont établi par consensus, en 2008, la plus complète des classifications, par la publication de la classification de l'OMS des néoplasies lymphoïdes. Antérieurement, sur la base de la classification morphologique et histologique on a émis Rapaport, Kiel et le travail de classification (Formulation de travail). En 1996, basé sur la caractérisation immunologique des tumeurs, a été publié le classement REAL (Revised European - American Lymphoma).

La classification de l'OMS utilise, pour différencier les plusieurs entités de maladie, les caractéristiques immunophénotypiques, moléculaires, génétiques et des essais cliniques. On distingue des lymphomes B-cellulaires (88%) et des lymphomes T et NK cellulaire (12%). La complexité de ces classifications est due à des processus complexes et multiples de la différenciation lymphocytaires; des tumeurs malignes peuvent survenir durant toute étape de l'ontogenèse lymphocytaire, résultant une certaine entité de maladie.

Classification de l'OMS

Tableau 20. Classification LNH

Néoplasies des cellules B	Néoplasies des cellules T et NK
1. leucémie lymphatique chronique/ lymphome avec lymphocytes petites	1. leucémie avec prolymphocytes T
2. leucémie prolymphocytaire	2. leucémie avec cellules grades T granulaires
3. hairycellleukemia	3. lymphoproliférations des cellules NK
4. lymphome splénique de zone marginale	- leucémie avec cellules NK EBV+ celle de l'enfant
- lymphome splénique/leucémie non classable	- lymphome hydro-vacciniform-like
- lymphome diffus de la pulpe rouge splénique	4. lymphome/leucémie avec cellules T de l'adulte
- hairycellleukemia-variant	5. lymphome T/NK de l'adulte
5. lymphome lymphoplasmocytoïde	6. lymphome T/NK extra nodal, type nasal
- macroglobulinémie Waldenstrom	7. lymphome T associés aux entéropathies
6. maladie des chaînes lourdes	8. lymphome T hépatosplénique
- maladie des chaînes alfa	9. lymphome T sous-cutané, paniculitis-like
- maladie des chaînes gama	10. micozys fongoides/syndrome Sezary
- maladie des chaînes miu	11. lymphomes primitifs cutanés CD30+
7. plasmocytomes solitaire osseux	- Papulose lymphomatoïde
8. plasmocytome extra-osseux	- lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques
9. lymphome extra nodal à la marge des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)	12. lymphome cutané primitif agressive épidermotropique CD8+
10. lymphome nodal à la marge (MZL)	13. lymphome primitif cutané avec des cellules T γ/δ
- MZL pédiatrique	14. lymphome cutané primitif avec des cellules T CD4+ petites/grandes
11. lymphome folliculaire	15. lymphome avec des cellules T périphériques
- lymphome folliculaire pédiatrique	16. lymphome angioimmunoblastique
12. lymphome centro-folliculaire primaire cutané	17. lymphome anaplasique à grandes cellules
13. lymphome de manteau	18. lymphome à grandes cellules ALK+
14. lymphome diffus avec cellules B grands (LDCMB)	19. lymphome lymphoblastique avec cellules T
- LDCMB riche en cellules T et histiocytes	20. leucémie aiguë lymphoblastique avec cellules T
- LDCMB associés aux inflammations chroniques	
- LDCMB de la personne âgé EBV+	
15. granulomatose lymphomatoïde	
16. LDCMB primitif médiastinal	
17. LDCMB intravasculaire	
18. LDCMB cutané (type pied - leg)	
19. LDCMB ALK+	
20. lymphome plasma-blastique	
21. LDCMB primitif des séreuses	
22. LDCMB résultat de la maladie de Castelman HHV-8+	
23. lymphome Burkitt	
24. lymphome non classable entre LDCMB et Burkitt	
25. lymphome non classable entre LDCMB et lymphome Hodgkin	
26. lymphome lymphoblastique	
27. leucémie aiguë lymphoblastique	

En 1996, Hiddeman, Longo et Coiffier ont proposé la stratification de toutes les entités, à ce moment, incluses dans la classification REAL, basée sur l'évaluation du comportement évolutif naturel de la maladie, sans tenir compte de la réponse thérapeutique. Ainsi, les lymphomes indolents sont ceux qui, non traités, survivent des années; les lymphomes agressifs sont ceux qui, non traités, survivent des semaines. Cette classification est plus utile dans la pratique clinique, dans l'approche de la stratégie thérapeutique.

Lymphomes/ leucémies indolentes

1. lymphome folliculaire (grade 1 et 2) / lymphome diffus à petites cellules clivées
2. CLL / lymphome à petites cellules
3. lymphome lymphoplasmocytaire / Waldenström
4. MALT extra-nodal de zone marginale
5. lymphome nodal de zone marginale (lymphome monocytoïdes)
6. lymphome de zone marginale splénique (lymphome splénique à lymphocytes villeux)
7. Hairy cell leukemia
8. Mycosis fongoïde / syndrome de Sézary
9. leucémie des cellules T granulaires
10. lymphome primitif cutané à grandes cellules anaplasiques (Papulose lymphomatoïde CD 30+)
11. lymphocytes Hodgkin sous forme nodulaire prédominante lymphocytaire

Lymphomes / leucémies agressives et très agressives

- 1) lymphome diffus à grandes cellules B (LDCMB)
- 2) lymphome primitif médiastinal à grandes cellules B
- 3) lymphome folliculaire de grade 3
- 4) lymphome anaplasique CD30 +
- 5) lymphome extra nodal à cellules T / NK type nasal
- 6) granulomatose lymphomatoïde
- 7) le lymphome angio-immunoblastique T
- 8) lymphome à cellules T périphériques
- 9) lymphome à cellules T sous-cutané paniculitis-like
- 10) lymphome hépatosplénique à cellules T
- 11) lymphome T associé aux entéropathies
- 12) lymphome à grandes cellules B intravasculaire
- 13) lymphome de manteau
- 14) lymphome / leucémie lymphoblastique B ou T
- 15) lymphome primaire du SNC
- 16) lymphome / leucémie à cellules T de l'adulte
- 17) lymphome de Burkitt et Burkitt-like
- 18) lymphoproliférations polymorphes post-transplantation
- 19) lymphome lié au sida
- 20) lymphome histiocytaire vrai
- 21) lymphome primitif des séreuses
- 22) lymphome / leucémie des cellules NK
- 23) leucémie pro lymphocytaire T ou B cellulaire

Facteurs de pronostic défavorable:

A) liés de malade:

- âge > 60 ans
- genre masculin

B) en lien avec l'évolution de la maladie:

- stades cliniques Ann Arbor avancés (III et IV)
- LDH et bêta-2 microglobuline augmentés
- Certains localisations (médiastin, SNC)

C) concernant les caractéristiques de processus tumoral:

- Architecture: type diffus
- Type cytologique: diffus à grandes cellules, anaplasique, Burkitt
- phénotype T
- Taux élevé de prolifération (Ki67 > 70%)
- anomalies cytogénétiques (8; 14), (11, 14), (2, 5)

D) liés à l'effet de la tumeur sur le patient:

- Signes généraux B
- VSH, CRP, alpha2 globulines augmentés
- réduite des indices de performance physique
- anémie, thrombocytopenie

La plupart de ces paramètres n'ont pas prouvé leur signification pronostique par des analyses multivariées. Par conséquent, le groupe IPI (International Prognostic Index) (1) à la suite des études cliniques a identifié cinq facteurs de risque pertinents pour la LNH agressive:

- 1) âge > 60 ans
- 2) Indice de performance physique ≥ 2
- 3) stade Ann Arbor III ou IV
- 4) plus d'une détermination extraganglionnaire
- 5) LDH augmenté.

Avec leur aide, LNH agressives ont été stratifiées en 4 groupes pronostiques:

- Groupe I: risque faible = 0-1 facteur, survie à 5 ans de 70-75%
- Groupe II: risque faible/moyen = 2 facteurs, survie à 5 ans de 50%
- Groupe III: risque moyen/augmenté = 2-3 facteurs, survie à 5 ans de 43%
- Groupe IV: risque grand = 4-5 facteurs, survie à 5 ans de 25%.

L'émergence des thérapies avec des anticorps monoclonaux de type Rituximab - MabThera (anti CD20) et la très bonne réponse thérapeutique dans la pathologie des lymphomes agressifs a permis un nouvel index pronostique appelé R-IPI, qui identifie trois groupes distincts:

Tableau 21. R-IPI LNH agresives

Facteurs de risque	Scor R-IPI	% patients	SFSB à 4 ans	SG à 4 ans
0	très bon	10%	94%	94%
1 ou 2	bon	45%	80%	80%
3, 4 ou 5	défavorable	45%	53%	55%

FLIPI (follicular lymphoma prognostic index) représente le score ajusté aux lymphomes indolents dont, conformément à l'IPI, seulement 11% seront des lymphomes à haut risque. Par conséquent, la stratification la plus appropriée, utile dans l'approche thérapeutique pour cette pathologie, a imposé d'autres facteurs de risque:

- 1) âge > 60 ans
- 2) stade Ann Arbor III ou IV
- 3) taux d'hémoglobine < 12 g%
- 4) LDH augmenté
- 5) déterminations extraganglionnaires ≥ 5

Tableau 22. Score FLIPI LNH indolentes

Facteurs de risque	Scor FLIPI	% patients	SG à 5 ans	SG à 10 ans
0 ou 1	faible	36	91%	71%
2	Intermédiaire	37	78%	51%
≥ 3	haut	27	52%	36%

Traitement LNH

A) Principes généraux

- Approche thérapeutique basée sur l'appartenance des maladies à un groupe indolent ou agressif
- Les lymphomes indolents sont résistants au traitement, tandis que les lymphomes agressifs sont chimio-sensibles
- Modalités thérapeutiques multiples: simple observation (*watch and wait*), la radiothérapie, monochimiothérapie, la chimiothérapie multi-agents (standard, génération II et III, «sauvetage»), l'auto-transplantation de cellules souches hématopoïétiques périphériques, anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab), régimes agressifs alternatifs spécifiques à la leucémie aiguë lymphoblastique (6).

L'observation du patient sans intervention thérapeutique, avec suivi des données cliniques, hématologiques, d'imagerie sont indiqués chez les patients âgés, asymptomatiques ou oligo-symptomatiques présentant des lymphomes indolents débutants. La thérapie antitumorale chez ces patients, à un stade avancé de maladie, n'apporte pas de bénéfices aptes à dépasser la toxicité dont le corps est exposé. On indique un traitement juste pour des fins palliatives (décompressif dans le syndrome de compression secondaire aux adénopathies ou aux splénomégalies géants).

Radiothérapie (RT)

- lymphomes indolents dans des stades localisés (I-IIA) à l'obtention des rémissions de bonne qualité (> 50% à 10 ans)
- lymphomes agressifs de stade I en combinaison avec de la chimiothérapie
- décompressif ou antalgique dans les formes de maladie "encombrant"/ "bulky".

Monochimiothérapie

- agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide) en combinaison avec la corticothérapie dans les lymphomes indolents à un stade avancé
- analogues de purine (fludarabine, 2-chloro-désoxyadénosine, désoxycytosine).

Polichimiothérapie standard

Dans les années 60-70 ans, on a commencé à utiliser des combinaisons de chimiothérapie dans le traitement des lymphomes. Initialement, les CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), puis CHOP (cyclophosphamide, vincristine, la doxorubicine, la prednisone), par adjonction des anthracyclines et

Le régime CHOP de traitement continue même aujourd'hui à être le traitement standard pour induire RC dans LNH agressive. Au fil du temps, on a découvert et testé d'autres médicaments cytostatiques, sous la forme d'autres régimes de thérapie (PCT de génération II et III). Certaines études ont démontré leur supériorité par rapport au CHOP, d'autres ont la réfutée et ont montré seulement un avantage mineure qui ne justifie pas leur grande toxicité.

Les combinaisons de chimiothérapie dans le traitement des lymphomes (PCT):

PCT en premier ligne

CVP (4 semaines)

CHOP (à 21,28 ou 14 jours)

CEPP (à 4 semaines)

EPOCH (à 21 jours)

FC (à 4 semaines)

FMD (à 4 semaines)

Génération II de PCT

M-BACOD

Génération III de PCT

PROMACE - CYTABOM

PCT de "sauvetage"

ESHAP

DHAP

ICE

À chacun de ces régimes il peut être associé du Rituximab (375 mg / m² iv, à 4-5 heures le premier jour) lors on traite la LNH B- cellulaire CD-20 +. (10)

La chimiothérapie / la radiothérapie à doses élevées, en combinaison/ ou pas avec des cellules souches périphériques, est une procédure plus neuve de traitement des lymphomes en rechute ou réfractaires à la thérapie initiale. Une rémission complète a été obtenue chez > 60% des patients, avec une survie de 5 ans pour les 50% de ceux-ci.

B) Critères de réponse thérapeutique:

Réponse complète (RC) = disparition de toutes les déterminations détectables de maladies, ainsi que des symptômes d'accompagnement, des anomalies biochimiques et du tableau hématologique (sang périphérique, la moelle hématogène).

Réponse complète possible (non confirmée) RCn = réponse complète, tout en conservant une masse tumorale résiduelle <25%.

Réponse partielle (RP) = réduction de > 50% de la détermination initiale de la maladie, les ganglionnaire ou parenchymeuse.

Une maladie stable (MS) = réduction de <50% des humeurs originaux, mais sans progression.

Maladie progressive (MP) = augmentation > 50% des déterminations initiales et / ou l'émergence de nouvelles.

Rechute (MR) = l'émergence de nouvelles déterminations de maladie ou l'augmentation de > 50% de ceux qui existent, après une période de RC ou RP.

Lymphomes non hodgkinien indolents

- représentent environ 40% de l'ensemble de la LNH et se caractérisent par une évolution lentement progressive (non traité, les patients survivent des ans) et de la résistance à la chimiothérapie.

1) Lymphome folliculaire

- la classification de l'OMS échelonne ce type de lymphome, à la base du nombre de centroblastes ou de grandes cellules transformées, dans 10 follicules néoplasiques examinés.

- 1er grade 0-5 centroblastes/ champ

- 2ème grade 6-15 centroblastes / champ

- grade III a, >15 centroblastes/ champ à petites cellules résiduelles

- grade III b > 15 centroblastes / champ, organisés en cordons avec la disparition de petites cellules

- le grade III de lymphome folliculaire est encadré selon son comportement tumoral et de la réponse thérapeutique dans le groupe de la LNH agressive.

- affecte les patients âgés de plus de 50 ans

- présente des pols adénopathies indolores par l'attrapage de plusieurs groupes ganglionnaires avec des signes B de la maladie, parfois avec des formes *bulky* et syndrome de compression ou de l'invasion de la moelle osseuse.

- l'immunohistochimie révèle CD19 +, CD20 +, CD79a +, CD5-, CD10 +, BCL2 +, et de biologie moléculaire: t (14; 18) (q32; q21)
- 30% de ces lymphomes se transforme dans des lymphomes diffus à grandes cellules, résistantes au traitement.

2) Lymphomes de la zone marginale

Les lymphomes MALT

- associés à une invasion locale des organes d'origine (l'estomac, l'intestin grêle, les glandes salivaires, le poumon).
- les lymphomes de MALT gastriques présentent une longue historique du syndrome dyspeptique, douleurs abdominales et parfois HDS
- le diagnostic peut être mis par la biopsie endoscopique de la tumeur
- dans 80-90% des cas reste localisé et répond au traitement d'éradication de l'infection avec Helicobacter pilori.
- pronostic bon, avec 80% de survie à 5 ans.

Les lymphomes marginaux ganglionnaires ou monocytoïdes associés au syndrome de Sjogren et la thyroïdite de Hashimoto, avec des emplacements fréquents dans les annexes de l'œil, de la thyroïde, de la glande parotide, du poumon ou du sein.

Lymphomes marginales spléniques

- se produisent chez les personnes âgées et sont caractérisés par la présence de la splénomégalie avec hypersplénisme, l'invasion de la moelle osseuse, la présence de lymphocytes villeux au site de la lésion, sans adénopathies.
- Immunohistochimie révèle: CD20 +, CD79a +, CD5-, CD10-, BCL2-.

3) lymphome diffus à petites cellules:

- survient après l'âge de 60 ans avec des adénopathies généralisées et de la splénomégalie, des symptômes constitutionnels
- les lymphocytes du sang périphérique <4500 / mm³, l'invasion de la moelle osseuse dans la plupart des cas (80%)
- Immunohistochimie révèle CD20 +, CD79a +, CD5 +, slg faible +, CD23 +, la cycline D1
- certains cas évoluent vers LLC ou LDCM.

4) Lymphome lymphoplasmocytaire:

- survient chez des patients âgés atteints des adénopathies isolées, para protéiques sériques IgM habituel, hyperviscosité.

Traitement des lymphomes indolents

Les lymphomes folliculaires et diffus à petites cellules forment la plupart de ces maladies. Les deux types sont des formes chimio - et radiosensibles strictement localisées de la maladie. Les formes avancées de la maladie ne sont pas curable. Habituellement, les patients sont oligo symptomatiques et la décision pour leur traitement doit tenir compte de leur qualité de vie. La survie générale avec un traitement est de 8-10 ans.

Traitement des formes localisées de la maladie (stades I / II)

Radiothérapie, 35-40 Gy sur l'aire ganglionnaire touchée, peut être curative dans 15-30% des cas. La survie à 5 ans peut être de 50% et la survie générale (SG) de 80% à 5 ans et de 60% à 10 ans. L'ajout de la chimiothérapie améliore la survie sans signes de maladie (SSM), mais pas de SG. (7)

Le traitement des stades avancés (III / IV)

Sauf les lymphomes folliculaires de grade IIIb, qui sont traités comme ceux diffus à grandes cellules, les autres formes de lymphomes indolents peuvent recevoir l'une des options suivantes:

- observation (watchful waiting)
- chimiothérapie conventionnelle
- radiothérapie.

Les patients symptomatiques ordinaires nécessitent un traitement dès moment du diagnostic. En ce qui concerne l'observation simple, de vastes études cliniques ont montré qu'il n'existe pas de différences significatives, concernant la survie générale, entre les patients asymptomatiques traités au moment du diagnostic et ceux «observés », et de plus, ceux non traités ont une meilleure qualité de vie. L'émergence de nouveaux médicaments antitumoraux peut être une opportunité thérapeutique satisfaisante pour ces patients.

Les indications d'initiation du traitement cytostatique pour les patients symptomatiques peuvent être: la présence des symptômes B, la survenue des cytopénies, les formes volumineuses (bulky) de la maladie, la progression constante des lésions de la maladie, l'apparition de l'insuffisance des organes en raison de l'invasion lymphomateuse, l'apparition du processus de transformation histologique, la préférence des patients.

Les options thérapeutiques comprennent:

- CVP en association avec du Rituximab peut conduire à RC chez 41% des patients, comparativement à seulement 10% lorsqu'il est appliqué un seul CVP(8).
- Chlorambucil (Leukeran) est indiqué dans les lymphomes folliculaires (LF) ou dans d'autres formes de lymphomes indolents chez les patients âgés présentant des comorbidités.
- CHOP en combinaison avec du Rituximab dans LF à risque de transformation dans des lymphomes diffus à grandes cellules.
- Les analogues puriniques en association avec le cyclophosphamide (FC) augmentent le taux de RC à 89%. Il peut être associé à la mitoxantrone (FCM) et / ou le Rituximab (R-FCM).
- Les anticorps monoclonaux de type rituximab, avec quatre applications hebdomadaires de 375 mg / m² à des réponses thérapeutiques de haute qualité et la toxicité moyenne (10).

D'autres options de traitement pour les lymphomes indolents:

- L'Interféron alfa en dose de 9 millions u.i. / semaine, pour une période de 18 mois ou jusqu'à la progression de la maladie, comme renforcement de la réponse au traitement de la chimiothérapie conventionnelle initiale. Les effets secondaires nombreux, affectant la qualité de la vie du patient, ont grandement réduit l'adhérence à cette thérapie.
- La radio-immunothérapie Tositumomab (anticorps monoclonal anti-CD20 associé à l'isotope 131I), l'ibritumomab, tiuxétan (90Y associé avec des anti CD20).
- Irradiation ganglionnaire totale
- Auto-greffe avec des cellules souches
- Transplantation allogénique.

Traitement des lymphomes indolents récidivant

Les formes asymptomatiques ne représentent pas une indication de la reprise de la chimiothérapie. Quand un lymphome indolent progresse après une rémission complète ou partielle obtenue grâce à la thérapie initiale, il est important d'exclure la transformation histologique. La suspicion de cette transformation se dessine quand il est observé la croissance rapide des adénopathies, les symptômes B, l'occurrence des déterminations extraganglionnaires, l'augmentation de la LDH.

Le traitement dépend de l'état du patient (de son état de performance physique), les thérapies précédentes, allant de la thérapie palliative à la chimiothérapie potentiellement curable.

- rituximab seul ou associé à (R-CHOP) peut conduire à un nouveau RC chez 30% des patients et la combinaison de la thérapie de maintenance avec du rituximab peut être fait.
- Fludarabine et cyclophosphamide en combinaison avec de la mitoxantrone +/- dexaméthasone
- Radioimmunothérapie
- Moelle osseuse autologue.

Les lymphomes transformés proviennent généralement de la LF de grade III. Environ 50% d'entre eux, à partir de 3,5 années d'évolution, souffrent de la transformation dans une forme agressive de maladie. L'évolution est progressive et généralement insensible au traitement. Il est recommandé la participation à des essais cliniques, éventuellement auto-transplantation ou, peut-être, seulement un traitement palliatif.

Les lymphomes marginaux à localisation gastrique, dans les premiers stades (Ie) peuvent répondre à la thérapie d'éradication de l'*Helicobacter pylori* (80% RC et 80% SG à 10 ans). La régression des lésions peut exiger 3-18 mois. La reprise de biopsie après trois mois est nécessaire afin d'exclure LDCM. En règle générale, la thérapie se compose de la monochimiothérapie ou de la radiothérapie. Pour les formes symptomatiques avec différents degrés d'extension, ainsi que pour ceux en rechute, il est indiqué le même schéma que pour LF aux stades avancés. (3)

Les lymphomes de MALT non-gastrique et ceux nodaux bénéficient de thérapies similaires avec LF. Les lymphomes marginaux spléniques, tout au plus des régimes indiqués dans le traitement de LF, bénéficient après la splénectomie.

Lymphomes agressif non hodgkiniens

Ils représentent la moitié de tous les lymphomes non hodgkiniens et se caractérisent par une progression rapide, les patients survivant des mois non traité, et dont la réponse à la chimiothérapie est importante en les transformant en maladies potentiellement curables.

Les lymphomes diffus à grandes cellules (LDCM) sont la forme la plus courante de lymphome agressif (30% de l'ensemble de la LNH). Ils peuvent survenir à tout âge, le plus souvent à > 40 ans, habituellement dans les premiers stades au moment du diagnostic, mais ils peuvent être dépistés dans les stades avancés avec de l'invasion extra-ganglionnaire. Généralement, ils sont symptomatiques, avec la présence des symptômes B. Les formes extraganglionnaires les plus courantes sont celles gastro-intestinales. L'affection du SNC est plus fréquente dans les lymphomes testiculaires ou avec de l'invasion MO. L'ascite et la pleurésie se produisent en phase terminale.

De point de vue histologique, il y a les sous-types suivants: anaplasique, immunoblastique, intravasculaire, lymphomatoïde - granulomateux, plasmablastique, primaire des séreuses, riche en cellules T. Certainement, il y a beaucoup d'autres sous-types actuellement inconnues.

L'immunohistochimie révèle des marqueurs pan B (CD20 +, CD79a +), slg +, ki67 <90%. Les études moléculaires (DNA microarrays) dévoilent deux sous-types, en fonction du siège folliculaire de la cellule l'origine. Les cellules du centre germinatif (GCB), qui donnent un lymphome de bon pronostic, > 60% SG à 5 ans, et des cellules B activées (ABC) avec un mauvais pronostic, d'une SG pour 5 ans de 30% seulement. (3)

La cytogénétique peuvent révéler: del q27 à implication dans les mutations du gène BCL-6, t (14; 18), t (8; 14)

Les lymphomes médiastinaux à grandes cellules se produisent généralement chez les jeunes (femmes) <30 ans, à des grandes masses médiastinales, avec syndrome de compression sur VCS. Ils montrent une tendance à la diffusion, y compris au niveau du SNC. Les marqueurs diagnostiques sont CD20 +, CD79a +, parfois CD30, Sig-, au profil génétique similaire à la maladie de Hodgkin. (3)

Le lymphome du manteau apparaît par la malignisation des cellules B du centre folliculaire, dans la phase pré-germinale. Généralement, se produit chez les personnes âgées, en moyenne > 65 années, avec des symptômes B et diffusion extraganglionnaire (MO plus fréquemment, puis le tract gastro-intestinal) depuis le diagnostic. Le pronostic est défavorable avec des résultats thérapeutiques modestes. SG moyenne de 3-4 ans. Le diagnostic est indiqué par les marqueurs suivants: CD20 +, CD79a +, CD5, Sig-, CD23-, la cycline D1 +, t (11; 14) (q13; q32).

Les lymphomes avec des cellules T périphériques, plus fréquent dans l'Extrême Orient; généralement, ils affectent les adultes > 50 ans, plus souvent des hommes, avec une expression clinique variable. Les formes nodales sont plus fréquentes dans l'Ouest, plus agressifs et moins sensibles au traitement que LDCM. Les formes extra nodales sont un groupe extrêmement hétérogène, commun en Asie, chez les patients infectés par le virus EB +. Le type nasal avec l'obstruction nasale et l'enflure du visage, caractérise le diagnostic avancé III / IV, avec des symptômes B et l'invasion de MO et de la peau. Les marqueurs diagnostiques sont: pan T (CD3 +, CD2 +) TdT-, Ki-67 > 80%.

Les lymphomes T angioimmunoblastiques surviennent chez les personnes âgées de > 65 ans, avec des symptômes B, lymphadénopathie généralisée, hépato-splénomégalie, éruption cutanée, arthrite, hypogammaglobulinémie polyclonale, anémie hémolytique, cryoglobulinémie, éosinophilie. 1/3 d'entre eux peuvent évoluer vers des lymphomes immunoblastiques à pronostic très sévère.

Les critères immunohistochimiques sont les suivants: CD3 +, CD2 +, CD4 +, TdT-, CD10 +, parfois BCL-6 + et les lymphocytes B sont EB +.

Les lymphomes anaplasiques montrent trois sous-types: (3)

1) systémiques ALK + chez les jeunes, même enfants, avec des adénopathies localisées, chimio sensibles.

2) systémiques ALK- chez les adultes de 50-60 ans, à un mauvais pronostic

3) cutanés ALK- de bon pronostic.

L'immunohistochimie et la biologie moléculaire dévoilent: CD3-, CD4 +, TdT-, CD30 +, ALK+/-, t (2; 5) (p23; q35) dans 60% des cas.

Les lymphomes T type entéropathie, forme rare de maladie des lymphocytes intraépithéliaux, surviennent chez les personnes intolérantes au gluten. Cliniquement, ils présentent des douleurs abdominales, perte de poids, obstructions et perforations intestinales. En général, le pronostic de survie est défavorable, de seulement 7-8 mois.

Le traitement des LNH agressives

A) DLBCL dans les premières phases (I, II, non volumineux)

- seule, la radiothérapie est suivie par des rechutes fréquentes

- le traitement standard est une combinaison CHOP x 3 suivie d'une irradiation (involvedfield- SI).

- l'ajout de Rituximab augmente le taux de survie globale, sans signes de maladie.

B) DLBCL dans des stades avancés (II volumineux, III, IV)

- R-CHOP x 8 à 21 jours est la thérapie standard. L'intensification des doses ou la réduction de la période entre les cures à 14 jours n'a pas conduit à des résultats supérieurs. L'ajout de Rituximab a apporté des avantages significatifs concernant les SG et SFM.

- les régimes agressifs de la génération II et III ou la chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe de cellules souches sont indiqués comme thérapie initiale dans LDCM à mauvais pronostic. Ils améliorent les taux de réponse, mais sans amélioration de la SG ou SFM.

- la prophylaxie du SNC est recommandée en cas des lymphomes à risque d'invasion du SNC, les tels que lymphomes des testicules ou des sinus.

C) DLBCL en rechute:

- les patients qui rechutent après le traitement initial ou qui n'acquièrent pas un RC ont un mauvais pronostic.

- la 2ème ligne de traitement est nécessaire, les patients peuvent mourir dans 2-3 mois

- Les plus utilisés schémas de «sauvetage» sont:

- EPOCH ou ICE, BEAM (carmustine, l'étoposide, citozar, melphalan). Bien que l'on obtienne des taux élevés de RC, moins de 10% de ces patients ont atteint une SFM à long terme. L'ajout de Rituximab améliore les taux de réponse. Les études ne prouvent pas la supériorité de l'un de ces régimes. Cependant, les patients qui répondent par RC et ont <65 ans peuvent continuer avec des doses élevées aplasiantes et une greffe autologue de cellules souches. 50% des patients attendent de nouveau de RC et peuvent même être guéris. Ceux qui ne sont pas éligibles peuvent bénéficier de l'inscription dans les trialles cliniques. La radiothérapie peut être utilisée sous la forme volumineuses/ bulky de la maladie.

- seuls les anticorps monoclonaux de type Rituximab peuvent conduire à RC dans 30% des LDCM rechutées. Associés à la chimiothérapie ou à des substances radioactives, le taux de réponse augmente. D'autres molécules telles qu'EPRATUSUMAB (anti CD22), BEVACISUMAB (anti-VEGF-vasculaire facteur d'endothelialgrowth) peuvent être une indication pour LDCM rechutés et négligeables pour la transplantation. (3)

- de nouveaux agents thérapeutiques: bortézomib, lénalidomide inhibiteurs, m-TOR, les inhibiteurs de protéines kinases

E) Le lymphome du manteau reste incurable avec des thérapies conventionnelles, il s'impose l'inscription des patients pour les trialles cliniques avec des médicaments ou en combinaisons avec de nouveaux cytostatiques. Dès le début, il faut établir si le patient est éligible pour la thérapie avec de grandes doses et la transplantation médullaire. Les états précoces répondent à la chimiothérapie classique, avec 60-70% taux de survie à 5 ans. Les stades avancés montrent généralement une évolution sévère. Les possibilités thérapeutiques sont les suivants: R-CHOP, analogues puriniques seuls ou en combinaison (fludarabine, la cladribine, FC, FC-R, FCM, R-FCM) avec un taux de la réponse d'environ 80%. La consolidation de la rémission avec une thérapie myélosuppressive et de la transplantation avec une suivie d'entretien avec de l'interféron améliore le taux de réponse, mais pas la SG. Le traitement des rechutes vise l'immuno-chimiothérapie et la transplantation médullaire. En résumé, la gestion thérapeutique des deux entités se présente comme suit:

F) les lymphomes agressifs avec des lymphocytes T ont, généralement, des résultats plus pauvres que ceux avec des cellules B. Par conséquent, ces formes de maladie peuvent être inscrites dans les trialles cliniques. Les formes anaplasiques ALK + sont chimio sensibles, avec SG de 60-90% à 5 ans avec le régime de type CHOP. Les formes ALK- sont moins sensibles au traitement (11- 46% de survie à 5 ans) et les stades avancés exigent un examen de la transplantation médullaire. Les lymphomes aux cellules T périphériques sont moins sensibles au traitement comme les LDCM, d'une survie de 5 ans <30%, après les schémas CHOP, les états avancés nécessitant des régimes agressifs et / ou transplantation médullaire.

Lymphomes non hodgkiniens très agressifs

Ils représentent environ 10% de tous LNH. Ils nécessitent un traitement immédiat car, non traités, ces patients survivent seulement quelques semaines.

Lymphome Burkitt

- La forme endémique - présente chez les enfants et les adolescents, en Afrique, avec des tumeurs volumineuses extraganglionnaires, localisées à la maxillaire (du visage) ou viscères abdominaux. Dans 90% des cas il associe la présence de l'infection au virus EB. La maladie a le développement agressif, mais elle est curable.

- La forme sporadique présente chez les enfants, rarement chez l'adulte jeune (30 ans), avec des poly adénopathies en escalade rapide de leur volume, souvent localisées intra-abdominales, avec des tumeurs qui poussent à partir des plaques Payer ou des ganglions mésentériques. Dans l'évolution il envahit MO, SNC par diffusion hématogène. Dans 30% des cas, il associe l'infection à un virus EB, et parfois à l'infection à VIH. Il a une évolution agressive, mais peut être curable à l'exception des formes qui combinent le VIH.

- **Caractéristiques immunohistochimiques et moléculaires:** CD20 +, CD79a +, CD10 +, Slg +, Ki67 > 99%, TdT-, t (8; 14) (Q24, Q32) - dans 80% des cas et t (2; 8) (q11; Q24) - 15% des cas, t (8; 22) (Q24; Q11) et la surexpression de l'oncogène c-myc. La présence de t (14; 18) s'associe à une réponse modeste au traitement.

En raison du taux élevé de prolifération cellulaire et de la tendance d'invasion de MO et du SNC, le traitement doit commencer immédiatement. On indique la prévention du syndrome de lyse tumorale par hydratation, alcalinisation de l'urine, traitement par allopurinol ou rasburicase. La thérapie indiquée comprend du Méthotrexate à haute dose, de Citozar à haute dose, étoposide, ifosfamide, la prophylaxie du SNC avec rythme intensif gestion sur une durée relativement courte (3-6 mois). De cette façon, on obtient des taux élevés de RC et de durées considérables de la survie sans signes de maladie.

Les protocoles spécifiques pour les lymphomes lymphoblastiques et pour les LAL sont inférieurs à ceux spécifiques au lymphome de Burkitt. L'invasion méningée, une fois survenue, compromet les résultats de tout type de thérapie appliquée. Le suivi des patients avec RC consiste dans des contrôles hématologiques tous les deux mois pendant les 12 premiers mois, puis 3 mois sous les 12 mois à venir, puis tous les six mois. Les cas de rechute bénéficient de la 2ème ligne de traitement, avec le PCT de génération II ou III, avec la chimiothérapie à haute dose et greffe de moelle osseuse.

Lymphome lymphoblastique

- Affecte les jeunes patients et les enfants (15 ans) et présente des caractéristiques similaires aux LAL. Le phénotype majoritaire est T cellulaire (85% des cas) communément associée à la tumeur volumineuse du thymus. L'invasion MO se produit dans 30-50% des cas, tandis que SNC est généralement affecté dans l'évolution de cette prolifération. Habituellement, il évolue vers leucémie, évolution très agressive mais potentiellement curable chez les enfants. (3)

- Les marqueurs immunohistochimique pour les formes T cellulaires sont: CD3 +, CD2 +, TdT +

- les marqueurs immunohistochimiques pour les formes B cellulaires sont: CD20 + sont, CD79a +, CD10 +, TdT +

- la thérapie se compose de protocoles spécifiques pour les LAL (y compris la prophylaxie du SNC et de l'entretien). L'allogreffe médullaire doit être considéré dès le moment du diagnostic.

- Marcherii imunohistochimici pentru formele B celulare sunt: CD20+, CD79a+, CD10+, TdT+

Lymphomes des états de l'immunodéficience

Les patients présentant ce type de déficit présente un risque élevé de développer des tumeurs malignes lymphoprolifératifs. Parmi les états de l'immunodéficience congénitale, les plus impliqués sont: l'immunodéficience commune variable, le syndrome d'ataxie télangiectasie, le syndrome de Wiskott-Aldrich. En ce qui concerne l'immunodéficience acquise, elle fait référence à: la transplantation d'organes (le risque de lymphome augmente 20-130 fois), l'infection à VIH (incidence baissant des lymphomes parallèlement à la thérapie moderne antivirale), les maladies auto-immunes. (6)

En général, les lymphomes chez les patients immunodéprimés diffèrent de celles qui se produisent chez les l'immunocompétents en ce qu'il présente habituellement une histologie agressive (Burkitt, LDCM), une localisation extraganglionnaires (SNC), l'évolution clinique agressive et la réponse modeste au traitement. Il n'est pas indiqué le traitement par Rituximab en cas d'infection par le VIH, car il n'a pas prouvé des avantages nets dans le contrôle de la prolifération. Les lymphomes post-transplantation se produisent chez <2% des bénéficiaires, les plus courantes étant ceux qui ont subi une transplantation du cœur ou de poumon. L'histologie est généralement de type LDCM et la thérapie implique en plus de PCT, du rituximab et la réduction du traitement immunosuppresseur. (6)

Bibliographie:

1. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, Armitage JO: The international prognostic factor project score. 2002, 1370-7
2. The Bethesda Handbook of Clinical Hematology Griffin P. Rodgers, Neal S. Young
3. Drew Provan, Charles RJ Singer, Trevor Baglin, John Lilleyman: Oxford Handbook Of clinical haematology. Oxford University Press, 2007, 194-215
4. Haris NL, et al: A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms, Blood 84, 1361-1392, 1996.
5. Hiddemann W, Longo D, Coiffier B: Lymphoma Classification - The gap between biology and clinical management is closing. Blood, 88, 4085-4089, 1996
6. Ljubomir Petrov: Hematologie Clinică, 2009;199-251
7. Maloney D. C: NonHodgkin lymphoma. Current opinion in hematology 2,4, 255-262, 1995
8. Robert Marcus, John W Sweetenham, Michael Williams: Lymphoma, Pathology, Diagnosis and Treatment. Cambridge University Press, 2007
9. Williams W: Hematology, Mc Graw Hill, 1996
10. Wolfgang Hiddeman: Rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma comes of age. Leukemia research, 2006

Chapitre IX

Maladies lymphoprolifératives

Les maladies lymphoprolifératives représentent les néoplasies du système lymphoïde. Ces entités sont réunies dans la classification de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) (tableau 23), mais dans la pratique clinique, ils sont encore diagnostiqués et traités séparément.

Tableau 23. Classification OMS des maladies lymphoprolifératives

De ligne B	De ligne T
<p><u>Néoplasies des précurseurs des lymphocytes B</u> <i>Leucémie aiguë lymphoblastique B</i></p> <p>Néoplasies des lymphocytes B matures</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucémie lymphoïde chronique (LLC) /lymphome lymphocytaire • leucémie prolymphocytaire B (LPL-B) • la leucémie à tricholeucocytes (HCL) • lymphome lymphoplasmocytoïde / Macro-globulinémie Waldensrom (MW) • myélome multiple (MM) • gammopathie monoclonale à signification indéterminée (MGUS) • plasmocytome solitaire • leucémie à des cellules plasmatiques (LP) • amylose primaire • maladie des chaînes lourdes • lymphome splénique de la zone marginale • lymphome ganglionnaire de la zone marginale • lymphome à cellules du manteau (MCL) • lymphome folliculaire • lymphome diffus à grandes cellules B • lymphome médiastinal à grandes cellules de B • lymphome intravasculaire à grandes cellules B • lymphome / leucémie de Burkitt • lymphome de Hodgkin (LH) 	<p><u>Néoplasies des précurseurs des lymphocytes T</u> <i>Leucémie aiguë lymphoblastique T</i></p> <p>Néoplasies des lymphocytes T matures</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucémie prolymphocytaire T • leucémie à grandes cellules T granulaires • leucémie / lymphome à cellules T de l'adulte (ATLL) • lymphome à cellules NK extranodal – le type nasale • lymphome à cellules T - type entéropathie • lymphome T hépatosplénique • lymphome T paniculitis –like • mycosis fongoïde • syndrome de Sézary • lymphome anaplasique T primaire cutanée • lymphome anaplasique T type systémique • lymphome T périphérique non spécifié • lymphome angioimmunoblastiques

IX.1. Leucémie lymphoïde chronique

Épidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique est la forme la plus commune de leucémie, ce qui représente 30% de toutes les leucémies. L'incidence est d'environ 20/100 000 par an. La plupart des patients sont âgés de plus de 60 ans au moment du diagnostic, et 90% d'eux ont plus de 50 ans. La maladie survient principalement chez les hommes, le rapport hommes: femmes étant de 2: 1.

Étiologie

L'étiologie de la CLL est inconnue. Il ya des discussions sur l'étiologie virale (Human T-leucémie / lymphome Virus 1). Les rayonnements ionisants n'ont pas un rôle étiologique dans la LLC.

L'implication des facteurs génétiques dans l'étiologie de CLL est mise en évidence par:

- L'incidence familiale augmentée: les descendants de 1er degré de patients atteints de LLC ont un risque de maladie de 3 fois plus élevé pour la LLC ou d'autre lymphoproliférations malignes.
- Chez les familles des patients atteints de LLC on constate une augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes et des cancers solides.

Etiopathogénie

Dans les LLC B, le lymphome malin exprime, en plus des antigènes spécifiques de la ligne B : CD19, CD20, aussi l'antigène CD5, exprimé normalement sur la surface des lymphocytes T. Il existe un faible pourcentage de lymphocytes B normaux exprimant l'antigène CD 5, comme suit:

- Lymphocytes situés dans les ganglions, à la périphérie du centre germinatif
- Lymphocytes au niveau de la rate
- Lymphocytes provenant des amygdales
- Dans le sang périphérique (15% de lymphocytes B normaux).

On a cru que les cellules leucémiques de la LLC proviennent de la transformation maligne de ces lymphocytes B CD5 positifs. Ces cellules ne possèdent pas la mutation du gène qui codifie la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (Ig), et dans 50% des cas de LLC on a été identifié la mutation de ces gènes. Il a également été montré que le profil de

gènes de cellules leucémiques est plus proche de celui du lymphocyte B à mémoire.

Des études ultérieures ont montré que le lymphocyte malin de la LLC ne provient pas de lymphocyte du centre germinatif, ni de lymphocyte B naïf, l'expression des antigènes CD5 et CD23 ayant des changements secondaires dus à la transformation maligne. Le plus probable, la cellule d'origine dans la LLC est le lymphocyte B à mémoire.

Dans la LLC, il existe une accumulation de lymphocytes B bloqués dans la phase G0 du cycle cellulaire. Parallèlement à la progression de la maladie, il apparaît un phénotype de résistance à l'apoptose, in vivo, l'apoptose est stimulée par des médicaments: les corticostéroïdes, le chlorambucil, la fludarabine.

Manifestations auto-immunes

Bien que LLC se caractérise par un état d'immunodéficience, 4-25% des patients ont des manifestations auto-immunes, en particulier des anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) et des thrombocytopénies immunes. Certaines études affirment que les auto-anticorps cliniquement significatifs ne sont pas sécrétés par le clone malin, mais par les lymphocytes CD 5+ normaux.

D'autres études indiquent que la sécrétion d'anticorps est produite par le clone malin. Les lymphocytes B de la LLC peuvent sécréter d'IgM à spectre antigénique comme des lymphocytes normaux, mais il ya aussi la possibilité de passer vers l'antigène IgG.

Caractéristiques cliniques

Symptômes: dans 25% des cas, les patients atteints de LLC sont asymptomatiques, la maladie étant diagnostiquée accidentellement.

- Les symptômes de début les plus importants sont la fatigue et l'asthénie, qui peuvent se produire à l'absence de l'anémie ou d'une organomégalie significative.
- D'autres formes de début peuvent être:
 - adénopathies, hépato-splénomégalie
 - infections récurrentes, en particulier respiratoires
 - rarement, des manifestations hémorragiques.

L'examen objectif relève :

- Adénopathie présente dans 80% des cas, d'habitude généralisée; la consistance des ganglions est variable, des ganglions de la consistance douce, moelleuse, aux ganglions plus fermes.
- La splénomégalie est présente dans 50-75% des cas, parfois domine le tableau clinique. L'hépatomégalie apparaît à côté de la splénomégalie dans 50% des cas de LLC.
- Dans les états avancés de la maladie apparaissent: la pâleur et les manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses causées par l'anémie et la thrombocytopénie.
- L'infiltration lymphocytaire des autres organes est couramment constatée dans des nécropsies; les organes les plus souvent infiltrés lymphocytaire sont les amygdales, les glandes salivaires, la conjonctive, les glandes lacrymales, les téguments, les poumons, les pleuras, le tube digestif.
- Les manifestations neurologiques chez les patients atteints de LLC sont rares.
- L'ostéoporose est fréquente, mais les lésions ostéolytiques sont rares.
- L'hyperleucocytose > 800000 / μ l peut générer des phénomènes de leucostase.

Caractéristiques de laboratoire

La lymphocytose >15.000/ μ l, souvent >100.000/ μ l est caractéristique, avec des lymphocytes apparemment normaux morphologiquement. La démonstration de la monoclonalité, même à 5000-10.000 lymphocytes/ μ l, est suffisante pour le diagnostic. Le cytoplasme de ces cellules est fragile; des ombres nucléaires se produisent fréquemment (Gumprecht), des restes de noyaux lymphocytaires. Les lymphocytes contiennent une grande quantité de glycogène, de sorte que la réaction PAS est positive. Les cellules ont un taux de prolifération très faible (indice mitotique faible). Parfois, il apparaît un petit pourcentage (<10%) des cellules plus jeunes (prolymphocytes).

L'anémie est rencontrée dans 15% des cas au début, les facteurs pathogènes mis en évidence étant:

- insuffisance de la moelle osseuse.
- hémolyse immune chez 10% des cas.
- saisie splénique et dans d'autres structures lymphoïdes.
- perte de sang par voies digestives (pathologie gastro-intestinale et assignée).

La thrombopénie est présente dans 15% des cas, elle se produit par insuffisance médullaire, séquestration splénique et mécanisme immunitaire.

L'examen MO n'est pas essentiel pour le diagnostic et la biopsie ostéo-médullaire (BOM) par le caractère de l'infiltrat lymphocytaire est un indicateur de l'état clinique et du pronostic. Il y a quatre types d'infiltration lymphocytaire: nodulaire, interstitielle, mixte et diffus. Les infiltrats nodulaires et interstitiels se produisent dans les états précoces de la maladie et ont un bon pronostic. L'infiltration diffuse MO se produit dans les stades avancés de la maladie. Lorsque le tissu lymphoïde occupe plus de 50% de Mo, les patients peuvent présenter des cytopénies.

La biopsie du ganglionnaire n'est pas un examen de routine. Son apparence est de LNH à petites cellules (lymphocytaire) et elle est recommandée en cas de transformation lymphomateuse de la LLC (syndrome de Richter).

Investigations immunologiques:

- l'immunophénotypisation des anticorps monoclonaux révèle la présence caractéristique de l'antigène CD5. Dans 95% des cas, les lymphocytes appartiennent à la ligne B, avec des marqueurs spécifiques B-Slg, CD19, CD20, CD21), les 5% restants étant de ligne T, avec des marqueurs spécifiques CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, actuellement désignée comme la leucémie prolymphocytaire à cellule T.

- les immunoglobulines de surface (Slg) sont de type IgM, IgM +, IgD, IgD, IgD + IgG (rarement) ont un seul type de chaîne légère (kappa ou lambda).

- les lymphocytes LLC de type B présentent des récepteurs pour les hématies de souris, pour le virus d'Epstein-Barr, pour le complément (la fraction C3d et moins pour la fraction C3b) et pour le fragment Fc d'IgG. La réponse aux mitogènes est altérée.

- **Troubles d'immunité médiée humorale:**

- la synthèse des anticorps est altérée dans 50 à 75% des cas de LLC, ce qui entraîne une hypogammaglobulinémie.

- la diminution de la synthèse des IgA et IgA sécrétoire est responsable d'infections respiratoires courantes.

- Ig déficit d'Ig s'accroît tout au long de l'évolution, tous les patients ayant une maladie avancée ont de l'hypogammaglobulinémie.

- Dans 5% des cas, dans le sérum se décèle une protéine monoclonale (CM) identiques à Slg; dans 20% des cas sont présents les anticorps anti-érythrocytaires.

- Troubles immunitaires à médiation cellulaire:
 - Bien que le nombre absolu de lymphocytes T soit augmenté, l'immunité cellulaire est déficitaire dans 70% des cas dans les stades avancés de la maladie,
 - le rapport T helper / T suppresseur (T4 / T8) est inversé par l'augmentation du T8,
 - anergie cutanée fréquente,
 - se produisent des manifestations de type allergique: hypersensibilité aux piqûres d'insectes, allergènes alimentaires,
 - pourcentage de cellules NK réduit.

- Modifications biumorales: LDH (isoenzymes 3 et 5) sont parfois augmentés. Augmente également la bêta-2 microglobuline (β_2m).

- Anomalies cytogénétiques: 50% des patients atteints de LLC présentent des anomalies chromosomiques: 13q-, 11q-, 12+, 12+ étant à ses débuts l'anomalie la plus fréquente. L'anomalie 17p- confère un mauvais pronostic. Dans les stades avancés surviennent d'autres anomalies chromosomiques (14q +). Celles-ci provoquent de la leucocytose, une mauvaise réponse au traitement, le risque de transformation prolymphocytaire.
 - Les patients présentant des anomalies chromosomiques ont un temps de survie plus courte; les anomalies chromosomiques supplémentaires complexes se produisent aussi dans la transformation de la maladie (syndrome Richter).

Diagnostic

Le diagnostic actuel de la LLC est basé sur les critères initiaux proposés par l'Institute National de Cancer (NCI), critères qui ont subis quelques changements mineurs (tableau 39). L'évaluation MO n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais elle est utile pour déterminer le volume et le mode de l'invasion de MO et de préciser l'étiologie de cytopénies.

Tableau 24. Le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique

Critère	NCI-WG 1996	IWCLL 2005
Lymphocytes du sang périphérique (x 10 ⁹ /L)	>5	Non spécifié (≥5)
Morphologie	Non spécifié	Petits lymphocytes matures sans nucléole visible; cellulaires sont caractéristiques.
Immunophénotype des lymphocytes	≥ 1 marker B cellulaire (CD19, CD20 or CD23) et CD5 positif en l'absence d'un autre marqueur cellulaire pan-T. Expression monoclonale κ ou chaîne λ, densité abaissée de slg	≥ 1 marker B cellulaire CD19, CD20, or CD23) et CD5, positivité dans l'absence d'autres marqueurs des cellules pan-T. expression monoclonale κ ou λ, densité abaissée d'Ig de surface (slg)
Cellules atypiques (ex: prolymphocytes)	< 55% et/ou < 15 x 10 ⁹ /L	< 55% et/ou <15x10 ⁹ /L
La durée de la lymphocytose	pas nécessaire	Non spécifiée, mais obligatoirement chronique
Lymphocytose médullaire (%)	≥30	évaluation MO pas nécessaire

Source: NCI-WG: Institut National de Cancer - sponsorisé par Working Group; IWCLL, International Workshop par LLC.

Diagnostic différentiel

La morphologie et l'immunophénotypage des cellules leucémiques sont importantes pour le diagnostic et pour faire la distinction de la LLC d'autres troubles.

L'immunophénotype caractéristique pour les cellules B-LLC est: CD5 +, CD19 +, CD23 +, FMC7- avec une expression faible ou négative de CD22, CD79b et de la slg membranaire. L'examination immunophénotypique est souvent utilisée pour aider à diagnostiquer et différencier des autres causes malignes avec des cellules B.

En utilisant la technique de cytométrie de flux, la lymphocytose monoclonale avec des cellules B (MBL) peut être détectée chez des individus sans d'autres caractéristiques de certaines maladies lymphoprolifératives avec des cellules B. Les clones B cellulaires peuvent avoir de l'immunophénotype LLC et d'autres troubles lymphoprolifératifs à cellules B.

Tableau 25. Le diagnostic de la lymphocytose avec des cellules monoclonales B

Causes bénignes
cellules B Post-splénectomie Splénomégalie malarique hyper -réactive Lymphocytose polyclonale persistante à cellules B (les fumeurs)
cellules T Bactériale (tuberculose, syphilis) Viral (mononucleosis infectiosus, cytomegalovirus [CMV]) Maladie du sérum Tireotoxicose maladie Addison Post-splénectomie
Causes malignes
cellules B Leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphoïde Le lymphome non hodgkinien en phase leucémique Lymphome du «manteau» Petite lymphome folliculaire à cellules clivées Lymphome splénique à lymphocytes villeux Lymphome de la zone marginale Le lymphome à grandes cellules Leucémie à tricholeucocytes la macroglobulinémie de Waldenström
cellules-T La leucémie pro lymphocytaire à cellules T Lymphome / leucémie à cellules T de l'adulte Le syndrome de Sézary Leucémie lymphocytaire à grandes cellules granulaires Lymphome périphérique à cellules T

Les cellules monoclonales LLC – le phénotype B peut être détecté à 2 - 5,5% de la population totale avec des numérations sanguines normales et chez 13,9% de la population ayant de la lymphocytose.

D'autres aspects cliniques et biologiques de diagnostic différentiel de la LLC

- le diagnostic de lymphome à petits lymphocytes (SLL) nécessite la présence de l'adénopathie et / ou de la splénomégalie. Le nombre de lymphocytes B dans le sang périphérique ne doit pas dépasser 5.000 / L. Le diagnostic se confirme par évaluation histologique des ganglions lymphatiques.
- les lymphomes leucémisés Hodgkin: dans les NHL leucémisés, il ya une leucocytose modérée, adénopathies plus fermes, parfois volumineuses; la différenciation est basée sur la morphologie des cellules, les lymphocytes de LNH leucémisés sont plus grands, avec de l'atypie du noyau (incisures, aspect de noyau cérébriforme etc.) et sur l'apparence immunophénotypique.
- la leucémie à tricholeucocytes, pour laquelle plaide la pancytopenie, la splénomégalie, la présence de cellules velues, la fibrose médullaire.
- Lymphocytoses secondaires aux infections:
 - la lymphocytose infectieuse bénigne, produites par les infections de virus entériques (Echo 7 Coxsackie A). Elles sont asymptomatiques ou oligosymptomatiques (fièvre, diarrhée), aucune lymphadénopathie, leucocytose modérée (20.000-30.000 rarement jusqu'à 50.000 / μ l). La plupart des lymphocytes sont normaux, les lymphocytes T sont prédominants, et MO normale ou légèrement infiltrée.
 - l'infection par Bordetella pertussis, qui a une lymphocytose modérée.
 - La toxoplasmose est caractérisée par l'apparition des adénopathies chez les personnes jeunes, dans un contexte fébrile, organomégalies, la présence des lymphocytes atypiques à noyau clivé, parfois à l'aspect de lymphoblastes.
 - L'infection par le cytomégalovirus (CMV) survient principalement chez les jeunes, l'évolue avec de la fièvre, faiblesse marquée, éruption cutanée, lymphocytose modérée.
 - La mononucléose infectieuse, qui est caractéristique le jeune âge, la fièvre, l'angine, lymphocytes atypiques sur le frottis, réaction positive Paul-Bunnell.
 - D'autres infections: hépatite aiguë avec virus, la varicelle, la rougeole.
 - troubles endocriniens: 10% des patients atteints de Tirotoxicose présentent une lymphocytose secondaire à la perturbation de la fonction adrénocorticale.

Pronostic et stadification LLC

L'histoire naturelle de la LLC est variable. Les patients peuvent être classés dans des catégories de risque: faible, moyen et élevé (les classifications Rai et Binet) sur la base des caractéristiques (lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, anémie et thrombocytopenie), la survie moyenne étant de > 10, 7-9 et deux ans.

Tableau 26. Le système clinique modifié RAI

Niveau de risque	Stade	Caractéristiques cliniques	La médiane de survie (ans)
Faible	0	Lymphocytose seulement dans (e sang et dans la moelle) a	10
	I	Lymphocytose a à lymphadénopathie	7
intermédiaire	II	Lymphocytose a à splénomégalie et/ou hépatomégalie, avec/ sans lymphadénopathie	7
augmenté	III	Lymphocytose a à anémie b (hémoglobine <110 g/L) avec/sans lymphadénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie	1.5 - 4
	IV	Lymphocytose a à thrombocytopénie b (thrombocytes < 100 x 10 ⁹ /L) avec/sans anémie et/ou lymphadénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie	1,5 - 4

Notes:

a. Lymphocytes > 5 x 10⁹ / L dans le sang périphérique > 30% des cellules nucléés de la MO.

b. Exclut l'anémie ou la thrombocytopénie immune.

Tableau 27. La classification Binet

Stade	Caractéristiques cliniques	Stade équivalent RAI	Survie moyenne
A	Lymphocytose (dans le sang et la moelle) a. à <3 zones d'invasion ganglionnaire. b. sans anémie ou thrombocytopénie.	0- II	12
B	Lymphocytose a avec ≥ 3 aires d'invasion ganglionnaire b , avec /ou sans splénomégalie, et/ou hépatomégalie. Sans anémie ou thrombocytopénie.	I-II	7
C	Lymphocytose a avec anémie c (hémoglobine <110g/L chez M et <100g/L la F) ou thrombocytopénie c (thrombocytes < 100 x 10 ⁹ /L) indifférent du nombre des aires d'invasion ganglionnaire, splénomégalie ou hépatomégalie.	III- IV	2-4

Notes:

a Lymphocytes > 5 x 10⁹/L dans le sang périphérique et compte > 30% du total des cellules nucléés de la moelle osseuse.

b Chaque zone cervicale, axiale, inguinale (unilatéral et bilatéral); la rate et le foie sont représentés comme étant une zone ; par conséquent, le nombre de zones nodales d'invasion allant de 1 à 5.

c Hors l'anémie ou la thrombocytopénie à médiation immunitaire.

Les deux systèmes de stadification sont basés uniquement sur l'examen physique et sur des tests de laboratoire, l'examen d'imagerie n'étant pas nécessaire.

Le risque peut être évalué par la présence d'autres facteurs adverse de pronostic biologique, y compris (tableau 44):

- un temps de doublement pour les lymphocytes <12 mois
- morphologie atypique,
- l'augmentation au niveau de sérum de la β2 microglobuline,
- niveaux sériques élevés pour CD23 soluble,
- niveau sérique élevé pour la thymidine kinase,
- délétion ou mutation du gène p53

- l'absence de la mutation du gène codant la région variable de chaînes Ig (IgVH)
- ZAP70 tyrosine kinase intracellulaire dont le niveau augmenté est en corrélation avec le statut de gène IgVH non muté.
- délétion 17p, 11q
- l'expression de CD38
- présence des antigènes myélomonocytaires
- LDH augmenté
- infiltrat médullaire lymphoïde diffus

Tableau 28. Facteurs de pronostiques

Facteurs de pronostic	Risque clinique	
	Abaissé	Augmenté
Caractéristiques cliniques		
Sexe	Féminin	Masculin
Stade clinique	Binet A/ Rai O	Binet C/ Rai III-IV
Morphologie		
Morphologie des lymphocytes	typique	Atypique
Modèle d'infiltration de la MO à BOM	Nodulaire ou interstitiel	Diffus
Anomalies chromosomiales	Normal, Trisomie 12, 13q- (just 1)	17p- 11 q-
Expression CD 38	< 20-30%	> 20-30%.
Expression ZAP- 70	< 20-30%	> 20-30%
Statut du gène IgVH	Mutant	Non mutant
Marqueurs de la prolifération ou de la charge tumorale		
Le temps de doublement des lymphocytes	> 12 mois	< 12 mois
Niveau B2 de la microglobuline	Abaissé ou normal	Augmenté
Thymidine kinase (TK)	Abaissé ou normal	Augmenté
Lactate déshydrogénase (LDH)	Abaissé ou normal	Augmenté
Niveau soluble CD23	Abaissé ou normal	Augmenté
Marqueurs de l'angiogenèse		
Densité des micros vaisseaux	Abaissée ou normale	Augmentée
Niveau sérique des VEGF	Abaissé ou normal	Augmenté
Suppresseurs tumoraux ou l'oncogène p53	Normal	Pertes ou mutations/ dysfonctions

Note: le VEGF: facteur de croissance vasculaire endothéliale. Source: Adapté d'après Oscier et al 2004.

Les anomalies chromosomiques sont détectées chez 30 à 50% des patients, et chez plus de 80% des patients lors de l'utilisation de l'hybridation cytogénétique ou cytogénétique in situ et des analyses (FISH).

Dans les analyses multivariés, 17p- et 11q- ont été associés à la survie globale (OS) plus courte, donc il est suggéré que LLC avec 17p- est une maladie cliniquement hétérogène, certains patients peuvent avoir de développement indolent à une survie prolongée.

Les anomalies cytogénétiques sont significatifs pour le pronostique et peuvent influencer la prise de traitement. Les analyse FISH et / ou cytogénétiques devrait être prioritaires dans la décision thérapeutiques. Il est recommandé de les répéter avant le commencement du traitement parce que l'évolution clonale peut se produire pendant la maladie.

La présence du gène IGHV a été associée à un risque cytogénétique élevé, la nécessité de la chimiothérapie et un faible taux de survie. Les mutations IGHV peuvent également différencier les stades de classification Binet dans des groupes différents ayant des caractéristiques différentes de survie.

Certaines études montrent que le statut IGHV non muté, la délétion 17p et 11q, l'âge, le nombre de leucocytes et de LDH étaient des facteurs pronostiques indépendants pour survie. D'autres études ont indiqué que le statut IGHV et la mutation, la délétion ou la dysfonction p53 étaient des facteurs pronostiques adverse indépendants.

Le profil de l'expression génétique des cellules LLC à des gènes non mutés IGHV est similaire à ceux qui ont des gènes mutés IGHV, un nombre limité de gènes étant exprimé différemment.

Un tel gène est la protéine intracellulaire de la tyrosine kinase ZAP-70, qui joue un rôle essentiel dans la signalisation du récepteur de la cellule - T. La fonction ZAP-70 dans LLC n'est pas claire, mais elle est une condition préalable pour l'amplification du signal IgM et provoque une évolution clinique agressive des patients atteints LLC et de gènes non mutés IGHV. L'expression ZAP-70 est en corrélation avec le statut des gènes non mutés IGHV et avec un résultat thérapeutique inférieure.

Evolution

L'évolution de la LLC est variable. Entre les formes lentement progressives et les formes rapidement mortelle il ya un large éventail d'expression. Parmi les moyens d'évolution particuliers, on mentionne:

Syndrome de Richter (transformation lymphomateuse)

L'émergence d'un lymphome malin à haut degré de malignité dans la LLC a été décrite par Richter en 1928. L'incidence de cette transformation est de 3-10%. Les symptômes consistent en: fièvre, perte de poids, émergence d'une adénopathie volumineuse localisée. Histologique et cytologique, dans les ganglions transformés, on souligne: cellules pléomorphes, cellules géantes multinucléées et, dans les ganglions non transformés - un aspect typique de LLC.

La transformation polymphocytaire. Enno et al en 1979 on décrit un petit groupe de patients atteints de LLC à cellules B, avec évolution défavorable, réfractaire au traitement, avec de la splénomégalie marquée et la croissance de la proportion de polymphocytes (de lymphocytes grands, nucléoles) à > 30%.

Les tumeurs malignes secondaires. L'incidence de la deuxième malignité chez les malades ayant LLC est de 9-20%. Les plus courants sont: les cancers de la peau, le cancer du poumon, le cancer colorectal, le myélome malin, les sarcomes des tissus mous.

Complications de la LLC

Les infections sont la principale source de morbidité et de mortalité en LLC. Le facteur majeur prédisposant est la hypogammaglobulinémie. Au déficit immunitaire contribue également la neutropénie et l'altération de la fonction des cellules T. La majorité des infections en LLC sont bactériennes, comme la pneumonie, les septicémies, les infections des voies urinaires, Gram (+) et Gram (-). Les infections virales représentent 15% de toutes les infections de la LLC et sont produites par des virus de la grippe ou de l'herpès. Infections fongiques ou à mycobactéries sont rares en LLC.

Les hémorragies au fond de la thrombocytopenie sévère est l'une des causes les plus fréquentes de décès. L'anémie hémolytique auto-immune se produit dans 10% des cas.

Traitement LLC

La plupart des patients atteints de LLC ne nécessitent pas de traitement spécifique, étant asymptomatique ou dans les premiers stades de la maladie, le nombre des globules blancs n'est pas une indication pour le début du traitement. Les indications absolues pour le commencement du traitement cytostatique sont les stades III et IV de la maladie. Les indications pour l'initiation de la thérapie dans la LLC restent celles qui sont recommandées par le NCI et du Groupe de travail (NCI-WG).

Tableau 29. Indications pour le traitement

Des symptômes systémiques associés à la maladie a
La perte de poids > 10% au cours des 6 derniers mois
fatigue extrême
Fièvre > 38°C pour > 2 semaines
Transpirations nocturnes
Insuffisance progressive de l'MO avec le développement ou l'aggravation de l'anémie et / ou de la thrombocytopénie
Cytopénies auto-immunes
Splénomégalie massive (> 6 cm en dessous du bord costal) ou splénomégalie progressive
Lymphadénopathie massive (> 10 cm) ou progressive
Lymphocytose progressive
> Augmentation de 50% dans deux mois
temps de doublement des lymphocytes < 6 mois

Note: **a** La somme des ganglions lymphatiques (montant évalué par le CT-scan, les ultrasons, ou l'examen physique).

Evaluation de la réponse

L'atelier International LLC a redéfini l'évaluation de la réponse thérapeutique précédemment établi par le NCI-WG, compte tenu du diamètre des ganglions lymphatiques.

Tableau 30

Critère	Réponse complète (RC)	Réponse partielle (PR)	Maladie stable (SD)	Maladie progressive (PD)
Symptômes	Absentes	Absentes ou présentes	Absentes ou présentes	Absentes ou présentes
Lymphadénopathie a	Aucune > 1 cm	≥ 50% réduction	Modification à -49% la +49%	Croissance ≥ 50%
Hépatite – et/ou splénomégalie	Absente	≥ 50% réduction	Modification à -49% la +49%	Croissance ≥ 50%
Neutrophiles (x 10 ⁹ /L)	≥ 1.5	Amélioration ≥ 1.5 ou ≥ 50% par rapport aux valeurs de base	N'importe quelle	N'importe quelle

Lymphocytes (x 10 ⁹ /L)	Normale	Réduction ≥ 50% par rapport au niveau de référence	Modification de -49% à +49%	Augmentation ≥ 50%
Thrombocytes (x 10 ⁹ /L)	> 100	Amélioration > 100 sau ≥50% par rapport au niveau de référence	Modification de -49% à +49%	Réduction ≥ 50% par rapport au niveau de référence
Hb (g/dL) (sans transfusions)	>11	Amélioration >11 ou ≥ 50% par rapport au niveau de référence	Augmentation <11 ou < 50% amélioration par rapport au niveau de référence ou abaissement <2	Abaissement > 2 par rapport au niveau de référence
MO aspirée ou biopsie	Normocellulaire ; <30% lymphocytes; sans nodules lymphoïdes B	Hypocellulaire ou lymphocytes ≥ 30% ou nodules lymphoïdes B	Aucune modification de l'infiltration MO	l'augmentation du nombre des lymphocytes > 30% par rapport au normal

Options de traitement pour la première ligne de traitement

Les décisions pour la première ligne de traitement sont généralement orientées vers la réalisation d'une CR sans toxicité accrue.

Agents alkylants

Le Chlorambucil, administrée en continu, à une dose de 2-8 mg par jour, ou de manière intermittente, à une dose de 30-60 mg / m², pendant 3 jours, répété toutes les 2-4 semaines. Il peut être associé à la prednison, 20-40 mg / m² / jour pendant 5 jours par mois.

Les études cliniques ont montré que le traitement immédiat avec du chlorambucil, avec ou sans corticostéroïdes n'a pas un avantage de survie vis-à-vis du retard de la chimiothérapie pour les patients à un stade précoce de la maladie (stade I ou II Rai, le stade Binet A). Le traitement de la maladie asymptomatique à un stade précoce avec des agents alkylants est déconseillé.

Actuellement il n'est pas démontré si un traitement précoce avec des combinaisons d'analogues nucléosidiques puriniques est supérieur à une thérapie antérieure ou les patients asymptomatiques atteints de la maladie

et à un stade précoce d'expression CD38 des cellules leucémiques avec les gènes non mutés IGHV et ZAP70 devraient être traités.

Bendamustine

L'utilisation de la bendamustine, un fort agent alkylant, a causé le résultat global supérieur, par rapport à chlorambucil (67% contre 30%, respectivement, $p < 0,0001$). Les résultats obtenus avec bendamustine semblent être similaires à ceux obtenus avec un seul agent, la fludarabine.

Les analogues puriniques

La Fludarabine (2-fluoro-ara-AMP) est supérieure au chlorambucil; la dose est de 25-30 mg / m², 5 jours, 4 semaines;

Les études qui comparent la monothérapie à base de fludarabine avec une chimiothérapie basée sur des alkylants (chlorambucil, mini-CHOP et CAP), pour les patients antérieurement non traités avec de la LLC active, ont montré un niveau élevé d'OR et de taux CR traités avec de la fludarabine par rapport à la chimiothérapie basée sur les alkylants. Afin d'améliorer les taux de réponse, la fludarabine a été combinée avec des agents chimiothérapeutiques et / ou des anticorps monoclonaux, démontrant des résultats supérieurs, en particulier pour la combinaison de fludarabine, cyclophosphamide et le rituximab (FCR).

La cladribine (2-chlorodeoxyadenosina, 2-CdA) à une dose de 0,1 mg / kg, perfusion continue sept jours à 4 semaines. La cladribine avec ou sans corticoïdes a été évaluée chez les patients non traités atteints de CLL avec des résultats comparables à ceux obtenus avec la fludarabine.

La Pentostatine (désoxycofomycine)

Il ya des données limitées sur l'utilisation d'un seul agent de pentostatine pour les patients avec de la LLC non-traités. La pentostatine utilisée en association avec le cyclophosphamide et le rituximab est plus efficace que la monothérapie

Rituximab (Rituxan)

La thérapie d'induction avec Rituximab

Les patients précédemment non traités atteints de LLC ayant reçu le rituximab, anticorps monoclonal chimérique murin-humain anti-CD20, comme traitement de première ligne ont montré des taux de réponse plus élevés.

La combinaison de fludarabine, cyclophosphamide et le rituximab (FCR) a été évaluée chez les patients atteints de LLC non précédemment traité, actuellement étant le traitement standard de ces patients.

Les patients suivants ont développé de réponse inférieure: âge ≥ 70 ans, le niveau B2 de la microglobuline \geq deux fois au-dessus de la normale, leucocytose $\geq 150 \times 10^9 / L$, des anomalies du chromosome 17, LDH \geq deux fois au-dessus de la normale.

Le risque d'infections sérieuses opportunistes était de 10% et 4% pour la première et la deuxième année d'évaluation.

Options de traitement pour le traitement de sauvetage

Le choix d'un traitement de secours est guidé par des facteurs tels que:

- l'âge
- l'état du rendement
- le traitement antérieur
- la réponse et de la durée de la réponse à ce traitement
- des fins de thérapie salvatrice.

Basé sur le fait que la réponse à la thérapie salvatrice est fortement associée à la réponse aux traitements antérieurs et la plupart des patients ont été ou seront traités avec des régimes à base de fludarabine, les patients qui ont rechuté ont été classés en deux groupes: fludarabine-naïfs ou sensible et fludarabine-réfractaire.

Patients atteints de fludarabine (purine analogique) ou fludarabine naïve (analogue de purine) sensibles

Agents alkylants

Traiter les patients ayant reçu un traitement préalablement avec un agent alkylant ou un régime basé sur un agent alkylant peut induire des réponses pour 21-62% des patients utilisant également un agent alkylant, mais la qualité de la réponse est mauvaise et la durée de réponse est généralement de courte durée. Vous pouvez utiliser de la fludarabine, la cladribine, la pentostatine.

Rituximab

Thérapie d'induction avec du Rituximab

Rituximab administré en monothérapie et en dose standard n'a pas eu une performance exceptionnelle chez les patients atteints de LLC / SLL traités antérieurement.

La combinaison de rituximab et HDMP peut donner des réponses (OR = 75-93%; CR = 8-36%) chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire avec des effets secondaires tolérables. Le rituximab a également été administré en association avec de la bendamustine chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire avec de bons résultats. Les toxicités majeures incluent la myélosuppression et l'infection.

La thérapie avec de la fludarabine, de la cyclophosphamide et du rituximab (FCR) a été évaluée chez les patients atteints de LLC traités antérieurement, démontrant un taux de CR significativement plus élevée et une durée de la survie plus grande par rapport aux FC.

Patients réfractaires à la fludarabine

Le traitement avec de la fludarabine chez les patients réfractaires a eu un succès limité. Une proportion significative (40-89%) de ces patients peut développer des infections graves.

Analogues puriniques

Cladribine

Bien que similaire dans sa structure, la cladribine et la fludarabine diffèrent dans leur mécanisme d'induction de l'apoptose, mais n'a pas abouti à un bénéfice clinique chez les patients réfractaires à la fludarabine.

Rituximab

L'administration du régime OFAR, comprenant de l'oxaliplatine, de la fludarabine, l'Ara-C et le rituximab, peut induire des réponses de 33% des patients réfractaires à la fludarabine, y compris les patients souffrant de l'anomalie 17p.

Alemtuzumab

L'alemtuzumab - comme agent unique administré iv. ou sc. peut induire des taux OR de 31-46% (CR = 0-29%) pour ce groupe de patients. La combinaison de fludarabine, de la cyclophosphamide, du rituximab et de l'alemtuzumab (CFAR) a été favorable chez les patients atteints de LLC réfractaires à la fludarabine. Les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab ont eu un résultat insatisfaisant.

Récemment, l'ofatumumab, un anticorps humanisé ciblant le CD20 à un épitope différent de rituximab, a produit un taux de réponse de 58% chez les patients atteints de LLC réfractaire de la fludarabine et de l'alemtuzumab.

La famille BCL2 - thérapies ciblées

Oblimersen sodium

L'un des mécanismes impliqués dans la résistance des analogues de la purine est la surexpression des membres de la famille anti-apoptotique BCL2. Dans la tentative de réduire le niveau de BCL2 et de rendre les cellules plus sensibles à l'apoptose induite par des agents thérapeutiques, on a évalué le régime FC avec ou sans oblimersen sodium pour les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire.

La réponse globale (OR) a été similaire pour les deux groupes. Les patients qui ont été traités avec OBL-FC ont reçu une meilleure réponse.

D'autres thérapies dans des situations particulières:

La polichimiothérapie s'utilise en cas d'échec de la monochimiothérapie ou sous des formes lymphomateuses (lymphome-like). Les systèmes couramment utilisés sont:

- COP – cyclophosphamide 300 mg / m² les jours 1-5 et 750 mg / m², jour 1, la vincristine 2 mg le jour 1, prednisone 1 mg / kg les jours 1-5.
- miniCHOP – au schéma COP s'ajoute du doxorubicin 25 mg/m², jour 1.

Radiothérapie (RT)

RT sur la rate à des doses de 3-8 Gy fractionnées dans 1,5Gy à 2 jours, s'indique dans les splénomégalies symptomatiques résistantes. RT nodale, locale ou généralisée peut être utile dans les lymphadénopathies volumineuses, obstructives.

Splénectomie

Elle est indiquée dans les splénomégalies qui produisent de l'inconfort abdominal, séquestration des éléments figuratifs ou dans l'anémie hémolytique auto-immune symptomatique réfractaire au traitement médicamenteux.

La leucaphérèse est indiquée dans le cas où il y a un excédent de leucocytes (800 000/ μ l), dans la présence du syndrome d'hyperviscosité.

Les immunoglobulines par voie intraveineuse à la dose de 400 mg / kg toutes les 3 semaines peuvent être utilisées dans les hypogammaglobulinémie sévères pour prévenir les complications infectieuses.

Peut être utilisé chez les patients avec ZAP-70 positif, le statut du gène non muté IGHV, et / ou des anomalies chromosomiques complexes.

Des changements importants dans la compréhension et la gestion de la LLC ont eu lieu dans les deux dernières décennies. Avec l'avènement des nouvelles modalités de traitements tels que chimio immunothérapie avec des agents puriniques, on a abouti à des rémissions moléculaires et à des réponses durables qui peuvent être traduites par une survie prolongée.

Pour les patients atteints de LLC symptomatique non traités antérieurement, il ya plusieurs préoccupations:

- la valeur des nouveaux facteurs pronostiques pour guider le traitement initial
- la première ligne optimale de thérapie
- le rôle de la thérapie d'entretien
- rôle Allo-SCT.

La plupart des patients rechute après la thérapie initiale. Il manque des données pour guider le choix approprié de la thérapie de sauvetage pour les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. La transplantation médullaire allogénique mieloblastique et nonmieloblastique peuvent être des options raisonnables et réalisables pour les patients en rechute et / ou réfractaires. La durée de la réponse et de la rémission ne sont pas satisfaisantes pour les thérapies actuelles de sauvetage. Cela nécessite l'évaluation de nouveaux agents thérapeutiques, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour surmonter la résistance, afin d'optimiser les réponses et la guérison potentiel de la LLC.

Chapitre X

Gammopathies monoclonales (GM)

Notions générales

Les gammopathies monoclonales (GM) représentent des proliférations d'un seul clone de cellules productrices d'immunoglobuline (Ig). La prolifération monoclonale bénigne ou maligne a pour résultat l'hyperproduction d'une seule classe, sous-classe ou sous-unité polypeptidique d'Ig.

Le produit protéique de la population cellulaire monoclonale est appelé protéine M (composant monoclonal-CM). Les maladies prolifératives des cellules plasmocytaires s'étendent des conditions précancéreuses asymptomatiques des « gammopathies monoclonales de signification indéterminée » (MGUS) et « myélome multiple indolent/ asymptomatique » jusqu'à des maladies hématologiques incurables comme le Myélome multiple (MM), l'Amyloïdose à chaînes légères (AL) et Macroglobulinémie Waldenström (MW).

X.1. Myélome multiple

Définition

Le myélome multiple (MM) représente la prolifération maligne des cellules plasmocytaires dérivées d'un seul clone. La tumeur, ses produits et la réaction de l'organisme hôte provoque des dysfonctionnements des organes, de la douleur ou des fractures osseuses, de l'insuffisance rénale, de la susceptibilité à l'infection, de l'anémie, de l'hypercalcémie parfois des anomalies de la coagulation, des symptômes neurologiques et des manifestations d'hyperviscosité. Le myélome multiple, nommé par l'OMS le myélome à cellules plasmocytaires, représente le prototype de dyscrasies monoclonales des cellules plasmocytaires.

Epidémiologie

- Comme prévalence, MM se classe en 11^{ème} position parmi les hémopathies malignes, avec une incidence annuelle d'environ 4,5 pour 100 000 personnes. Il est généralement diagnostiquée chez les personnes d'âge moyen et les personnes âgées (âge moyen 72 ans); seulement 2% des patients sont en dessous de l'âge de 40 au moment du diagnostic. Il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (environ 1,4: 1).

Étiologie

La cause du MM est inconnue. Le MM est survenu avec une fréquence accrue chez ceux exposés à la radiation nucléaire, dans la Seconde Guerre mondiale après une latence de 20 ans. Des modifications chromosomiques ont été observées chez plusieurs patients avec du MM; la délétion 13q14, et de délétion 17p13 et 11q, anomalie prédominante. Les translocations les plus courantes sont: t (11; 14) (q13; q32) et t (4; 14) (p16; q32), des erreurs du mécanisme génétique dans le switch de recombinaison de l'isotope de la chaîne lourde de l'anticorps qui participe au mécanisme de la transformation.

La surexpression myc ou les gènes ras, mutation de p53 et Rb-1 ont été trouvés dans certains cas. MM a été observée plus fréquemment chez les agriculteurs, les charpentiers, les tanneurs et ceux exposés aux produits pétroliers.

Pathogénèse

- La première étape dans la pathogénèse de MM est le développement du clone MGUS. L'événement pathogénique chez presque tous les patients MGUS est considéré l'émergence de la translocation chromosomique primaire ou hyperdiploïdie.

- Les translocations primaires se produisent habituellement en raison d'erreurs dans le switch de recombinaison d'IgH (locus Ig lourd) et les hypermutations somatiques.

Elles sont observées chez 60% des patients atteints de MM et 45% des patients atteints de MGUS. Les plus courants translocations IgH sont t (11; 14) (q13; q32) trouvés dans 25% des cas, tandis que la t (4; 14) (p16; q32) et t (14; 16) (q32; q23) sont reconnus dans un petit sous-groupe de patients atteints de MGUS. Ces translocations modifient une variété d'oncogènes présentes sur le chromosome partenaire. La plupart des cas restants de MGUS ont des preuves de hyperdiploïdie (MGUS avec IgG non transloqué), habituellement un ou plusieurs chromosomes impaires (sauf le chromosome 13).

- Le mécanisme exact pour l'évolution MGUS vers MM n'est pas bien compris; le risque constant de progression de MGUS au fil de la vie est suggestif pour la 11ème phase de transformation maligne dans MM ou d'autres GM. Des changements dans le microenvironnement MO, y compris l'induction de l'angiogenèse, et les changements de nombreuses cytokines (IL-6, IL-1) sont impliqués dans la transition MGUS à MM. Les mutations RAS, la méthylation de p16, la mutation p53, et les anomalies myc et des translocations secondaires sont associés à la transition vers une maladie symptomatique.

- La progression de MGUS à MM ou une maladie semblable se produit à un taux d'environ 1% par an, taux fixe de progression, elle est évocatrice d'un modèle de malignité simple, aléatoire, avec deux changements génétiques. Il est suggéré que le deuxième changement responsable de la progression est un événement aléatoire et pas une conséquence des changements de total cumulé.
- ils ont été détectés des anomalies des cellules plasmocytaires et du microenvironnement de maladie en progression sans connaître la succession exacte des événements. Il est possible que le deuxième changement responsable de la progression de la maladie soit différent pour IGH transloqué versus MGUS non-transloqué, selon le chromosome partenaire impliqué.
- le microenvironnement MO est perturbé avec la progression de la maladie, y compris l'induction de l'angiogenèse, la suppression de l'immunité à médiation cellulaire et boucles paracrines impliquant des cytokines, telles que IL-6 et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF).
- Comme dans les tumeurs solides, la transition de MGUS à MM peut impliquer une connexion angiogénique. Dans un plasmocytome solitaire, considéré par analogie le stade I localisé de la tumeur solide, l'induction de l'angiogenèse au moment du diagnostic est un facteur prédictif de la progression MM, suggérant un rôle pathogène. Il a été constaté l'augmentation progressive de l'angiogenèse MO tout au long du spectre de la maladie, de MGUS à SMM et MM symptomatique.
- L'augmentation de l'angiogenèse observée dans MM peut être similaire à l'expression des cytokines pro-angiogéniques. Il n'y a aucune différence significative dans l'expression de VEGF, facteur de croissance des fibroblastes (b- FGF) ou de leurs récepteurs dans MGUS, SMM et MM.
- La perte de l'activité inhibitrice de l'angiogenèse a été observée avec la progression de la maladie de MGUS à MM, entraînant une augmentation de l'angiogenèse dans le MM. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins contribue à la progression de la maladie en fournissant des réserves nutritives appropriées à la tumeur, ainsi que par la stimulation paracrine de la croissance tumorale.
- Le rôle de l'angiogenèse dans le MM a suscité l'intérêt dans la thérapie antiangio - génique. Les études montrent qu'une fois la densité des micro-vaisseaux accrue, MM ne régresse pas à la dose classique ou une dose augmentée de chimiothérapie; la régression a été observée sous traitement avec de la thalidomide, un agent thérapeutique ayant des propriétés anti-angiogéniques connues.

Les cellules MM se lient à la surface cellulaire par molécules d'adhérence, des cellules stromales du MO et de la matrice extracellulaire qui déclenche la croissance des cellules MM, la survie, la résistance aux médicaments et la migration et en milieu MO. Cela est dû à:

- la liaison directe des cellules MM aux cellules stromales
- l'induction de diverses cytokines (IL-6)
- le facteur 1 de croissance de l'insuline (IGF-1)
- le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)
- le facteur de croissance dérivé des cellules stromales (SDF) LX.
- la croissance, la résistance aux médicaments et la migration sont médiés par des protéines kinases activées par les mitogènes Ras / Raf, PI3-K / Akt, et respectivement de la protéine kinase C en cascade de signalisation.

Pathogenèse des manifestations cliniques

Les douleurs osseuses sont les symptômes les plus courants dans le MM, on les retrouve chez 70% des patients, affectant le dos et les côtes. Contrairement à la douleur du carcinome métastatique qui aggrave la nuit, la douleur dans le myélome est précipitée par le mouvement. La douleur localisée persistante à un patient avec MM signifie une fracture pathologique.

Les lésions osseuses dans le cas de MM sont causées par la prolifération des cellules tumorales, l'activation des ostéoclastes qui détruisent l'os et la suppression des ostéoblastes qui forme l'os nouveau / régénéré. Les ostéoclastes répondent aux facteurs d'activation de l'ostéoclaste (OAF) produites par des cellules de myélome, y compris:

- IL-1, lymphotoxine, VEGF,
 - l'activateur du récepteur ligand NF-KB (RANK),
 - facteur inhibiteur des macrophages (MIP)
 - facteur de nécrose tumorale (TNF)].

La production de ces facteurs diminue après l'administration des glucocorticoïdes et de l'interféron (IFN). Les lésions osseuses sont lytiques et rarement associées à la formation de l'os nouveau ostéoblastique. Le scan radioisotopique des os est moins utile dans le diagnostic, à la différence des radiographies. Après la lyse osseuse résulte la mobilisation du calcium des os et des complications aiguës et chroniques de l'hypercalcémie, qui peuvent dominer le tableau clinique. Les lésions osseuses localisées peuvent se prolonger jusqu'à devenir des lésions de masse, qui peuvent être palpées, en particulier au niveau du crâne, des clavicules et du sternum, l'effondrement des vertèbres provoque une compression de la moelle épinière.

Chez les patients atteints de myélome, la susceptibilité aux infections bactériennes est très importante. Les infections les plus courantes sont les pneumonies et la pyélonéphrite, les agents pathogènes les plus courants sont le *Streptococcus pneumoniae* et le *Staphylococcus aureus*, *Klebsella*

pneumoniae dans les infections pulmonaires et Escherichia coli et d'autres organismes Gram-négatif dans les infections des voies urinaires.

La susceptibilité infectieuse a plusieurs causes:

- les patients avec du MM ont la hypogammaglobulinémie diffuse si nous excluons le CM. L'hypogammaglobulinémie est associée à la fois avec la diminution de la production et la destruction accrue des anticorps normaux.
- Certains patients génèrent une population de cellules circulantes régulatrices comme réponse à MM qui peut supprimer la synthèse normale des anticorps. Dans le cas du myélome IgG, les anticorps IgG normaux sont détruits plus rapidement que la normale, le taux de catabolisme des anticorps IgG varie directement avec la concentration sérique. Le composante M augmenté a un taux catabolique fractionnaire de 8-16%, au lieu d'un pourcentage normal de 2%.
- les patients ont de très faibles réponses aux anticorps, en particulier aux antigènes polysaccharides, telles que ceux de la paroi cellulaire bactérienne. Les fonctions de la cellule T en myélome sont, en général, normaux. Le teneur en lysozyme des granulocytes est faible, et la migration de granulocytes est plus lente. Il ya des défauts dans les fonctions du complément chez les patients ayant du MM.

Tous ces facteurs contribuent à l'immunodéficience des patients. Certains agents thérapeutiques (dexaméthasone) suppriment les réponses immunitaires et augmentent la sensibilité aux infections.

L'insuffisance rénale se produit chez environ 25% des patients et la pathologie rénale est observée chez plus de la moitié. Les facteurs contribuant à cette situation sont:

- hypercalcémie, la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale
- dépôts glomérulaires d'amyloïde
- infections récurrentes
- hyperuricémie
- l'emploi fréquent des AINS pour la douleur
- l'utilisation d'agents de contraste iodés
- l'utilisation des bisphosphonates
- infiltration occasionnelle des reins avec des cellules de myélome.

La détérioration tubulaire associée à l'excrétion de chaînes légères est presque toujours présente. Normalement, les chaînes légères sont filtrées, réabsorbées au niveau des tubules et catabolisées. Une fois avec le nombre croissant de chaînes légères présentes dans les tubules, les cellules tubulaires deviennent surchargées de ces protéines, ce qui entraîne des détériorations tubulaires soit directement par les chaînes légères, des effets

toxiques, soit indirectement en libérant des enzymes lysosomales intracellulaires.

La manifestation la plus précoce de l'endommagement tubulaire est le syndrome de Fanconi de l'adulte (acidose tubulaire proximale de type 2), avec une perte de glucose et d'acides aminés et de la détérioration de la fonction d'acidification et de la concentration de l'urine.

La protéinurie n'est pas accompagnée d'hypertension et les protéines sont presque toutes des chaînes légères. Dans l'urine il ya peu d'albumine parce que la fonction glomérulaire est habituellement normale. Lorsque les glomérules sont impliqués, on observe de la protéinurie non-sélective.

Les patients atteints de MM éprouvent une diminution de l'écart anionique (trou anionique), parce que le composant M est cationique, résultant la rétention de chlore accompagnée de l'hyponatrémie (pseudohyponatremia).

La dysfonction rénale causée la maladie des chaînes légères, la néphropathie à chaînes légères et l'amylose sont partiellement réversibles par un traitement efficace. Les patients souffrant de MM peuvent développer de l'insuffisance rénale en cas de déshydratation.

L'anémie est observée chez 80% des patients atteints de MM. Elle est normocytaire et normochrome, grâce au remplacement du MO normal et par l'extension des cellules tumorales et l'inhibition de l'hématopoïèse par des facteurs tumoraux. Il peut y apparaître une légère hémolyse et de l'anémie mégaloblastique due à une carence en acide folique ou en vitamine B12.

La granulocytopénie et thrombocytopénie sont très rares.

Les anomalies de la coagulation peuvent être dues à une dysfonction plaquettaire par revêtement avec des anticorps ou par interaction CM avec des facteurs de coagulation I, II, V, VII ou VIII. La thrombose veineuse profonde se produit dans le cas de l'utilisation de la thalidomide ou de la lénalidomide en combinaison avec de la dexaméthasone.

Le phénomène de Raynaud et la circulation défectueuse se produisent si la CM forme des cryoglobulines, l'hyperviscosité se développe, en fonction des propriétés physiques de la CM (paraprotéines IgM, IgG3 et IgA).

L'hyperviscosité est définie sur la base de la viscosité relative du sang par rapport à l'eau. La viscosité relative est de 1,8 sanguin normal (le sang étant deux fois plus visqueux que l'eau). Les symptômes d'hyperviscosité sont maintenus à un niveau de 5-6, niveau normalement atteint à des concentrations des paraprotéines d'environ 40 g / L (4 g / dL) pour les IgM, 50 g / L (5 g / dL) pour IgG3, et 70 g / L (7 g / dl) à IgA.

Les symptômes neurologiques se produisent chez un petit nombre de patients et ont plusieurs causes:

- l'hypercalcémie peut causer de la léthargie, de la faiblesse, de la dépression et de la confusion.
- l'hypermucosité peut causer des maux de tête, de la fatigue, des troubles de la vision et de la rétinopathie.
- Les lésions osseuses et la compression vertébrale peuvent conduire à une compression de la moelle épinière, des douleurs radiculaires et la perte de contrôle de l'intestin et de la voie urinaire.
- L'infiltration des nerfs périphériques avec de l'amyloïde peut être une cause du syndrome du canal carpien et d'autres polyneuropathies mono-sensorielles ou motrices.
- les neuropathies sensorielles se produisent à la suite de la thérapie avec de la thalidomide et du bortézomib.
- l'expansion de la tumeur se produit principalement au niveau des os et du MO, rarement peut provoquer l'augmentation de la rate, des ganglions lymphatiques ou du tissu lymphatique intestinal.
- il se produit la destruction osseuse et le remplacement de la moelle osseuse avec des cellules plasmocytaires malignes qui déterminent la suppression de l'hématopoïèse normale

Caractéristiques cliniques

- Les patients ayants du MM présentent des douleurs au bas du dos, aggravées par la position debout et soulagée par la position couchée corps. L'anémie avec des symptômes de faiblesse et de fatigue est courante à la présentation initiale. L'immunité humorale déficitaire prédispose certains patients aux infections récurrentes, en particulier par des organismes encapsulés.

La maladie osseuse

- la maladie des os est caractérisée par de l'hypercalcémie, des lésions osseuses ostéolytiques, des fractures pathologiques du squelette axial, des fractures par le tassement de la colonne vertébrale et de l'ostéoporose, ce qui entraîne de morbidité et de mortalité significatives.
- les douleurs osseuses dans la zone de l'hématopoïèse active, comme les vertèbres, le bassin, les côtes et les os longs sont présentes au moment du diagnostic chez environ 60% des patients.
- les lésions lytiques osseuses peuvent être mieux vues sur les radiographies classiques, bien définies, aux bords sphéroïdales et lisses.

Hypercalcémie et insuffisance rénale

- le métabolisme osseux anormal détermine de l'hypercalcémie et des symptômes associés chez environ 25% des patients atteints de MM lors du diagnostic initial.
- tant l'insuffisance rénale chronique et que celle aiguë se produisent chez environ une moitié des patients diagnostiqués avec MM et la créatinine sérique est $> 2 \text{ mg / dL}$ à environ 25% d'eux.
- le rein myélomateux est dû à la suite des endommagements tubulaires exercé par des portions de chaîne légère d'Ig (protéine de Bence-Jones).
- chez environ 15% des patients atteints de MM, la chaîne lourde Ig (IgG) est indétectable, mais la chaîne légère peut être trouvée dans ELFO-U ou IF urinaire (MM à chaîne légère). La créatinine sérique est $\geq 2 \text{ mg / dL}$ chez environ un tiers des patients au moment du diagnostic.
- Environ 3% des patients MM ont un déficit de protéine M dans le sérum ou dans l'urine à l'IF et sont diagnostiqués avec du MM non sécréteur. Ces patients peuvent avoir de faibles niveaux de FLC monoclonal et leur risque pour le développement de reins myélomateux est assez faible.

Anémie

- l'anémie normochrome, normocytaire est présente dans 73% des cas au moment du diagnostic et chez presque tous les patients à un moment donné au cours de la maladie.
- l'anamnèse complète et un examen physique minutieux qui doit être effectués chez les patients soupçonnés de MM.

Le constat de l'examen physique:

- pâleur, rarement du syndrome hémorragipare.
- La présence des tumeurs osseuses (souvent au niveau des os de la calotte crânienne).
- Sensibilité osseuse (calotte crânienne, sternum, côtes, colonne vertébrale).
- Rarement on peut trouver : de l'hépatosplénomégalie, des ganglions lymphatiques, affections de la plèvre et du poumon.

Les symptômes données par les plasmocytomes extramédullaires sont situés principalement dans la sphère ORL: nasopharynx, des sinus, mais peuvent être situés n'importe où dans le corps: l'estomac, les ganglions lymphatiques, les méninges, etc.

Données de laboratoire

- L'anémie est modérée, normochrome et normocytaire. Sur le frottis apparaissent des hématies agglutinées en «piles d'argent" ou "rouleaux".
- VSH augmenté dans la majorité des cas, les valeurs pour 30 min étant de plus de 100 mm.
- Le nombre de leucocytes est normal ou basse rarement sur le frottis il y a des plasmocytes.
- Le nombre plaquettaire est normal ou basse.
- La moelle osseuse est généralement hypercellulaire. La consistance du sternum est parfois douce.

La plasmocytose est variable, allant de 10 à 90%.

• Le plasmocyte myélomateux est une cellule de 15-30 μ , ronde ou ovale, au noyau ronde disposé excentriquement, aux noyau ou nucléoles multiples. Il n'a pas la disposition de la chromatine caractéristique au plasmocyte normal (en «rayons de roue") et souvent il apparaît un halo clair périnucléaire. Le cytoplasme est basophile. L'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est fréquemment rencontré, dans MM IgA apparaissent des plasmocytes colorées en rose (en "flamme"). Dans le cytoplasme on peut voir des sphérules hyalines (les corpuscules Russel) ou de nombreuses vacuoles qui donnent aux cellules l'apparence de «mûre» (les cellules de Mott).

• à BOM, on évidecie des infiltrats nodulaires avec des plasmocytes ou placardes de plasmocytes, l'infiltrat peut être à plasmocytes ou à plasmoblastes.

• l'aspiration de MO et BOM à des études cytogénétiques conventionnelles et la méthode FISH sont utiles pour identifier certaines translocations importantes pour le pronostic. La biopsie de MO n'est pas nécessaire dans l'évaluation de la progression de la maladie ou de la réponse au traitement; le niveau de la protéine M dans le sérum ou dans l'urine et / ou le FLC peut être utilisé pour surveiller l'activité de la maladie.

• Les anomalies de protéines sériques:

□ Dans 1-2% des cas, MM est "non-sécréteur". Dans d'autres cas, on constate une hyperprotéïnémie dont les valeurs se trouvent jusqu'à 20-25g / dl, en moyenne 9 g / dl. Dans 85-90% des cas, la protéine M est une Ig complète, dans les cas restants étant présents seulement des chaînes légères. Des anomalies des protéines urinaires sont présentes.

□ L'électrophorèse des protéines sériques et l'immunoélectrophorèse ainsi que le niveau quantitatif d'Ig sont importants pour le diagnostic, à côté du test FLC sérique, électrophorèse et immunoélectrophorèse urinaire.

- **D'autres anomalies biumorales**

- Hyperuricémie dans 50% des cas, une hypercalcémie, dans 35% des cas.
- Phosphatase alcaline sérique (FAS) normale ou légèrement augmentée
- Hyperphosphatémie modérée.
- Acide lactique légèrement augmenté
- Altération des tests de coagulation (temps de thrombine).
- Accroître la participation LDH formes extramédullaires.
- Croissance de protéine C-réactive
- Le bêta-2-microglobuline (β_2m) augmente en fonction du volume de la tumeur dans l'insuffisance rénale aussi.

- Anomalies cytogénétiques:

- L'hypoploïdie: est associée à la présence de chaînes légères et la résistance primaire à cytostatiques.
- Anomalie 6q-: en corrélation avec des lésions ostéolytiques.
- Anomalie 7q-: en corrélation avec la résistance primaire au traitement.
- Anomalies du chromosome 13 (13q-), associées à un pronostic défavorable.
- Anomalies qui intéressent le chromosome 14, la région 13q32, où se trouve le gène de la chaîne lourde d'Ig sont présentes chez 70% des patients atteints de MM.

- Les anomalies squelettiques détectées radiologiquement ou à la scintigraphie évidencient de l'ostéosclérose dans 1% des cas et de l'ostéoporose dans 25% des cas. Dans 80% des cas il ya des lésions ostéolytiques, celles-ci intéressent la calotte crânienne, les côtes, le sternum, les clavicules, les omoplates, les vertèbres, les os du bassin, les épiphyses proximales du fémur et de l'humérus. Les dimensions des lésions ostéolytiques ont des tailles allant de quelques millimètres à quelques centimètres, les bords bien définis, sans ostéogénèse marginale.

- plus rarement, apparaît le plasmocytome solitaire osseux: lésion osseuse volumineuse polylobate.

- l'examen du squelette, y compris les radiographies du crâne, la poitrine, le squelette axial et tous les os longs, les scans CT, PET / CT ou IRM peuvent être utilisés chez les patients souffrant de douleur osseuse, sans anomalies observées radiologiquement.

Tableau 31. Caractéristiques cliniques du myélome multiple

constatations / observations cliniques	Causes essentielles et mécanisme pathogéniques
Hypercalcémie, ostéoporose, fractures pathologiques, des lésions osseuses lytiques, douleur osseuse	L'expansion de la tumeur, la production du facteur d'activation des ostéoclastes, l'inhibition du facteur ostéoblastique par les cellules tumorales, facteur d'inhibition de l'ostéoblaste.
insuffisance rénale	L'hypercalcémie, des dépôts de chaînes légères, l'amyloidose, la néphropathie urique, la toxicité des médicaments (agents antiinflammatoires, non stéroïdiens les bisphosphonates), la substance de contraste
anémie- fatigue légère	Infiltration MO, facteurs de production des inhibiteurs, l'hémolyse, la diminution de la production de globules rouges, une diminution des niveaux d'érythropoïétine
infections récurrentes	l'Hypogammaglobulinémie, CD4 diminué, la migration des neutrophiles diminuée
symptômes neurologiques	l'Hyperviscosité, la cryoglobulinémie, des dépôts amyloïdes, hypercalcémie, compressions nerveuses, des anticorps anti-neuronaux, le syndrome POEMS, toxicité liée à la thérapie
Nausées et vomissements, des saignements / troubles de la coagulation	l'Insuffisance rénale, l'hypercalcémie Interférence avec les facteurs de coagulation, des anticorps des facteurs de coagulation, endommageant amyloïde endothélial, dysfonction thrombocytaire, plaquettes recouvertes d'anticorps, défauts d'hypercoagulabilité liés à la thérapie

Diagnostic

- Le diagnostic de suspicion de MM envisage les manifestations cliniques liées à l'insuffisance rénale, à la compression médullaire (MM avec IgA), à l'hypercalcémie sévère ou le syndrome d'hyperviscosité (saignements gastro-intestinaux, nausées, vertiges, troubles visuels et troubles psychiques).
- la tétrade commune pour définir les affections des organes dans MM est CRABE: C = hypercalcémie, R = insuffisance rénale, A = anémie B = lésions lytiques osseuses (CRAB - calcium, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses).
- la triade classique de MM est: plasmocytose médullaire (> 10%), des lésions lytiques osseuses et la présence de CM dans le sang et / ou l'urine. Les cellules plasmocytaires du MO sont CD138 + les monoclonales.

Diagnostic différentiel

A. Maladies qui évoluent avec GM

Il y a deux variantes importantes de myélome: le plasmocytome osseux solitaire et le plasmocytome extramédullaire. Ces lésions sont associées à la présence du CM dans <30% des cas, qui peuvent toucher des jeunes, avec une survie médiane > 10 ans.

Le plasmocytome osseux solitaire est représenté d'une lésion lytique osseuse singulière, sans plasmocytose médullaire, il peut également affecter d'autres os ou peut progresser à MM.

Le plasmocytome extramédullaire affecte souvent le tissu lymphoïde sous-muqueux du nasopharynx ou des sinus para nasaux, sans plasmocytose médullaire. Les deux tumeurs répondent bien à l'irradiation locale. S'il est présent, le CM peut disparaître après le traitement. Le plasmocytome extramédullaire rarement réapparaît ou progresse.

Le diagnostic différentiel le plus difficile chez les patients atteints de MM est vis-à-vis de MGUS. Il est beaucoup plus fréquent que MM, survenant chez 1% de la population de plus de 50 ans et presque chez 10% de ceux âgés de plus de 75 ans.

Le sous-type Non-IgG, avec un rapport anormal des chaînes légères libres kappa / lambda, et la protéine M sérique > 15 g / L (1,5 g / dl) sont associés à une incidence accrue de la progression MGUS au myélome.

Tableau 32. Critères de diagnostic pour MM, variantes du myélome

<p>Gammopathies monoclonales à signification indéterminée (MGUS/GMSI) Protéine sérique M <30 g / l Cellules plasmocytaires dans la moelle osseuse <10% Aucune preuve d'une autre trouble prolifératives des cellules B Sans myélome qui affecte des organes ou des tissus (pas de liaisons des organes, y compris les lésions osseuses)</p>
<p>Myélome asymptomatique (myélome indolent) Protéine sérique M ≥30 g / L, et / ou Cellules plasmocytaires clonales dans la moelle osseuse ≥10% Sans myélome qui affecte les organes ou les tissus (pas de lésions des organes, y compris les lésions osseuses) ou des symptômes a</p>
<p>Myélome multiple symptomatique La protéine M dans le sérum et / ou l'urine Cellules plasmocytaires clonales dans la moelle osseuse b ou le plasmocytome Myélome qui affecte des organes ou des tissus (lésions des organes, y compris des lésions osseuses)</p>
<p>Myélome non sécréteur Sans protéine M dans le sérum et / ou l'urine à l'immunofixation Plasmocytose clonale dans la moelle osseuse ≥10% ou plasmocytome Myélome affectant les organes ou les tissus (des lésions des organes, y compris des lésions osseuses) a</p>
<p>Plasmocytome solitaire de l'os Sans protéine M dans le sérum et / ou l'urine c Zone unique de destruction osseuse due aux cellules clonales plasmocytaires Moelle osseuse incompatible avec le myélome multiple Examen normal du squelette (IRM de la colonne vertébrale et du bassin) Pas de lésions des organes ou des tissus (pas de lésions des organes autres que les lésions solitaires osseuses) a</p>

a Mielom - affectant les organes ou les tissus CRABE: augmentation du taux de calcium: le calcium sérique > 0,25 mmol / L sur la limite supérieure de la normale et > 2,75 mmol / L; insuffisance rénale, la créatinine > 173 mmol / L; anémie, hémoglobine de 2 g / dl au-dessous de la limite inférieure de la normale ou hémoglobine <10 g / dl; lésions osseuses: lésions lytiques ou ostéoporose avec fractures de compression (IRM ou CT): hyperviscosité symptomatique amyloïde, des infections bactériennes récurrentes (> 2 épisode 12 mois).

b si on réalise de la cytométrie de flux, la majorité des cellules plasmatiques (> 90%) a montré un phénotype «néoplasique»

c la composante M petite peut parfois être présente

A. D'autres maladies qui évoluent avec de la gammopathie monoclonale:

1. GM essentielle symptomatique, dans le cas de la présence d'auto-anticorps:

- maladie de von Willebrand acquise
- anticorps anti-érythrocytaires
- anticorps antithrombine
- anticorps anti – insuliniques
- anticorps anti-récepteurs acétylcholinergiques

2. GM secondaires:

- Diverses maladies qui peuvent être associées avec GM:
 - collagénases
 - troubles de la peau: pyoderma gangrenosum, papuleuse mucinose, psoriasis
 - troubles endocriniens: hyperparathyroïdie
 - la maladie de Gaucher
 - hépatite chronique, cirrhose
 - maladies infectieuses: tuberculose, sida, endocardite bactérienne, infections à cytomégalovirus, infections avec du *Corynebacterium*
 - neuropathies
 - maladie du rein
- Les immunoglobulines miniclones, oligoclonales ou monoclonales transitoires
 - Néoplasies non-B:
 - cancers solides
 - maladies myéloprolifératives aiguë ou chroniques
 - syndrome de Sezary
 - Néoplasies B –LLC, LNH

B. Les maladies associées à la plasmocytose:

- tuberculose
- syphilis
- cancers métastatiques
- maladies du collagène
- réactions aux médicaments

C. Les maladies associées à des lésions lytiques:

- des métastases osseuses (les lésions ostéolytiques sont entourées par une réaction ostéoblastique)
- hyperparathyroïdie

Evaluation clinique et stadification MM

L'évaluation clinique des patients atteints de MM nécessite un examen physique approfondi, la recherche des os sensibles, fragiles et les formations anormales, mais aussi l'augmentation de la rate et des ganglions lymphatiques, les zones physiologiques de synthèse des anticorps.

- Les radiographies thoraciques et osseuses peuvent révéler des lésions lytiques ou de l'ostéoporose diffuse. L'IRM est un moyen sensible pour observer l'expansion de l'infiltrat médullaire et de la compression de la moelle épinière chez les patients avec un syndrome douloureux.
- L'hémogramme complet peut révéler de l'anémie. La vitesse de sédimentation des hématies est augmentée. Très peu de patients (~ 2%) peuvent avoir une leucémie à plasmocytes, > 2000 plasmocytes / μ l, la fréquence est différente dans MM avec IgD (environ 12%) et dans celles à IgE (environ 25%).
- La calcémie, l'urée, la créatinine et l'acide urique peuvent être augmentés.
- L'électrophorèse des protéines, l'immunoélectrophorèse sont utiles pour la détection et la caractérisation de CM. L'analyse de l'urine de 24 heures est nécessaire pour quantifier l'excrétion de protéine, et un échantillon concentré pour identifier CM par électrophorèse et immuno électrophorèse urinaire.
- la phosphatase alcaline sérique est habituellement normale, même dans le cas de l'endommagement osseux, due au manque de l'activité ostéoblastique. La détermination de la concentration (microglobulines β 2) dans le sérum est importante.
- Le niveau des récepteurs pour IL-6 soluble dans le sérum et de la protéine C-réactive peut refléter le plan physiologique de l'IL-6 du patient.
- Le composant sérique M peut être IgG dans 53% des cas, IgA dans 25% et IgD dans 1%, et 20% des patients présentent que des chaînes légères dans le sang et l'urine. Moins de 1% des patients n'ont pas eu un CM identifiable, dans les cas avec de MM à chaînes légères où le catabolisme rénale a rendu non détectable la présence des chaînes légères dans l'urine. Le myélome à IgD peut se présenter comme MM avec des chaînes légères.
- Environ deux tiers des patients avec de CM présentent aussi des chaînes légères dans l'urine, leur isotype peut influencer la survie. Les patients sécrétant des chaînes légères lambda ont une survie plus courte que ceux avec des chaînes légères kappa.
- L'isotype de chaînes lourdes peut avoir de l'importance dans la gestion des patients atteints de MM, la moitié des patients avec des paraprotéines IgM présentent de l'hyperviscosité par rapport de 2-4% à ceux ayant de l'IgA et de l'IgG. En MM avec IgG, il y a la sous-classe IgG3, avec la plus grande tendance à former des agrégats de cellules dépendantes de température et

de concentration, provoquant de l'hyperviscosité et de l'agglutination à froide, à des concentrations sériques plus faibles.

La stadification chez les patients avec MM (tableau 53) est un système fonctionnel à rôle prédictif concernant la survie qui se fonde sur des tests cliniques et de laboratoire, par opposition à la classification anatomique des tumeurs solides.

Le système de classification Durie-Salmon est basé sur le niveau de Hb, du calcium, le CM et le degré d'implication squelettique; La charge totale de la tumeur est estimée à être diminuée (niveau I), intermédiaire (phase II) ou augmentée (stade III), les stades étant subdivisés selon la fonction rénale [A si la créatinine sérique <177 mol / L (<2 mg / dL) B si > 177 (> 2)].

Le système Durie-Salmon est basé sur la charge totale de la tumeur, moins en corrélation avec le pronostic. Les patients de stade IA ont une survie médiane > 5 ans, et ceux de stade IIIB environ 15 mois.

International Staging System (ISS) a été développé en 2005. Il fournit un index pronostique en utilisant des variables simples (l'albumine et la bêta-2 microglobuline sérique) chez les patients qui répondent aux critères diagnostiques de MM. La médiane de survie est de 62, 44 et 29 mois pour les stades I, II, III de la maladie. ISS n'est pas un indicateur fiable de la charge tumorale. La microglobuline sérique β_2 (β_2M) est une protéine de poids moléculaire de 11.000 et de la structure semblable à la région constante d'Ig, qui est la chaîne légère de la classe I des antigènes majeurs d'histocompatibilité (HLA-A, -B, -C) sur la surface de toutes les cellules. Il est le meilleur prédicteur de la survie et peut remplacer la stadification.

Le Système International de Stadification

$\beta_2M < 3.5$, alb > 3.5	I (28%)	62
$\beta_2M < 3.5$, alb < 3.5 ou $\beta_2M = 3.5-5.5$	II (39%)	44
$\beta_2M > 5.5$	III (33%)	29

Note: β_2M , sérum β_2 -microglobuline dans mg/L; albumine sérique en g/dL; (#), % patients pour chaque étude.

Les facteurs pronostiques les plus importants sont:

Tableau 33. Facteurs pronostiques des MM

1. Statut du rendement faible
2. LDH augmenté
3. Morphologie plasmoblastique
4. Délétions 17p, t (4; 14) et t (14; 16) (FISH)
5. Délétion chromosomiale 13 or hypodiploïdes en métaphase à l'examen cytogénétique
6. index augmenté des cellules plasmocytaire (PCLI) * $\geq 3\%$
7. âge ≥ 70 ans
8. protéine C-réactive
9. calcémie ≥ 11 mg / dL
10. augmentation des niveaux de créatinine ≥ 2 mg / dL
11. le nombre des thrombocytes < 150.000 / microL

PCLI c'est une méthode basé sur l'immunofluorescence qui mesure la vitesse de prolifération des cellules malignes plasmocytaires de la moelle osseuse. Il est un prédicteur important et indépendant de la survie chez les patients nouvellement diagnostiqués avec MM

Traitement

- La survie médiane pour les patients diagnostiqués avec MM entre 1996 et 2006 a été d'environ 45 mois. L'utilisation de nouveaux agents a déterminé des améliorations significatives, ainsi la survie de trois ans a un taux d'environ 90%. Malgré les progrès récents des thérapies MM reste encore une maladie incurable.

Mesures générales

- Eviter tout effort physique intense,
- la mobilisation selon la tolérance
 - analgésiques:
- AINS
- analgésiques majeurs, si nécessaire
 - bisphosphonates - clodronate-BONEFOS; pamidronate-Aredia, l'acide zolédronique Zometa.

- Pour le traitement et la prévention des complications osseuses ont été introduites, au cours des dernières années, des bisphosphonates, une classe de substances qui s'absorbent au niveau de la matrice osseuse, inhibent l'activité de l'ostéoclaste, prévient la perte osseuse, favorise la reminéralisation osseuse, réduisent l'incidence des fractures pathologiques. Les bisphosphonates ont un effet anti-tumeur, produisant de l'apoptose des cellules myélomateuses.

- Traitement de l'hypercalcémie: hydratation, saluretiques, hautes doses de corticostéroïdes, calcitonine.

- Traitement de l'anémie: transfusions, érythropoïétine

- traitement de l'hyperuricémie: Allopurinol 300 mg / jour.

- Traitement de l'hyperviscosité: plasmaphérèse.

- **Traitement de l'insuffisance rénale chronique:**

- assurer une diurèse suffisante

- lutter contre l'hypercalcémie, l'hyperuricémie et les infections urinaires

- combat du syndrome d'hyperviscosité

- éventuellement dialyse

- traitement antiprolifératif

- Traitement de l'insuffisance rénale aiguë:

- hydratation intraveineuse

- alcalinisation

- forçement de la diurèse

- plasmaphérèse

- en cas d'échec, la dialyse

- **Chimiothérapie:**

- Melphalan**

- en continu dans des doses de 2-8mg par jour.

- intermittent: 10 mg / m² / jour x 4 jours à 4-6 semaines. Elle peut être associée aux corticostéroïdes: prednisone 1 mg / kg corps / jour, 4-6 jours. Du melphalan à haute dose (HDT 140-200 mg / m²) avec auto transplantation de MO ou des cellules souches hématopoïétiques en MM réfractaire.

□ **la cyclophosphamide ne présente pas de résistance croisée avec le melphalan.**

- en continu: 4.1 mg / kg corps / jour.
- intermittent: 250 mg / m² x 4 / 4-6 semaines d'intervalle.

□ Polichimiothérapie:

- Schéma VMCP: à répéter à 4-6 semaines

- Vincristine 1 mg / m² le jour 1
- Melphalan 2-5 mg / m² jour 2-5
- Cyclophosphamide 100 mg / m² jour 5-2
- Prednisone 60 mg / m² jour 2-5

- le schéma VAD:

- Vincristine de 0,4 mg / jour par perfusion continue de 4 jours
- Doxorubicine 9 mg / m² / jour par perfusion continue pendant 4 jours.
- Dexaméthasone 40 mg / jour pendant 4 jours, les jours 1, 9 et 17 du cycle.

• La transplantation de moelle osseuse (TMO) est un traitement alternatif, en particulier chez les jeunes et dans les formes réfractaires.

• La transplantation allogénique (AloTMO) est applicable chez les jeunes (<55 ans) en présence d'un donneur compatible, seule une petite proportion de patients (5-10%) peuvent bénéficier de cette procédure. Elle est gravée de complications sévères immunologiques, encombrée d'une mortalité de 25% dans 6 mois et d'un taux élevé de rechute.

• Le greffage (AutoTMO) est applicable aux personnes de plus de <65 ans, est précédé par une chimiothérapie à haute dose (melphalan 140-200 mg / m²) avec ou sans irradiation corporelle totale (8-10 Gy). Le taux de réponse varie entre 30-60% et est habituellement transitoire.

• Au cours des dernières années, on a obtenu des résultats prometteurs après un traitement avec de la thalidomide, dont le principal effet est anti-angiogénique.

• Un autre agent antiangiogénique, actuellement utilisé avec de bons résultats, est la lénalidomide.

• tant dans le cas des myélomes réfractaires, ainsi que dans le traitement de première ligne s'utilise, à présent, des inhibiteurs des protéasomes Bortézomib - Velcade.

Il est recommandé:

- Les patients <65 ans: le traitement par le bortézomib, la lénalidomide, la thalidomide ou VAD, suivi de hautes doses de melphalan et de transplantation de cellules souches.

L'introduction de HDT et d'Auto-TMO dans les années 80' a montré une amélioration des taux de réponse et de la prolongation de l'OS par rapport au régime chimiothérapeutique conventionnel.

- les patients atteints de MM qui sont considérés comme éligibles à la transplantation, il est recommandé de HDT, suivie par Auto-TMO, soit tôt, soit le moment d'une rechute initiale.
- La thalidomide, le lénalidomide et le bortézomib (seuls ou en combinaison avec des stéroïdes) sont largement utilisés comme traitement d'induction avant la transplantation chez les patients considérés impropres à la transplantation et / ou dans le moment d'une maladie récurrente.
- Bien que les patients à rechute répondent, habituellement, ultérieurement à la chimiothérapie, le taux de réponse et la durée de la réponse diminuent progressivement avec chaque traitement de secours.

Définition de la réponse au traitement:

- Rémission complète:

- disparition CM maintenue au moins 6 semaines
- plasmocytose médullaire <5%
- manque de progression des lésions ostéolytiques
- disparition des plasmocytomes extramédullaire

- Rémission partielle:

- réduction de > 50% de la protéine M, au moins 6 semaines.
- réduction de la protéinurie de Bence-Jones à <10% des valeurs de référence ou des valeurs <200 mg / 24 heures
- réduction de > 50% du volume des plasmocytomes extramédullaires
- manque de progression des lésions ostéolytiques

• La phase de "plateau"

- absence de la progression de la maladie après une réponse initiale: la protéine M, la plasmocytose, les lésions ostéolytiques, arrêt pour au moins 6 mois.