CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

N° 10

septembre 98

HÉMATOLOGIE

CAS CLINIQUES ILLUSTRÉS

BIOFORMS

Cher Confrère,

BIOFORMA a le plaisir de vous faire parvenir le numéro 10 des Cahiers de Formation de Biologie Médicale.

Dans le cadre de la formation continue conventionnelle nous avons convenu avec la Direction des Contrôles et des Laboratoires de l'Agence du Médicament de rédiger un cahier de formation sur le thème: Hématologie Cellulaire, bien que seulement un nombre restreint de laboratoires pratique cette discipline.

Nous pensons que la mission de formation de Bioforma est de mettre à la disposition de tous les directeurs de laboratoire les données scientifiques essentielles qui leur permettent de tenir à jour leurs connaissances. De plus ce document constitue une banque de données utile dans votre travail journalier.

Ce cahier est accompagné d'un CD-ROM destiné à tous ceux qui sont équipés d'un lecteur; ils pourront transférer sur leur outil informatique les pathologies présentées dans le cahier. Grâce aux moyens informatiques (zoom, retour sur image, comparaison d'image, etc ...) l'analyse des cas peut être menée et discutée entre confrères.

C'est le but recherché et voulu par BIOFORMA : faire en sorte que puisse se créer sur chaque site des mini-ateliers de formation auxquels pourront collaborer tous ceux que vous jugerez utile d'inviter.

Nous vous en souhaitons bonne réception et vous prions d'agréer, Cher Confrère, nos confraternelles et cordiales salutations.

Adrien BEDOSSA
Président

230 Bd Raspail 75014 PARIS ☎ : 01 56 54 39 39 Fax : 01 56 54 39 30
Site internet www.bioforma.net E mail : bioforma@wanadoo.fr
Association régie par la Loi 1901 – Siret : 391 155 74 00017 – Code APE : 913 E

CAHIER DE Formation Biologie médicale

Ceci est la VERSION NUMERIQUE des CAHIERS BIOFORMA déjà parus et distribués à l'ensemble des LABORATOIRES D'ANALYSES de BIOLOGIE MEDICALE en FRANCE.

TOUT LE CONTENU DE CE FICHIER RESTE LA PROPRIETE DE BIOFORMA.
LES DROITS D'AUTEURS SONT PROTEGES A LA B.N.F.

Toute reproduction, toute utilisation, partielle ou totale, des textes, schèmas et photos de cet ouvrage, sans l'autorisation écrite de BIOFORMA, seront poursuivies devant les tribunaux compétents.

Seule une impression pour une copie personnelle (étudiant, interne, biologiste de labm) est permise.

BIOFORMA

230 bd raspail 75014 Paris

HÉMATOLOGIE

Cas cliniques illustrés

Georges FLANDRIN (Necker Enfants Malades, Paris) et Xavier TROUSSARD (Caen),

avec la collaboration de

Nareth ATKHEN, Laurence BENATTAR, Isabelle RADFORD-WEISS et Françoise VALENSI

Edition sous forme de planches couleur et de CD-ROM

1998

I N T R O D U C T I O N

Le maintien de l'examen microscopique reste essentiel en Hématologie, notamment pour le diagnostic d'orientation des anémies et des hémopathies malignes.

Cette première étape d'orientation doit très généralement être suivie d'investigations complémentaires qui seront d'autant mieux guidées que les premières hypothèses auront été précises.

Pour ces raisons, doivent être maintenues dans les laboratoires de bonnes pratiques techniques, tant pour l'étalement des frottis, pour leur coloration que pour enfin leur condition d'examen au microscope et leur interprétation. Si les méthodes mises en œuvre à ce niveau sont fort anciennes, l'universalité de la pratique d'examen des frottis colorés au May-Grunwald Giemsa, permet aux constatations faites au microscope, de servir de base commune au langage diagnostique.

Une codification de ce langage destiné aux orientations cytologiques de première ligne, facilite la communication des données sur les bases informatiques. La possibilité de conserver la trace des observations, sous forme d'images numérisées dans des bases de données, ouvre des perspectives nouvelles, tant en terme d'archivage, de transfert d'observations (télépathologie), que de pédagogie.

En rappelant quelques données descriptives sur une sélection de chapitres de l'Hématologie, nous avons fait figurer en exemple des observations microscopiques. Les images sont présentées, tant sous forme traditionnelle de photographies couleurs, que sur un CD-ROM annexé à cette plaquette.

Non exhaustive, cette première présentation vise à fournir un nombre suffisamment élevé d'images par cas, dans le but de se rapprocher plus ou moins étroitement, des conditions d'examen microscopique, en montrant la variabilité des images cytologiques concourant aux diagnostics.

Pr Flandrin

Sauf indication particulière, les photos concernent une Coloration de May-Grunwald-Giemsa, à l'objectif X100

CAHIER DE Formation BIOFORMA version numérique

ANÉMIES ET AFFECTIONS BÉNIGNES

CD 01 Béta Thalassémie homozygote
CD 02 Béta Thalassémie hétérozygote
CD 03 Alpha Thalassémie
CD 04 Drépanocytose
CD 05 Sphérocytose héréditaire
CD 06 Anémie mégaloblastique
CD 07 Purpura thrombotique Thrombocytopénique
CD 08 Syndromes mononucléosiques
CD 09 Anomalie de May-Hegglin
CD 10 Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés

LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOÏDES

CD 11 Leucémie aiguë Ll
CD 12 Leucémie aiguë L2 Ph+
CD 13 Leucémie aiguë L3 (type Burkitt)

LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES

CD 14 LAM M1 myéloblastique
CD 15 LAM M2, avec t(8;21)
CD 16 LAM M3, promyélocytaire
CD 17 LAM M3-variante (microgranulaire)
CD 18 LAM M4, aiguë myélo-monocytaire
CD 19 LAM M4-éosino
CD 20 LAM M5-a, monoblastique
CD 21 LAM M5-b, aiguë monocytaire
CD 22 LAM M6, érythroleucémie
CD 23 LAM M7, mégacaryoblastique
CD 24 LAM multilineage (« secondaire »)

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

CD 25 Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
CD 26 Anémie réfractaire type 5q- (méga monolobés)
CD 27 Anémie réfractaire sidéroblastique (ARS)
CD 28 Leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC)

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

CD 29 Leucémie myéloïde chronique (LMC)

CD 30 Thrombocytémie essentielle (TE)

SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS B

CD 31 Leucémie lymphoïde chronique

CD 32 Leucémie prolymphocytaire B (type Galton)

CD 33 Leucémie à tricholeucocytes

CD 34 Lymphome splénique à lymphocytes villeux

CD 35 Lymphome folliculaire (présentation leucémique)

CD 36 Lymphome à cellules du manteau (présentation leucémique)

CD 37 Leucémie à plasmocytes

SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS T

CD 38 Leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL)

CD 39 Leucémie prolymphocytaire T (type Catovsky)

CD 40 Leucémie- Lymphome T de l'Adulte (ATLL)

CD 41 Syndrome de Sézary

LES THALASSÉMIES

Les thalassémies correspondent à une diminution de synthèse des chaînes de globine. On parle de β thalassémie lorsque la diminution de synthèse concerne les chaînes β, et d'α thalassémie pour les chaînes α. Lorsque la synthèse protéique persiste, il s'agit de β+ ou α+ thalassémie et en cas de disparition complète de production, de β° ou α° thalassémie.

Les lésions moléculaires des β thalassémies sont des mutations ; il s'agit de délétions pour les α thalassémies.

LES β THALASSÉMIES

1/ Les formes homozygotes ou maladie de Cooley

Elles sont caractérisées par une anémie sévère avec ictère apparaissant dès les premiers mois, une splénomégalie constante associée à une hépatomégalie, un retard staturopondéral et pubertaire, une hyperplasie des os de la face.

L'hémogramme montre une anémie (< 7 g/dl) microcytaire (VGM : 60-65) hypochrome avec présence d'hématies en cible et anisocytose, une érythroblastose périphérique et médullaire. L'augmentation de la bilirubine libre est le témoin de l'hémolyse.

L'électrophorèse de l'hémoglobine réalisée avant transfusion montre :

• une augmentation de l'Hb F ;

• un taux d'Hb A nul dans les β° thalassémies et diminué dans les β+ thalassémies ;

• un pourcentage d'HbA2 normal ou parfois élevé.

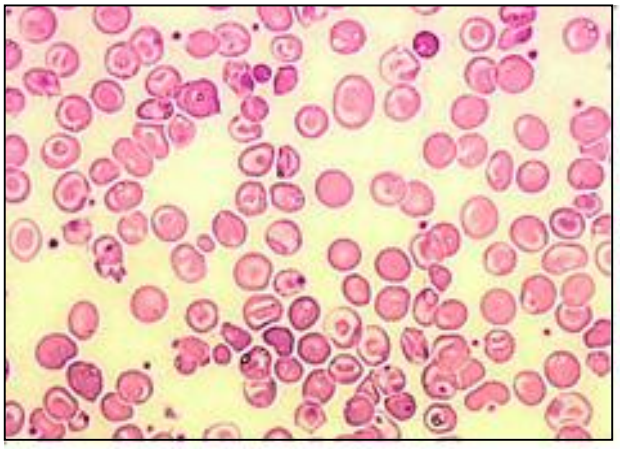
OBSERVATION CD 01

Renseignements cliniques : Patiente de 27 ans d'origine égyptienne, célibataire sans enfant, admise à l'hôpital pour syndrome douloureux de la fosse iliaque droite et élévation thermique liée à un abcès appendiculaire. Appendicectomie avec des suites post opératoires sans problème. Il est découvert à cette occasion des anomalies de l'hémogramme.

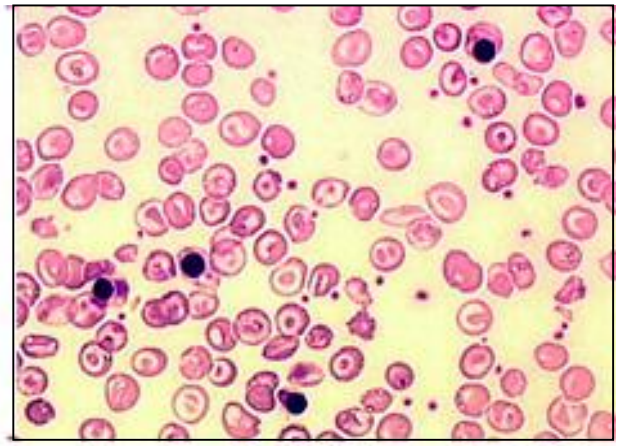
Description biologique :

Hémogramme: Globules blancs 16 200/mm^3, neutrophiles 53 %, lymphocytes 34 %, monocytes 6 %. Hémoglobine 11g/dl, VGM 69 fl, réticulocytes 200 000 /mm^3, plaquettes 687 000/mm^3.

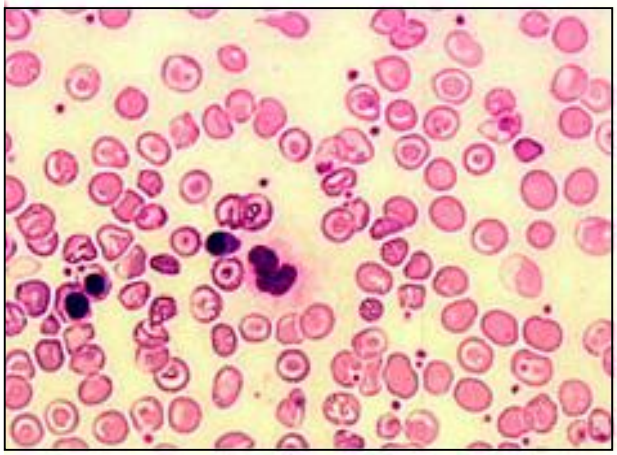
Description cytologique : anisocytose, poïkilocytose, présence de dacryocytes, anisochromie, hypochromie, cellules cibles, corps de Jolly, anisocytose plaquettaire.



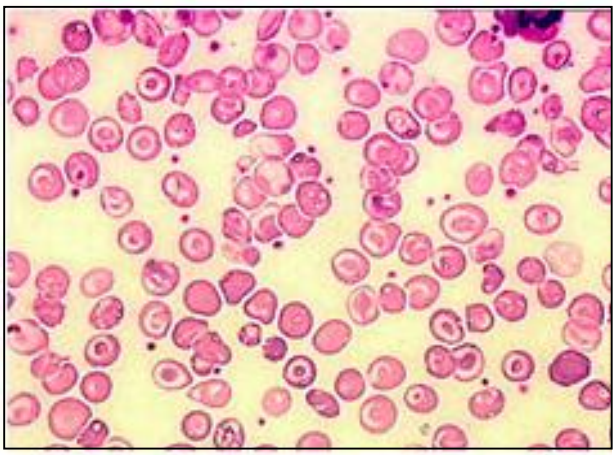
X 40 *14852*



X 40 *14853*

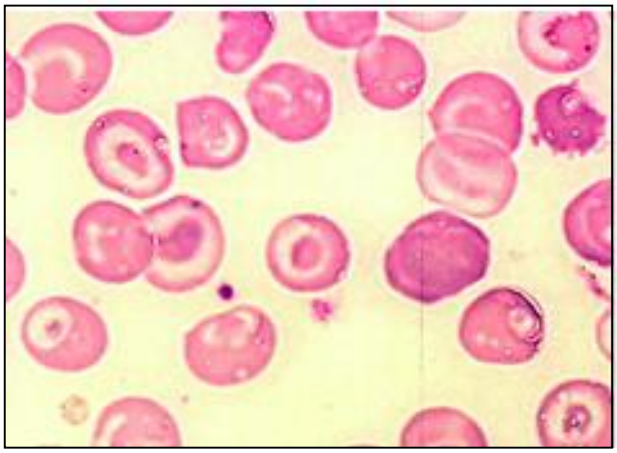


X 40 *14854*

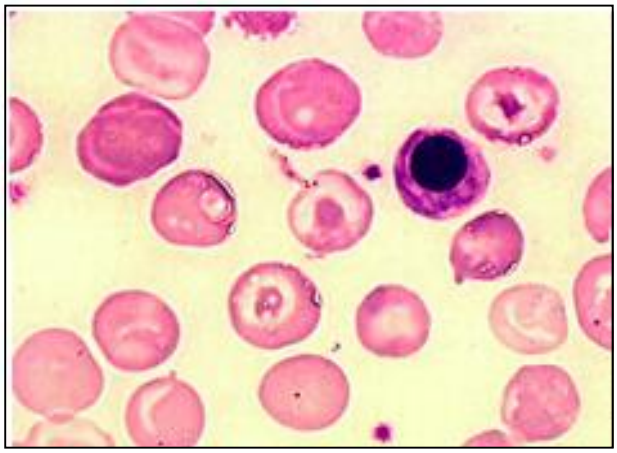


X 40 *14855*

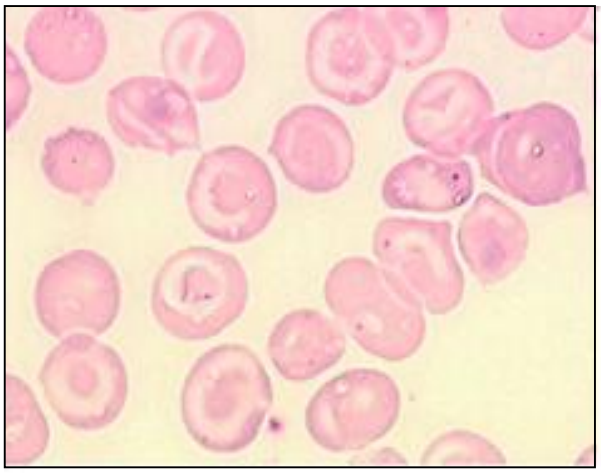
CAHIER DE Formation BIOFORMA version numérique



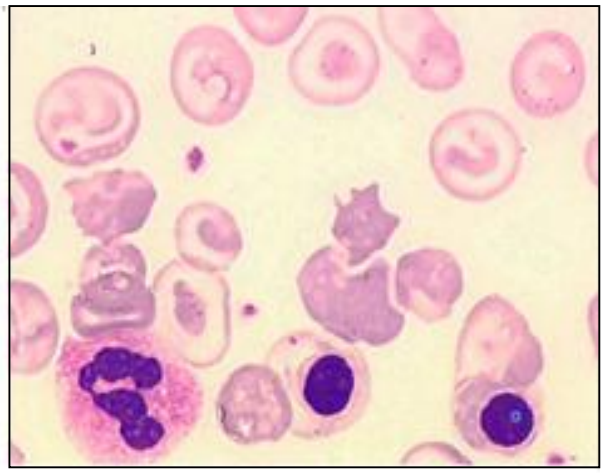
14856



14857

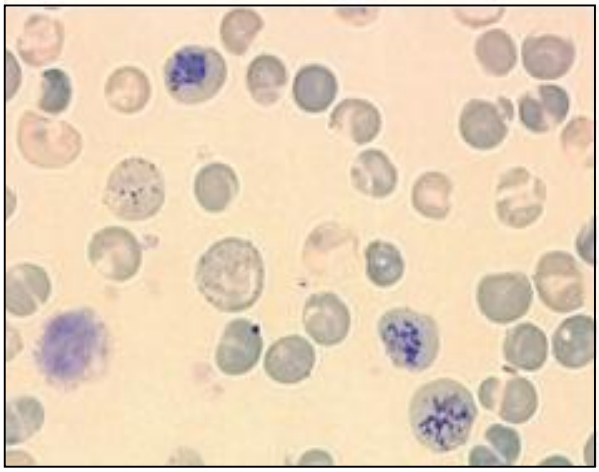


14858

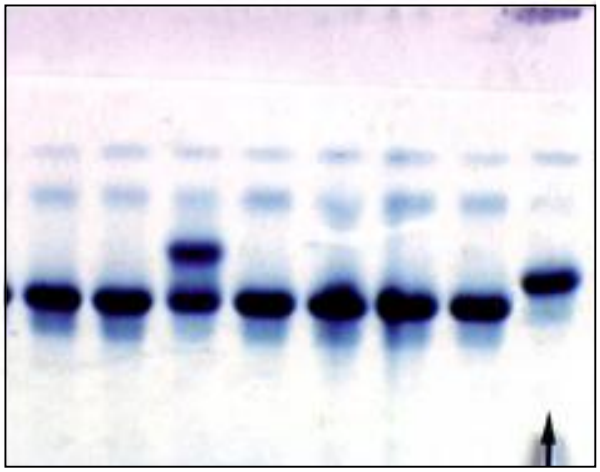


14859

Electrophorèse de l'hémoglobine :
Test de falciformation négatif, hémoglobine A2 1,8 %, hémoglobine F 59 %



14862



14963

Diagnostic proposé : code ADICAP H750

Béta-thalassémie homozygote.

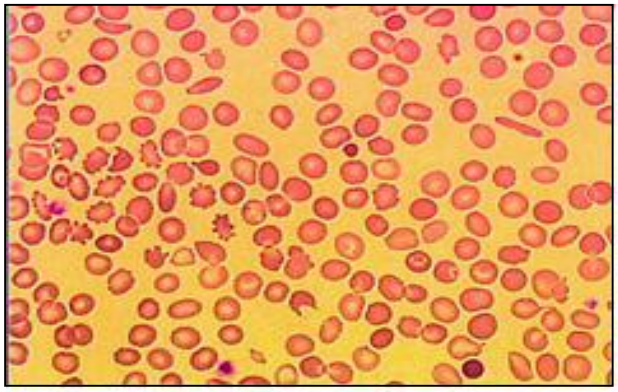
2/ Les formes hétérozygotes Elles sont cliniquement asymptomatiques. L'hémogramme montre une pseudo polyglobulie microcytaire sans hyposidérémie, associée à une augmentation de l'HbA2.

OBSERVATION CD 02

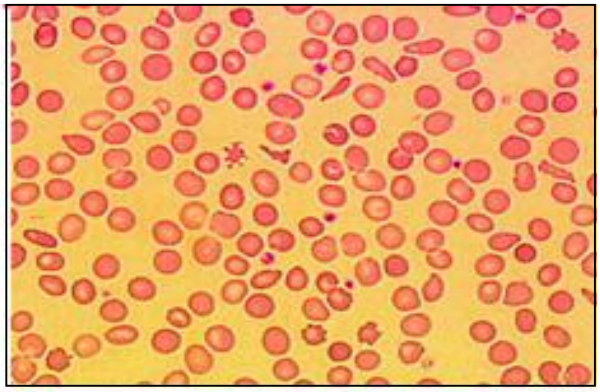
Renseignements cliniques

Patiente de 38 ans, d'origine laotienne, enceinte de 39 semaines, hospitalisation prévue pour césarienne (2e pare).

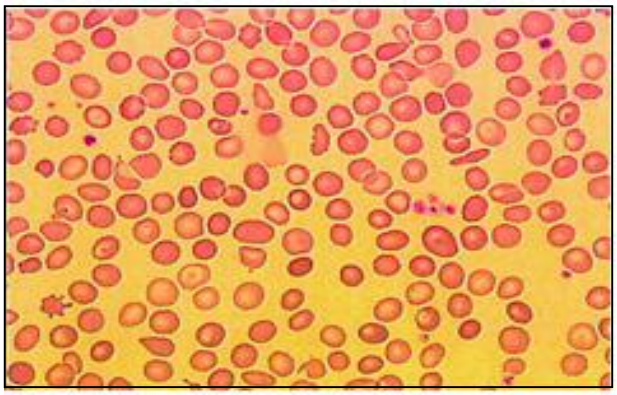
Description biologique :Hémogramme : constatation purement biologique d'une discrète anémie microcytaire. Hémoglobine 11 g/dl, VGM 64 fl, plaquettes 140 000/mm^3, globules blancs 7 100/mm^3, neutrophiles 64 %, éosinophiles 1 %, lymphocytes 23 %, monocytes 11 %
Description cytologique : anomalies des érythrocytes sur frottis, anisocytose, poïkilocytose, présence de rares schizocytes, anisocytose plaquettaire.



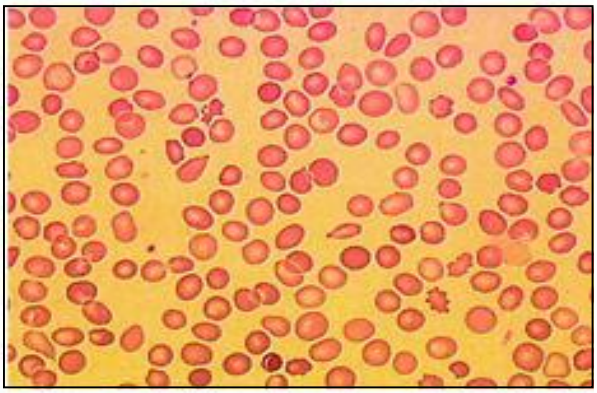
X 40 *14865*



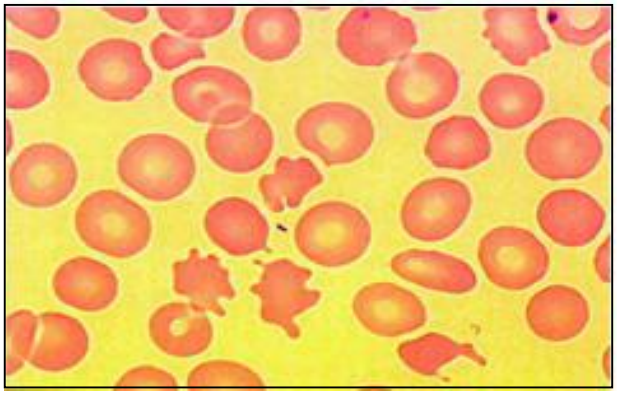
X40 *14866*



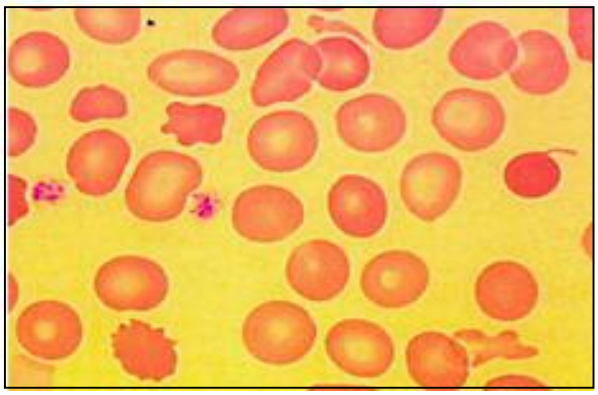
X 40 *14867*



X 40 *14868*



X 40 *14869*

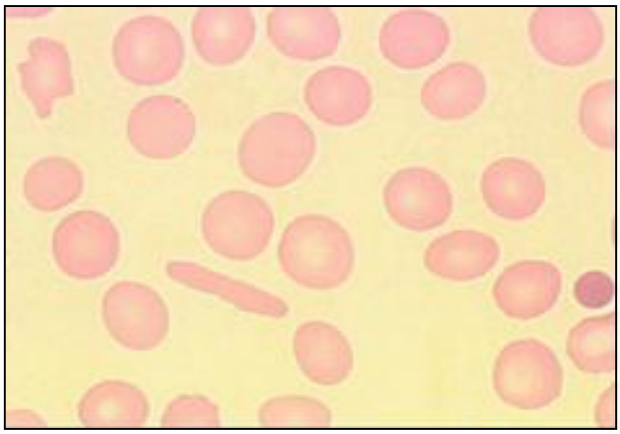


X 40 *14871*

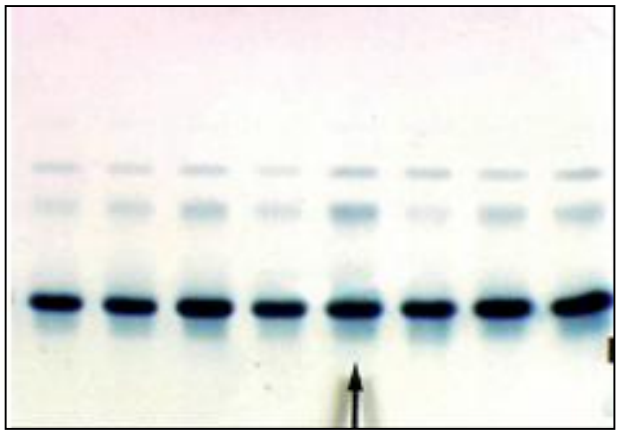
Electrophorèse de l'hémoglobine : Hémoglobine A2: 5,9 %, hémoglobine F 1,7 %

Autres : fer sérique 5,1µmol/1, transferrine 3,27 g/1, coefficient de saturation de la transferrine 6 %, ferritine : 10 µg/1.

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique



X 40 *14872*



X 40 *14962*

Conclusion : code ADICAP H750

Béta-thalassémie hétérozygote.

LES α THALASSÉMIES

Il existe 4 gènes localisés sur le chromosome 16 codant pour la chaîne a. (2 gènes par chromosomes). La gravité de l'expression clinique est fonction du nombre de gènes délétés.

L'α° thalassémie (α-α-,α-α-) est responsable d'un anasarque foeto-placentaire. La délétion des quatre gènes est léthale. L'hémoglobine présente à la naissance est l'Hbγ4 ou Hb Bart's.

Les α+ thalassémies :

•(α+α-,α-α-) est responsable d'une anémie microcytaire avec initialement une Hb Bart's remplacée ensuite par une HbH(β4).

• ou (α+α+,α-α-) est responsable d'une polyglobulie microcytaire sans anémie. L'Hb Bart's est inférieure à 5% à la naissance puis disparaît.

• (α+α+,α+a-) est silencieuse. L'Hb Bart's est à l'état de trace. La délétion d'un seul gène est responsable du trait thalassémique.

Le traitement repose sur la transfusion de concentrés globulaires lorsque l'hémoglobine est inférieure à 10 g/dl, la lutte contre l'infection, la prévention des carences en folates et de l'hémochromatose secondaire.

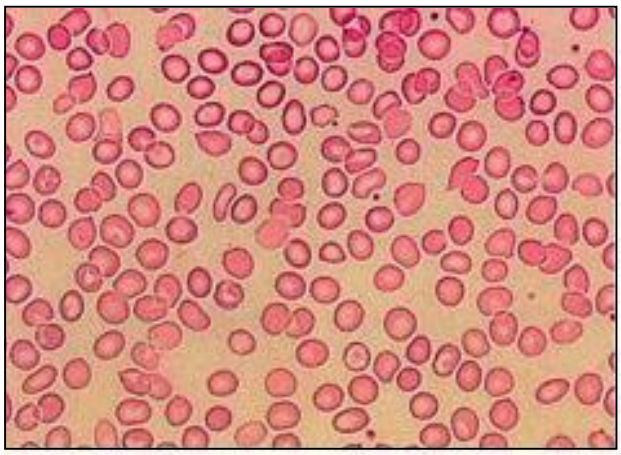
OBSERVATION CD 03

Renseignements cliniques :

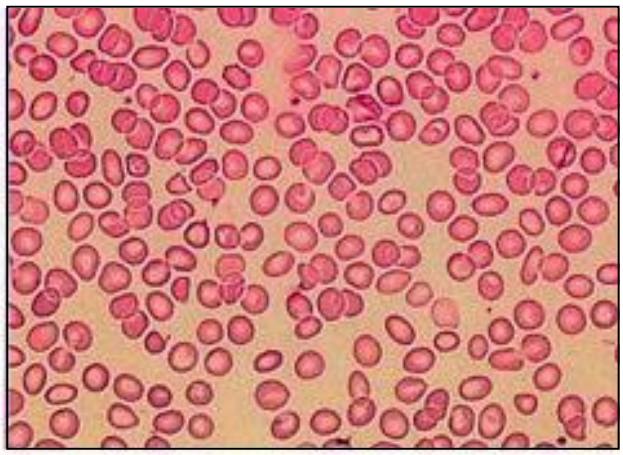
Patient de 35 ans d'origine congolaise, admis en service d'orthopédie pour chirurgie réparatrice de la lèvre supérieure. Découverte fortuite d'anomalies de l'hémogramme.

Description biologique :

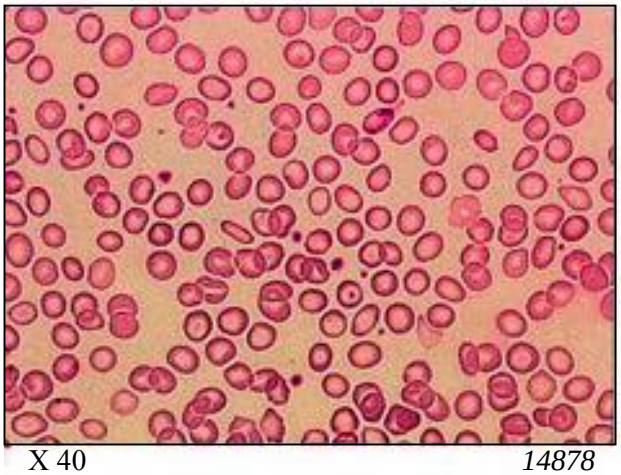
Hémogramme : Hémoglobine 12,6 g/dl, VGM 69 fl, Plaquettes 286 000/mm^3, globules blancs 4900/mm^3, neutrophiles 40 %, lymphocytes 48 %, monocytes 5 %, éosinophiles 7 %



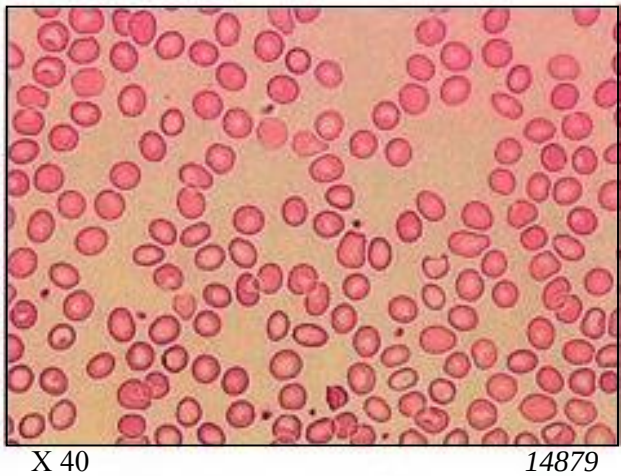
X 40 *14876*



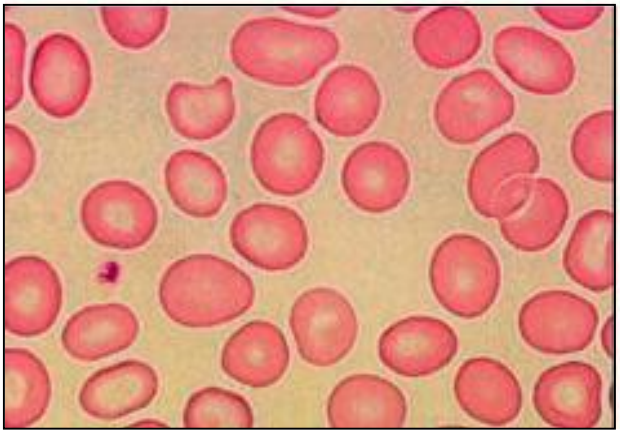
X 40 *14877*



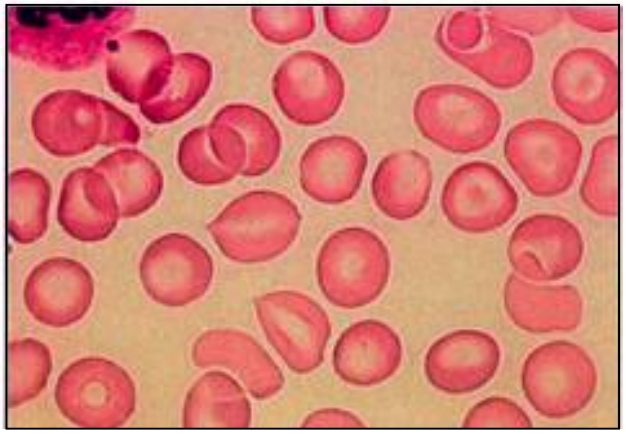
X 40 *14878*



X 40 *14879*



14880



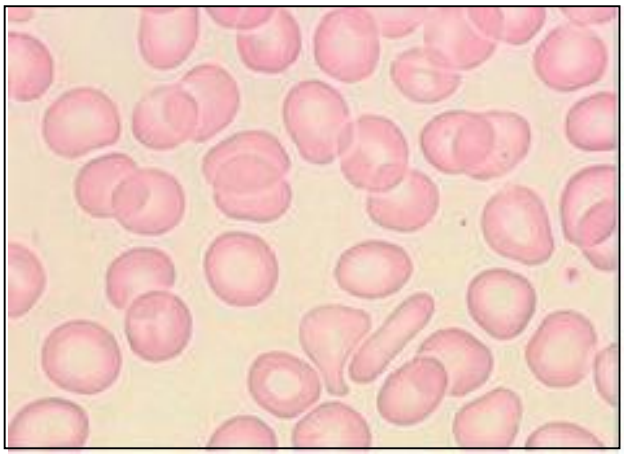
14881

Electrophorèse de l'hémoglobine : HbA2 : N

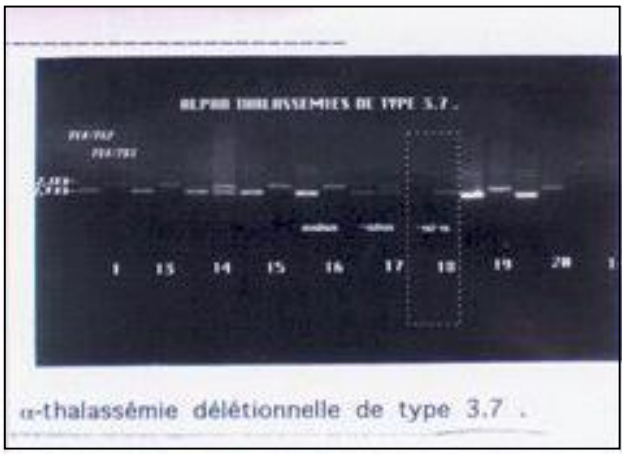
Autres : Fer sérique 17,9 gmmol/1, ferritine 49 µg/l

Biologie moléculaire : analyse du génome de l'α globine : Génotype $-\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7}$

Recherche des alpha-thalassémies délétionelles par PCR : Présence d'une α-thalassémie délétionelle de type 3.7



14882



14979

Diagnostic proposé : code ADICAP H750

Alpha-thalassémie

LA DREPANOCYTOSE OU ANÉMIE A HÉMATIES FALCIFORMES

La drépanocytose est une maladie autosomale récessive due à une anomalie de structure de l'HbA. L'HbA est normalement composée de quatre chaînes protéiques deux à deux identiques (α et β A). Elle est remplacé par une hémoglobine S avec des chaînes βS. La différence entre les chaînes βA et βS se situe au niveau du sixième résidu de la chaîne β, où l'acide glutamique est remplacé par la valine. Cette anomalie entraîne une déformation des hématies en faux (drépanocyte) lorsque la pression partielle en O2 baisse. Il existe deux formes : la forme homozygote et la forme hétérozygote.

1/ Les formes homozygotes (S/S ou α2β2S) ou syndrome drépanocytaire majeur

Elles représentent la forme la plus sévère. Les manifestations cliniques sont dominées par des signes d'anémie normochrome régénérative et des syndromes douloureux dus aux microthromboses. Ces crises sont déclenchées par une hypoxémie, une hypoxie localisée, une infection ou une déshydratation. Ces accidents sont responsables de crises hyperalgiques abdominales, osseuses et/ou thoraciques. La splénomégalie est parfois remplacée par une atrophie splénique en rapport avec des infarctus spléniques répétés.

Les radiographies montrent parfois des calcifications spléniques, des séquelles d'infarctus, une réaction périostée, une déminéralisation vertébrale (donnant un aspect de vertébres biconcaves).

L'hémogramme montre une anémie inconstante hémolytique à test de Coombs direct. Sur les frottis il existe des drépanocytes avec des hématies en faux, des corps de Jolly en cas d'atrophie splénique. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre

• une augmentation du taux de l'HbF (α2γ2) de 5 à 10 %,

• un taux d'HbA2 (x.282) normal ou modérément augmenté,

• la présence d'HbS.

2/ Les formes hétérozygotes (A/S)

Elles sont en général asymptomatiques et les accidents de microthromboses ne surviennent que pour des hypoxémies sévères. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre :

• la présence d'HbS,

• un taux normal d'HbF et d'HbA2.

Le traitement est préventif, le but étant de prévenir tous les mécanismes pouvant entraîner une falciformation.

En cas de crise hyperalgique, le repos au lit, l'hyperhydratation, l'utilisation d'antalgiques parfois majeur et la correction d'une éventuelle acidose sont impératifs.

Une supplémentation en acide folique est aussi nécéssaire ainsi qu'une prévention des infections pneumococciques (vaccination).

OBSERVATION CD 04

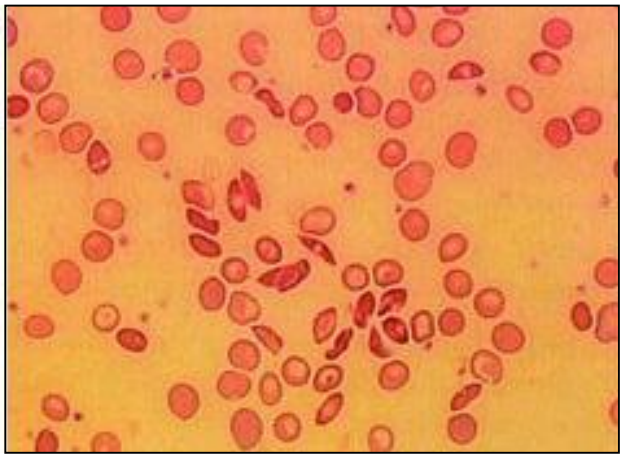
Renseignements cliniques :

Découverte d'anomalies hématologiques à l'âge de 22 ans chez un sujet originaire de la Guadeloupe, au cours d'une hospitalisation pour mono arthrite du genou droit. Ce patient avait dans ses antécédents des crises douloureuses ostéo-articulaires à répétition et depuis l'enfance de nombreux épisodes infectieux non étiquetés.

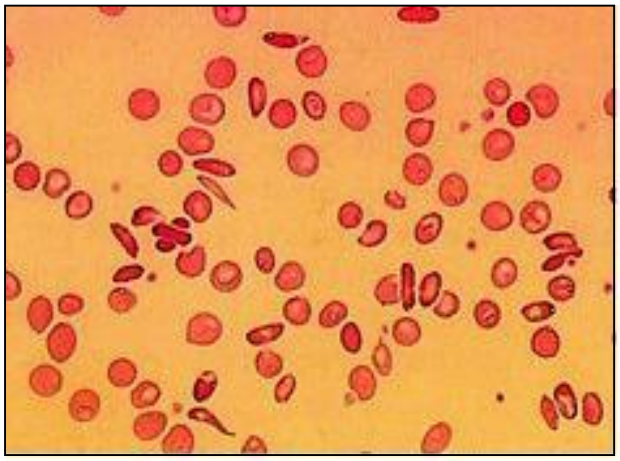
Description biologique :

Hémogramme : hémoglobine 9 g/dl, VGM 79 fl, plaquettes 300 000/mm^3, globules blancs 9 000/mm^3. Sur les frottis de sang : anisocytose, poïkilocytose, drépanocytes.

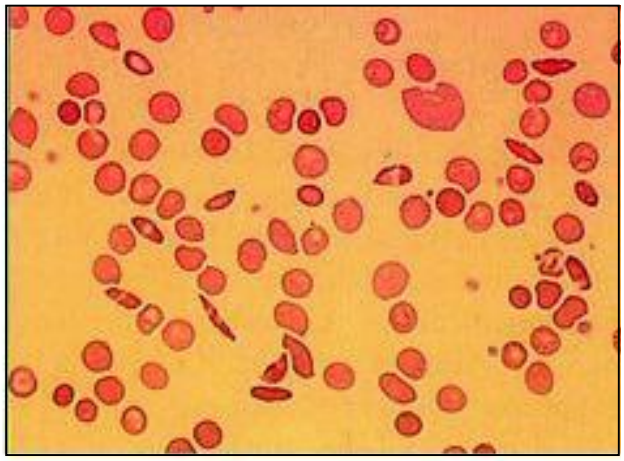
X 40 *14626*



X 40 *14627*



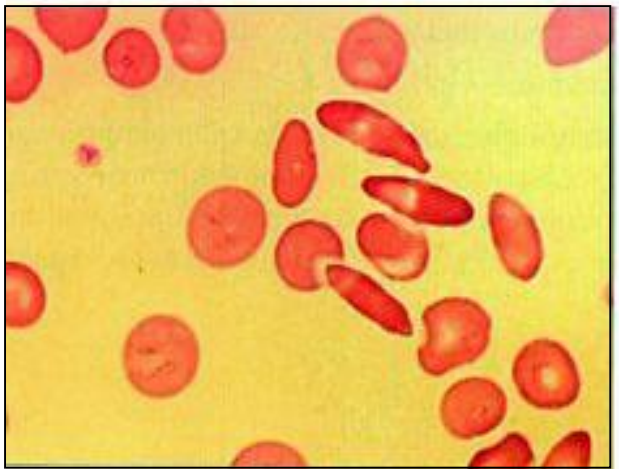
X 40 *14628*



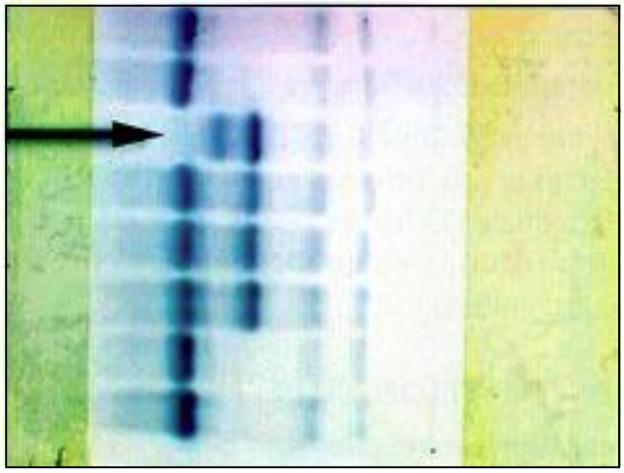
X 40 *14629*

14631

14632



14633



14999

Electrophorèse de l'hémoglobine : Hb A2 4 %, Hb F 19 %, Hb S

Diagnostic proposé : code ADICAP H755

Drépanocytose

MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD OU SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE

La maladie de Minkowski-Chauffard est une maladie autosomale dominante à pénétrance variable responsable d'une hémolyse. Elle est liée à une anomalie constitutionnelle de la membrane du globule rouge. L'affection est secondaire à des anomalies touchant les protéines du cytosquelette des hématies (spectrine, protéine 4.1) entraînant des troubles du fonctionnement des ATPases membranaires et une augmentation de la perméabilité aux ions $Ca^{2}+$. Ainsi, il y a appel d'eau dans l'hématie par un phénomène osmotique et donc une sphérocytose.

La maladie se révèle le plus souvent dans l'enfance mais parfois plus tardivement à l'âge adulte. Les manifestations cliniques sont représentées par un ictère cutanéo-muqueux, des signes d'anémie, une splénomégalie, une lithiase vésiculaire et des antécédents familiaux de sphérocytose (parfois absents).

L'anémie est normocytaire, régénérative, avec sur le frottis sanguin l'existence de sphérocytes (diminution du diamètre de l'hématie avec conservation du volume globulaire) rendant l'hématie aussi foncée au centre qu'à sa périphérie.

La bilirubine libre est augmentée. Le test de Coombs direct est négatif.

Le test d'auto-hémolyse (incubation à 37°C pendant 48 heures en présence d'une solution isotonique) est augmenté (normale : inférieur à 5 %). Il est corrigé par l'adjonction de glucose.

La résistance osmotique des hématies mises en suspension dans une solution salée hypotonique est diminuée.

L'évolution est émaillée par trois risques :

• crise d'hémolyse avec déglobulisation ;

• crise d'érythroblastopénie due à une infection à Parvovirus ;

• complications biliaires à type de lithiase pigmentaire.

Les crises récidivent et le seul traitement qui permettra une guérison est la splénectomie en prenant la précaution d'enlever la (ou les) rate(s) accessoire(s). Celle-ci ne pourra être proposée que chez les enfants de plus de 3 à 5 ans et doit être accompagnée d'une prévention des infections pneumococciques (vaccination associée à une antibiothérapie après l'intervention).

OBSERVATION CD 05

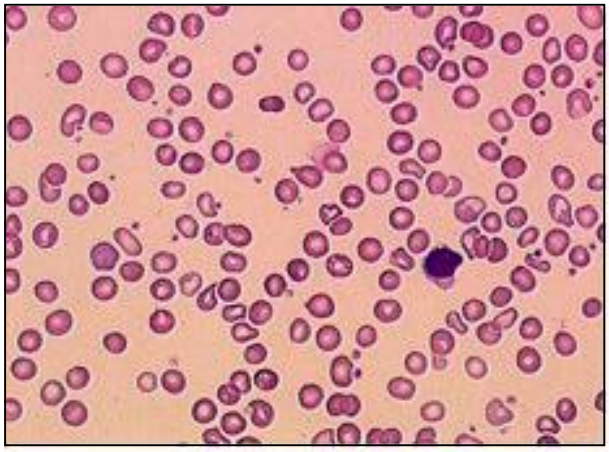
Renseignements cliniques :

Episode d'érythroblastopénie révélateur chez une petite fille de 8 ans d'une anémie hémolytique chronique ayant amené à porter le diagnostic de maladie de Minkowski-Chauffard. L'enfant est splénectomisée à l'âge de 11 ans du fait de l'importance de l'hémolyse chronique et de douleurs de l'hypochondre droit ; il n'y avait pas de lithiase vésiculaire. Trois ans plus tard l'hémogramme demeurait normal avec: hémoglobine à 14 g/dl et réticulocytes à 250 000/mm^3.

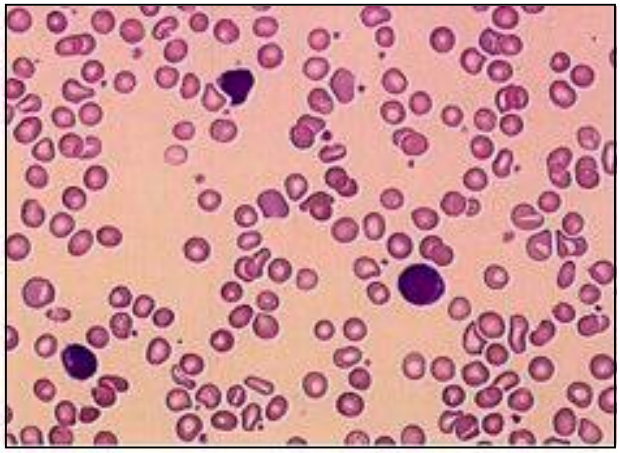
A l'âge de 19 ans, cette patiente accouche d'un garçon.

Description biologique :

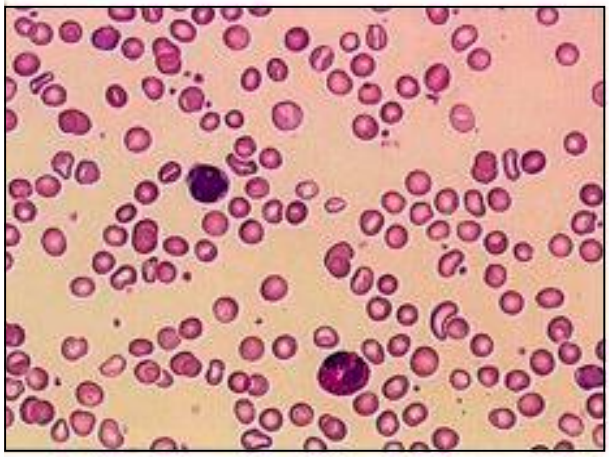
La mère a alors l'hémogramme suivant : hémoglobine 14,2 g/dl, plaquettes 648 000/mm^3, réticulocytes 200.000/mm^3, globules blancs 12 000/mm^3.



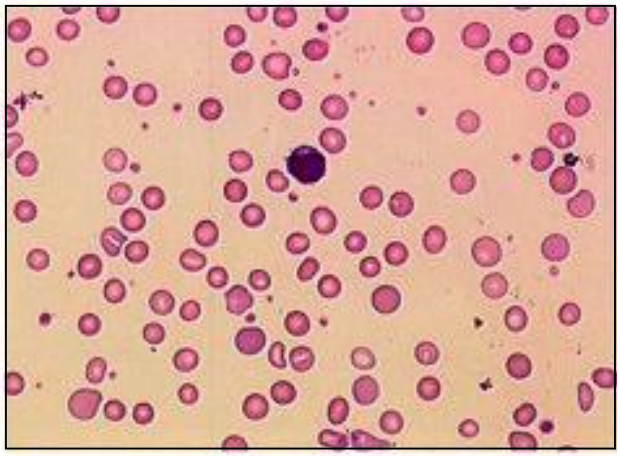
X 40 *11069*



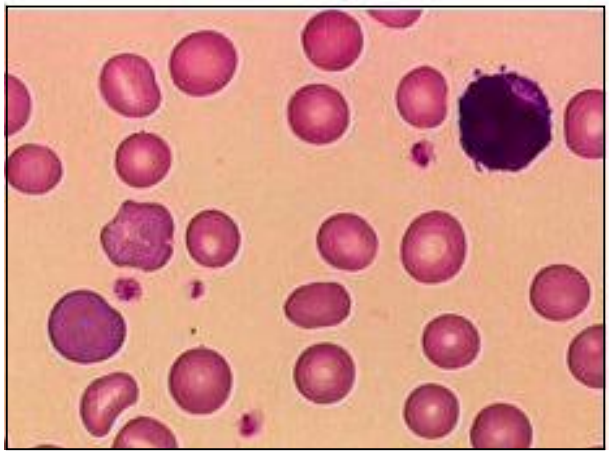
X 40 *11070*



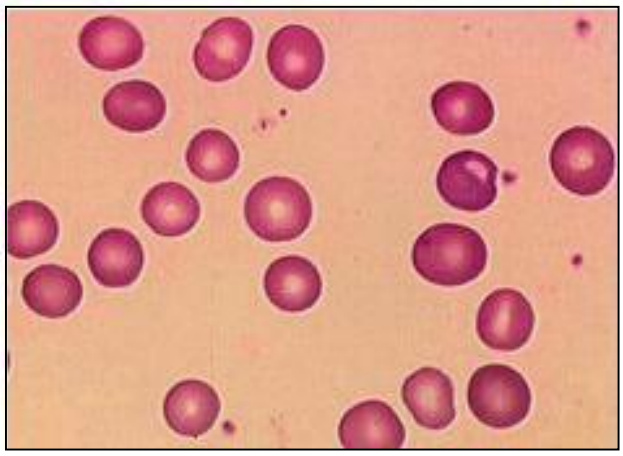
X 40 *11071*



X 40 *11072*

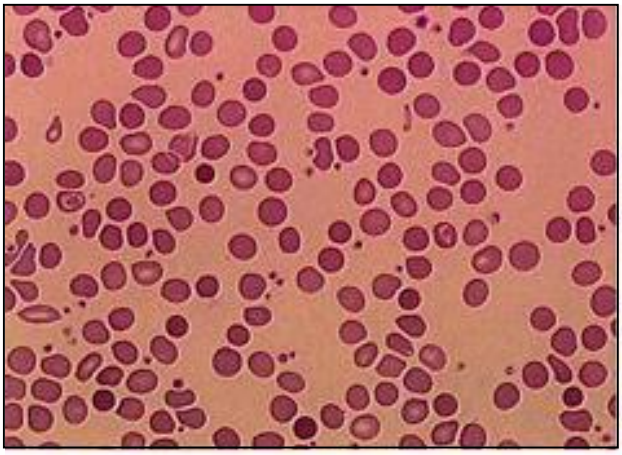


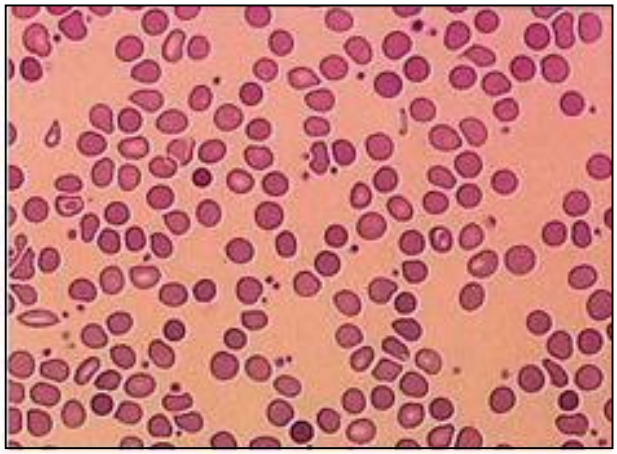
11073

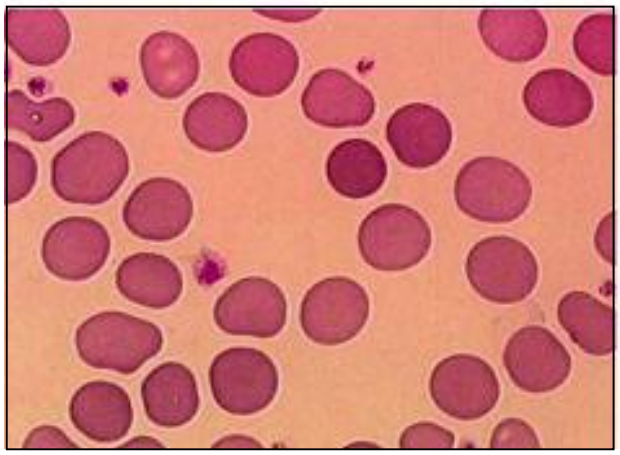


11075

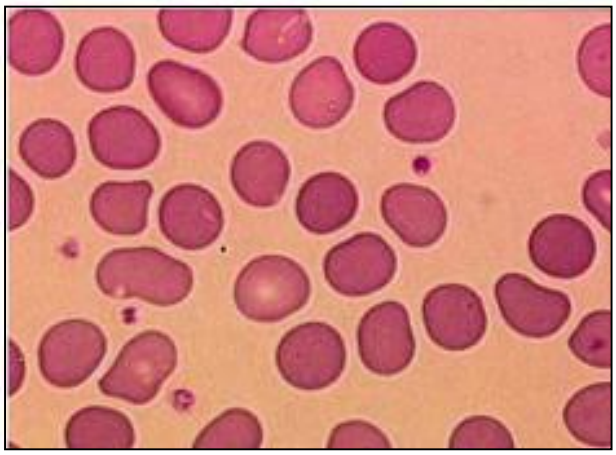
Le nouveau-né a un ictère et une anémie, hémoglobine 13,5 g/dl, VGM 83 fl, réticulocytes 500 000/mm^3, plaquettes 348 000/mm^3, globules blancs 15 000/mm^3. Sur le frottis de sang on note : anisocytose, polychromatophilie, présence de sphérocytes.







11079



11080

Diagnostic proposé : code ADICAP H705

Sphérocytose héréditaire (Minkowski-Chauffard)

ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES

Les anémies mégaloblastiques sont secondaires à une carence en folates et/ou en vitamine B12. Cette carence entraîne une diminution de la synthèse d'ADN. La synthèse d'ADN étant épargnée, ceci se traduit par un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique.

Le syndrome anémique est plus ou moins marqué, parfois accompagné d'un ictère et d'une splénomégalie en rapport avec une hémolyse intramédullaire et intravasculaire.

Il existe une glossite atrophique de Hunter (langue lisse dépapillée), parfois d'autres signes digestifs à type de diarrhée ou de douleurs épigastriques et abdominales.

La sclérose combinée de la moelle associant un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal est la complication neurologique la plus grave, et parfois non régressive avec le traitement.

L'hémogramme montre souvent une pancytopénie avec une anémie macrocytaire normochrome, peu régénérative, une leucopénie et une thrombopénie. Sur les frottis sanguins, on peut visualiser des corps de Jolly ou des anneaux de Cabot. Les polynucléaires neutrophiles sont hypersegmentés et les plaquettes souvent grandes voir géantes. Il existe parfois une myélémie.

Le myélogramme est très riche, intensément bleu avec une érythroblastose médullaire. Les érythroblastes sont géants, avec une chromatine perlée et un asynchronisme de maturation présent à tous les stades de maturation. Le gigantisme cellulaire porte sur les trois lignées hématopoïétiques.

La bilirubine libre peut être augmentée.

Le dosage de la vitamine B12 et des folates sériques permettra de préciser le type de carence.

Les carences vitaminiques peuvent être en rapport avec :

• une anémie de Biermer.

• un blocage du métabolisme des vitamines par certains médicaments anti-néoplasiques, anti-folique (Métotrexate*) ou autre anti-métabolite, antipaludéens (Pyrimétamine*), antiépileptiques, surtout hydantoïnes.

• une carence aiguë après une exposition à l'oxyde de nitrate, une alimentation parentérale prolongée, une transfusion massive.

Le traitement est le plus souvent, après suppression de la cause, une supplémentation vitaminique. En cas de maladie de Biermer, elle doit être prolongée (à vie) avec une administration parentérale de la vitamine B12. L'évolution est favorable sous traitement à l'exception des signes neurologiques qui régressent incomplètement.

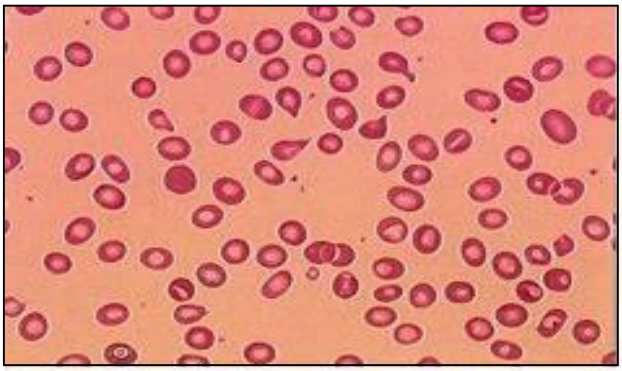
OBSERVATION CD 06

Renseignements cliniques :

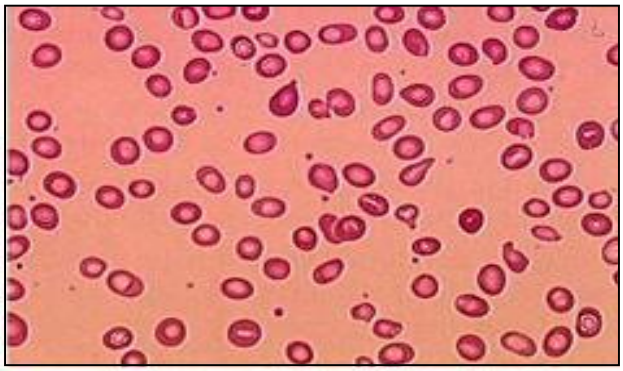
Patiente de 49 ans ayant consulté pour asthénie progressive amenant à découvrir une anémie profonde.

Description biologique: Hémogramme : hémoglobine: 6 g/dl, VGM : 118 fl, réticulocytes : 26000/mm^3, globules blancs : 4 700/mm^3, plaquettes : 25 000/mm^3

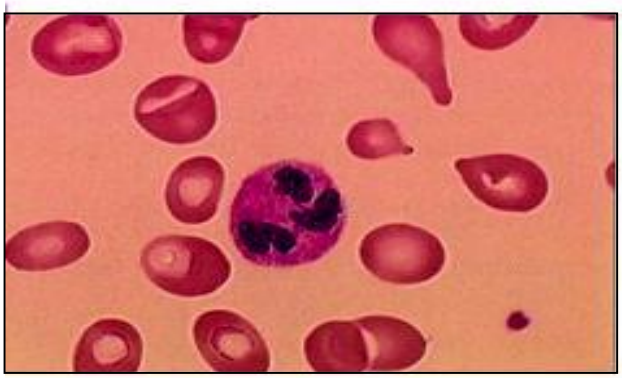
Anisocytose, poïkilocytose, macrocytose, présence de quelques dacryocytes. Polynucléaires neutrophiles à noyau hypersegmenté



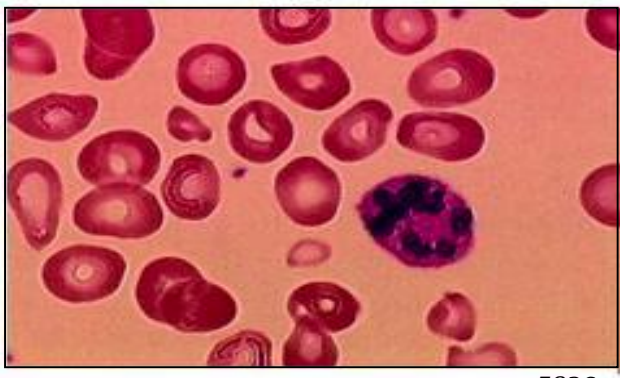
X 40 *5823*



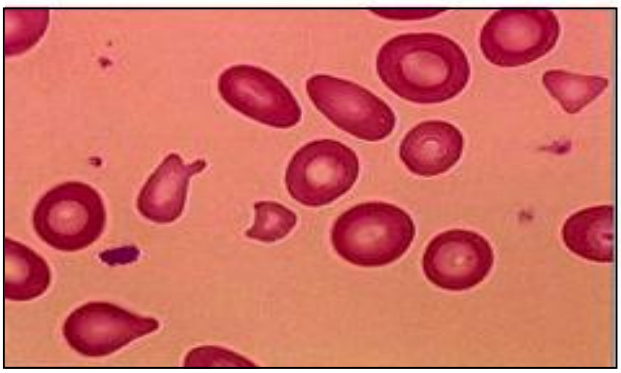
X 40 *5824*



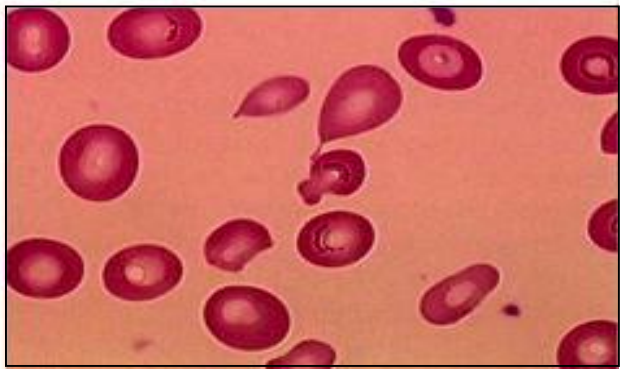
5825



5826

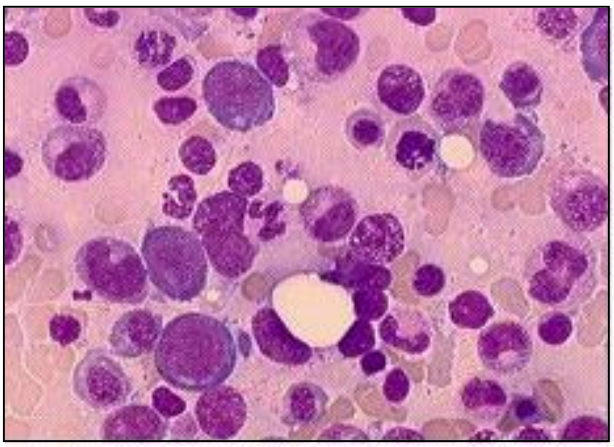


5828

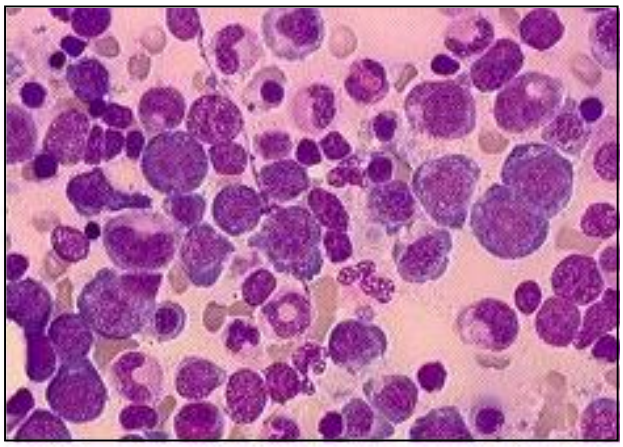


5829

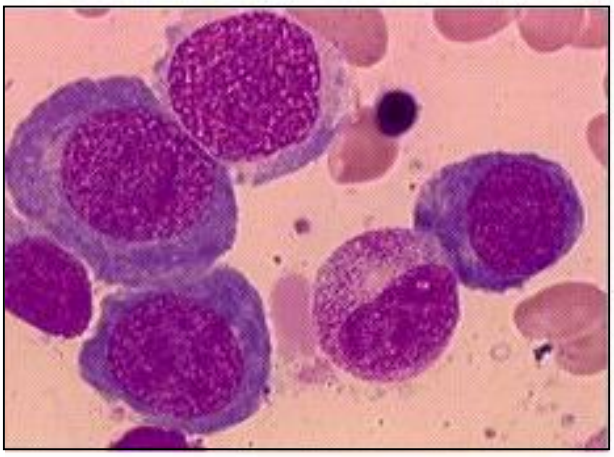
Myélogramme : Moelle riche, fortement érythroblastique (40 % d'érythroblastes) avec mégaloblastose majeure. Anomalies des granuleux avec grande taille des éléments de toute la lignée.



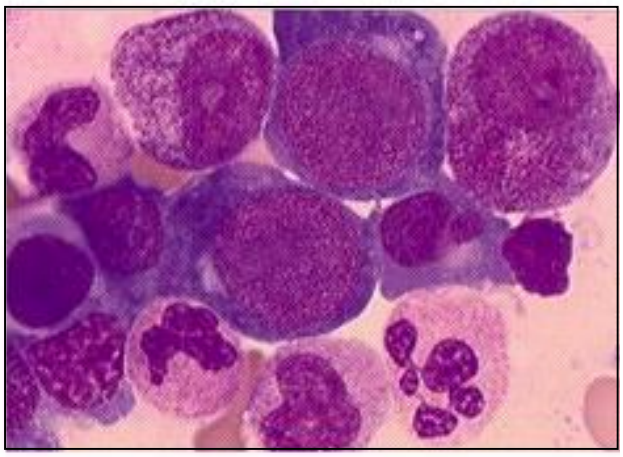
X 40 *5830*



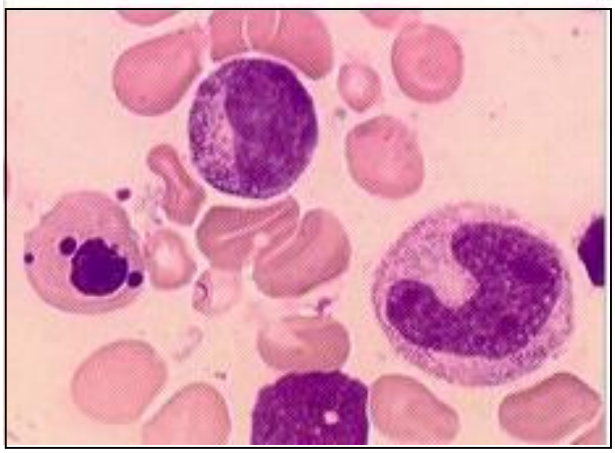
X 40 *5831*



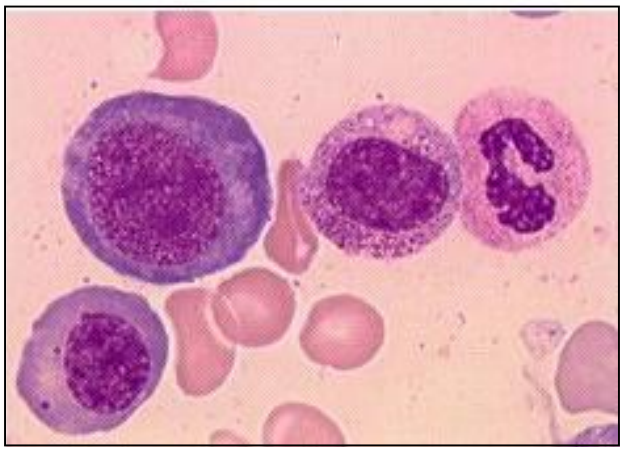
5832



5833



5846



5840

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

Examens biologiques :

Vit B12 (RIA) < 50 pg/ml (N : 200 à 1000), acide folique (sérum) : 8,43 µg/ml (N > 2,7), test de Schilling positif. Fibroscopie : muqueuse gastrique fundique antrale subnormale.

Diagnostic ADICAP proposé : code H734

Anémie mégaloblastique. Maladie de Biermer.

Commentaires :

Présentation clinique et hématologique classique d'une anémie mégaloblastique de type Biermer. Les anomalies morphologiques du frottis de sang périphérique sont très évocatrices d'une anémie mégaloblastique avec anomalies des érythrocytes et neutrophiles hypersegmentés. Les anomalies sanguines et médullaires sont rapidement corrigées, sous traitement par Vitamine B12 injectable intra musculaire.

LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE OU SYNDROME DE MOSCHOWITZ

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant (SHU) est une microangiopathie thrombotique associant une thrombopénie, une anémie hémolytique, une fièvre, une insuffisance rénale et des signes neurologiques transitoires. Son évolution en est imprévisible.

Complexe et encore mal élucidé, le mécanisme aboutissant à la formation de thrombi plaquettaires est une agrégation intraluminale des plaquettes par défaut d'adhésion plaquettaire au sous endotélium. Cette agrégation est favorisée par l'existence en excès de multimères de facteurs Von Willebrand anormalement larges (ULvWF multimer) mais aussi par le déficit d'inhibiteur de l'agrégation comme la prostacycline (PGI2). A cette anomalie s'associent des perturbations fonctionnelles des cellules endothéliales.

Il n'est pas nécessaire de disposer de preuves histologiques pour porter le diagnostic de PTT. La lésion caractéristique est la présence dans la lumière artériolaire et capillaire, de granulome éosinophile composé essentiellement de plaquettes et de fibrine.

Dans 80 % des cas, le PTT est idiopathique. Il peut être observé à tout âge mais préférentiellement chez la femme jeune (sexe ratio = 3/2).

Il peut être secondaire :

• à une infection bactérienne (Escherichia coli, Shigella) ou virale (VIH),

• au lupus érythémateux disséminé, à d'autres connectivites ou vascularites,

• à des traitements chimiothérapiques, Mitomycine*, Daunorubicine*, Aracytine*, Bléomycine*, Cysplatine*, ou à d'autres traitements comme la Ticlopidine*, la Cyclosporine*, la Quinine*, une contraception orale,

• à un cancer en général métastasé,

• à une transplantation d'organe ou une allogreffe de moelle osseuse,

• enfin à la grossesse et au post-partum

Le plus souvent, l'affection débute par :

• un syndrome hémorragique à type de purpura, d'hémorragies des muqueuses, parfois hématuries,

• des signes cliniques d'anémie ou d'ictére cutanéomuqueux en rapport avec l'hémolyse intravasculaire,

• une fièvre en l'absence de toute infection documentée,

• des signes neurologiques d'apparition brutale, fugaces et transitoires ne survenant pas toujours sur un même territoire, pouvant associer des signes d'encéphalopathie (céphalées, syndrome confusionnel, obnubilation etc.) et des signes de localisation (aphasie, paralysie faciale, hémiplégie, crises convulsives),

• plus rarement des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou une diarrhée.

L'hémogramme montre :

• une thrombopénie périphérique sans signe de CIVD,

• une anémie régénérative de type hémolytique à test de Coombs direct négatif accompagnée d'une schizocytose,

• une insuffisance rénale organique pouvant se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë oligoanurique.

Il faut savoir penser à un PTT ou à un SHU et éliminer :

• une infection sévère, septicémies avec CIVD ou une cause médicamenteuse,

• un syndrome d'Evans (AHAI à Coombs direct positif et PTI),

• un lupus érythémateux disséminé avec manifestations neurologiques centrales.

Le traitement est urgent.

Il est symptomatique : correction des troubles hydroélectrolytiques, utilisation d'anticomitiaux, d'antipyrétiques, assistance respiratoire si nécessaire. Si l'anémie est mal tolérée, transfusions de culots globulaires. L'indication de la transfusion de concentrés plaquettaires ne sera justifiée que s'il existe un syndrome hémorragique majeur. En effet l'apport de plaquettes peut favoriser la survenue de thromboses graves.

Les échanges plasmatiques en urgence ont montré leur efficacité. L'efficacité des glucocorticoïdes à forte dose, des antiagrégants plaquettaires (aspirine, dipyridamole, prostacycline) reste à déterminer. D'autres traitements ont été proposés mais n'ont pas fait leurs preuves d'efficacité (splénectomie, immunoglobulines intraveineuses, immuno-suppresseurs).

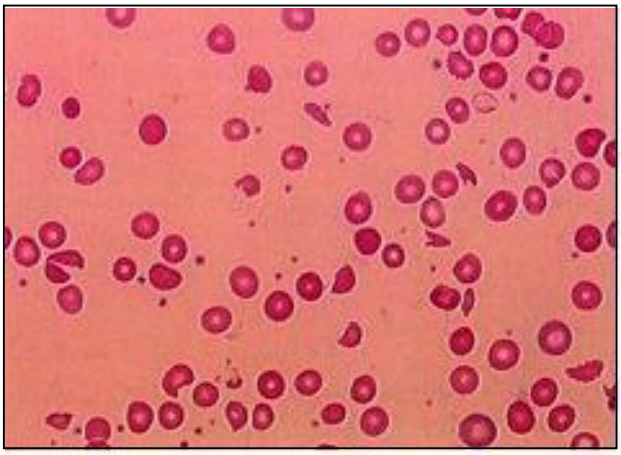
OBSERVATION CD 07

Renseignements cliniques :

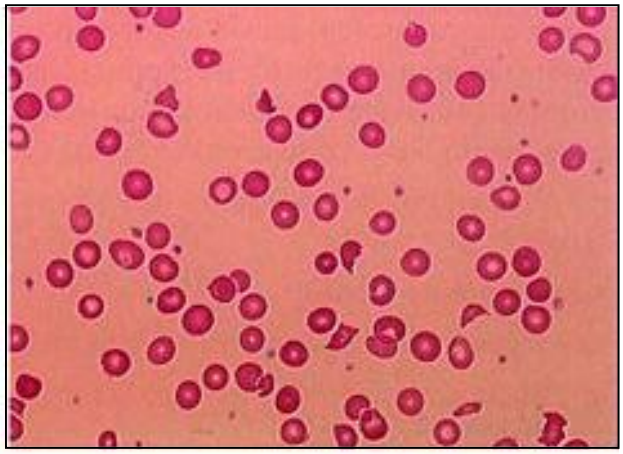
Petit garçon de 3 ans hospitalisé pour altération de l'état général avec fièvre, anorexie. L'examen met en évidence un oedème des membres inférieurs, une hypertension artérielle avec prise de poids. Les investigations biologiques montrent une anémie hémolytique et une insuffisance rénale d'évolution sévère avec installation d'une anurie obligeant à des dialyses.

Description cytologique :

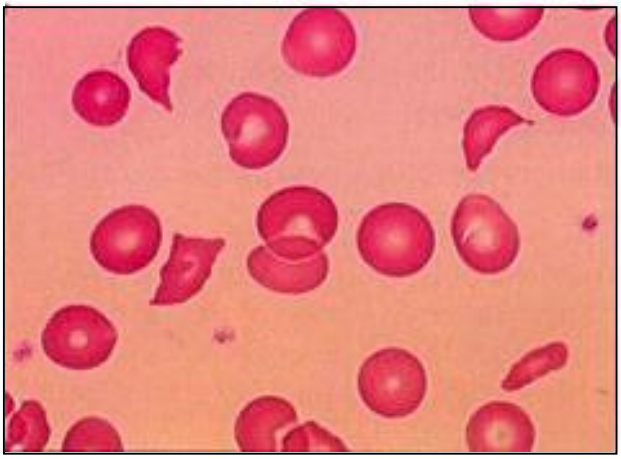
Hémogramme : globules blancs : 7 200/mm^3, neutrophiles 73 %, lymphocytes 22 %, monocytes 5 %, globules rouges : 2 090 000/mm^3, hémoglobine : 5,2 g/dl, hématocrite 16 %, VGM : 76 fl, plaquettes : 460 000/mm^3. L'examen des frottis de sang montre la présence de nombreuses anomalies morphologiques érythrocytaires : anisocytose, anisochromie, poïkilocytose, schizocytes nombreux (4 %).



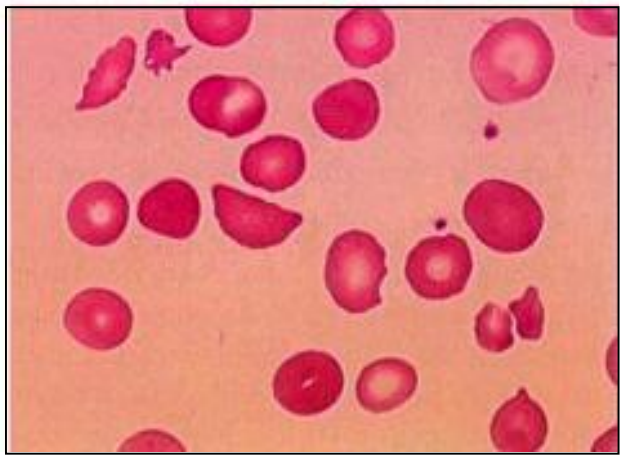
X 40 *7949*



X 40 *7951*



7952



7954

Examens biologiques :

Ionogramme sanguin : Sodium : 141, Potassium : 5,9, Chlore : 117, Bicarbonates : 6, Glycémie : 5,2, Urée : 33,8, Créatinine : 266, Calcium total : 1,65, Phosphore : 3,19, Phosphatases alcalines : 103, Protides : 49 U/1, Albumine : 22,8, Triglycérides : 16,9, Cholestérol : 8,5, ASAT : 49 U/1, ALAT : 11 U/1, CRP : 27, Diurèse : 80 ml/24 h, Protides urinaires : 2,6 g/24 h, Complément sérique: C3 : 105 C4: 75 CH50 : 120 %, Frottis goutte épaisse: négatif, sérologie plasmodium : négative, recherche de complexes immuns circulants : négative, hémostase : normale.

Ponction biopsie rénale : lésions de micro-angiopathies thrombotiques glomérulaires sévères, avec des lésions typiques et diffuses de tous les glomérules examinés

Evolution clinique défavorable avec nécessité de dialyses multiples.

Diagnostic proposé : code H780

Micro-angiopathie thrombotique.

Commentaires :

Présence dans le sang d'un nombre élevé de schizocytes.

Diagnostic de micro-angiopathie thrombotique atypique, diagnostic fait au bout de 4 semaines d'évolution sur les données de la ponction biopsie rénale.

LES SYNDROMES MONONUCLEOSIOUES

Les syndromes mononucléosiques sont définis par l'existence d'une lymphocytose constituée en partie de grands lymphocytes hyperbasophiles.

Ils surviennent chez des sujets jeunes et le plus souvent sont dus à des infections virales, en premier lieu le virus Eptein-Barr (EBV), puis le cytomégalovirus (CMV), plus rarement les autres virus du groupe herpès (HSV2, varicelle, zona, rubéole), mais aussi le VIH1, les adénovirus, les virus de l'hépatite A et B. Toxoplasma gondii, Treponema pallidum (dans la phase secondaire de la syphilis) ou Trypanosoma sont plus rarement responsables d'un syndrome mononucléosique.

Trois formes sont décrites : la forme pharyngée avec angine en faveur d'une infection à EBV, la forme ganglionnaire sans angine en faveur d'une infection toxoplasmique, et la forme typhoïdale avec signes digestifs en faveur d'une infection à CMV. De nombreuses formes sont asymptomatiques.

	EBV	**CMV**	**Toxoplasmose**
Transmission	Salive +++, Sexuelles, sang	Aériennes +++, Sang, sexuelles	Orale (viande mal cuite, légumes non lavés)
Incubation	30 jours	50 jours	
Fièvre	+	+	-
Angine	+	-	-
Adénopathies	+ (cervicales postérieures)	-	+
Hépatosplénomégalie	±	±	-
Evolution	Bénigne sauf chez immuno-déprimé	Bénigne sauf chez immuno-déprimé	Bénigne sauf chez immuno-déprimé

D'autres manifestations cliniques sont en rapport avec une infection à EBV :

- rashs cutanés essentiellement urticariens (fréquemment observés après administration d'Ampicilline) ;

- méningite lymphocytaire, syndrome de Guillain Barré, plus rarement encéphalomyélite ;

- péricardite bénigne, pneumopathie atypique, tableau pseudo-appendiculaire lié à l'existence d'adénopathies mésentériques.

Les manifestations liées à une infection à CMV sont

- la pneumopathie interstitielle très grave chez l'immunodéprimé ;

- l'hépatite cytolytique ;

- la méningite lymphocytaire.

L'hémogramme montre :

• une leucocytose élevée avec lymphocytose (lymphocytes très basophiles correspondant à des lymphocytes T CD8 + suppresseurs et cytotoxiques).

• parfois, une neutropénie, une anémie hémolytique auto-immune à anticorps froids de type anti-complément (anti-i) et/ou une thrombopénie périphérique auto-immune.

Les sérologies virales permettent d'identifier le virus responsable du syndrome mononucléosique :

- sérologie EBV : la présence d'anticorps anti-VCA de type IgM et l'absence d'anticorps de type anti-EBNA confirment l'infection récente à EBV ;

- sérologie CMV : la présence d'IgM confirme une infection récente. La sérologie doit être répétée 15 jours plus tard. La présence d'une CMVirémie d'une CMVurie, la recherche d'inclusions virales intraleucocytaires dans le lavage broncho-alvéolaire sont utiles dans les infections graves chez l'immunodéprimé en raison de l'urgence du traitement à initier ;

- sérologie toxoplasmique : mise en évidence d'IgM anti-toxoplasme ;

- sérologie HIV, Hépatite A et B en fonction du contexte.

Le traitement est fonction du contexte :

• chez l'immuno-compétent, le repos et une surveillance clinique simple sont justifiés. L'évolution est bénigne. Contre-indication aux Ampicillines et à l'Aspirine* (ce dernier peut-être responsable de syndrome de Reye chez l'enfant).

• chez l'immuno-déprimé ou la femme enceinte, l'évolution peut-être dramatique et nécessite une prise en charge spécifique en urgence (traitement antiviral ou antibiotique en fonction de l'étiologie).

OBSERVATION CD 08

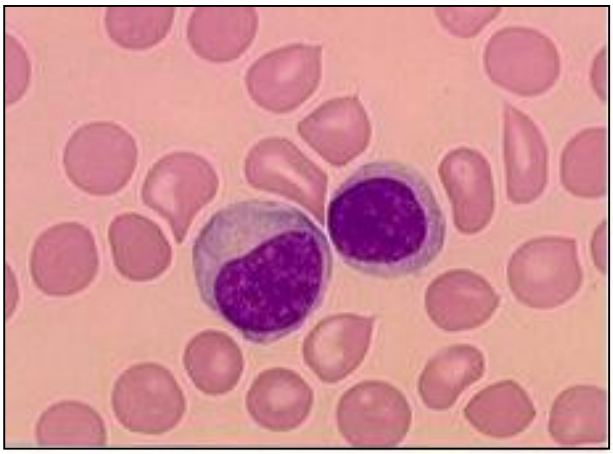
Renseignement cliniques :

Patient de 2 ans et 8 mois, arrivant aux urgences pour une altération de l'état général avec fièvre, anorexie, asthénie évoluant depuis 15 jours. L'enfant vient de recevoir un traitement initial par Josacine pour une bronchite, sans efficacité. Dix jours plus tard, il est revu par son médecin qui constate une polyadénopathie (inguinale, axillaire et hilaire) et une splénomégalie (jusqu'à l'ombilic).

Description cytologique :

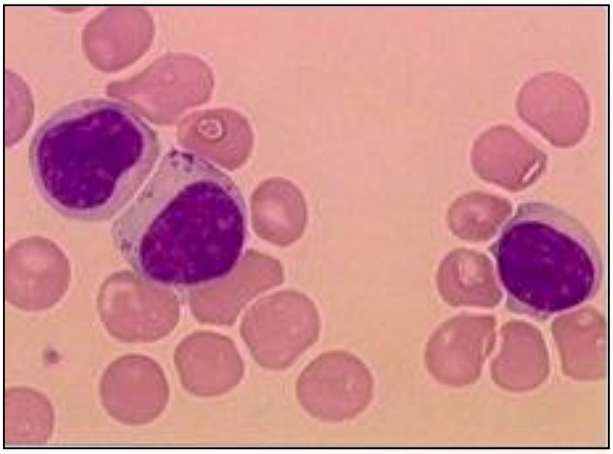
L'hémogramme : globules blancs : 48 000/mm^3 avec neutrophiles 15 %, lymphocytes 75 %, monocytes 2 % et 10 % de cellules hyperbasophiles, hémoglobine: 11 g/dl, pla-

quettes : 226 000/mm^3. Lors de ce premier hémogramme, l'examen du frottis de sang montre des images nombreuses d'apoptose en plus du polymorphisme lymphoïde qui comporte de nombreux immunoblastes

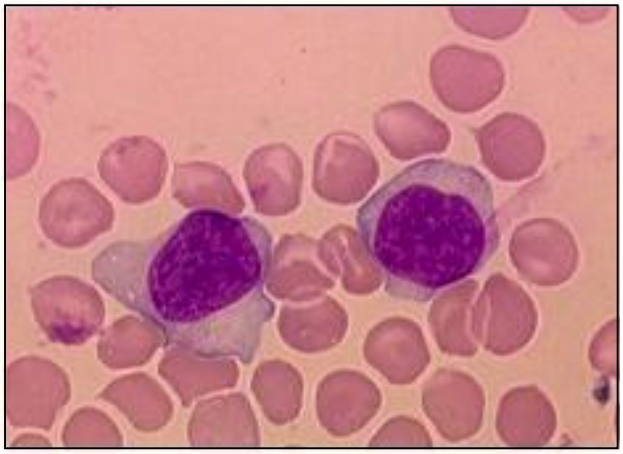


6293

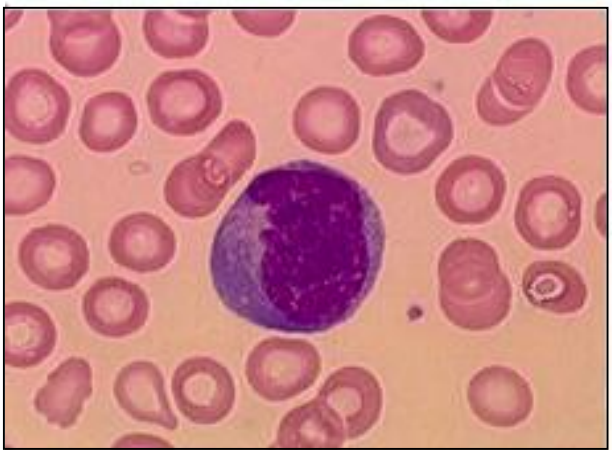
6292



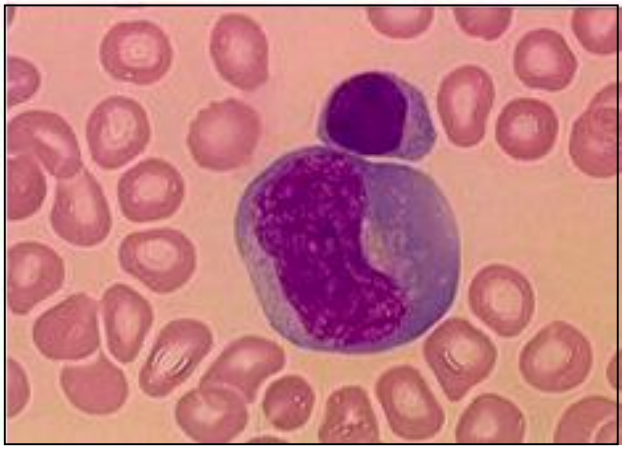
6294



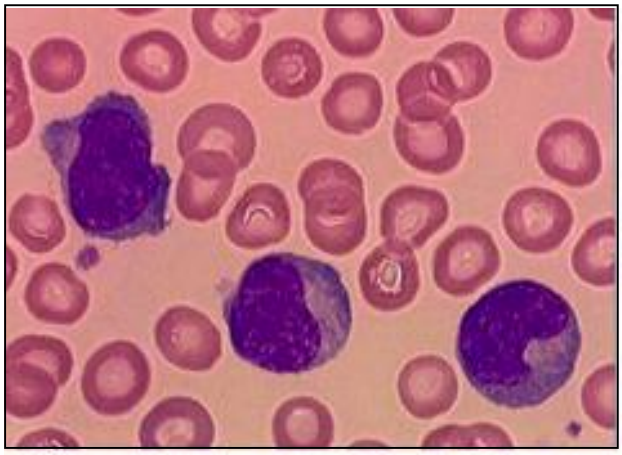
6295



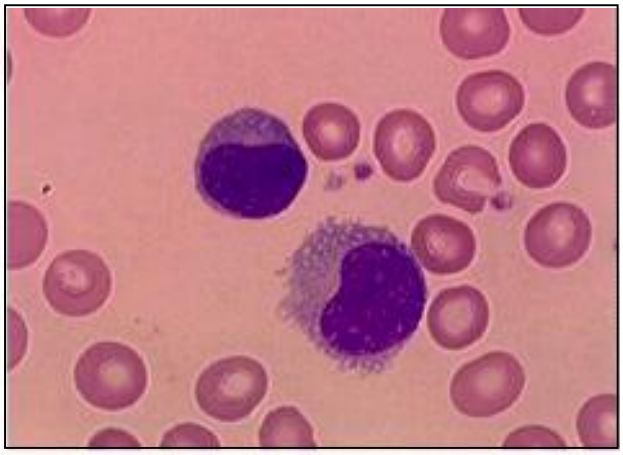
6296



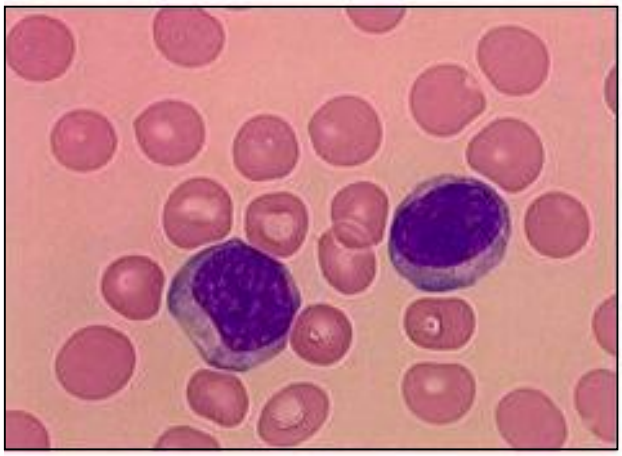
6297



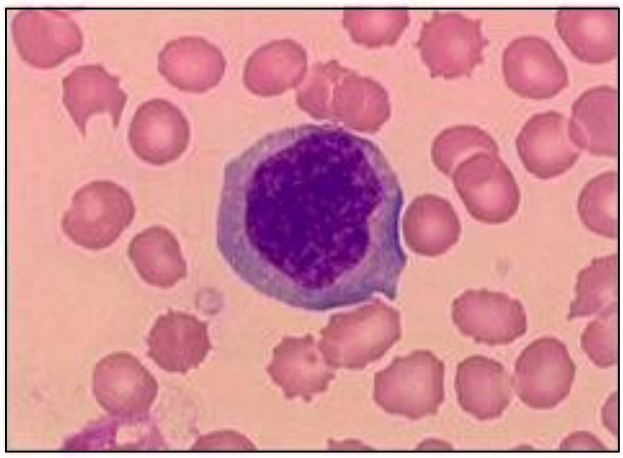
6303



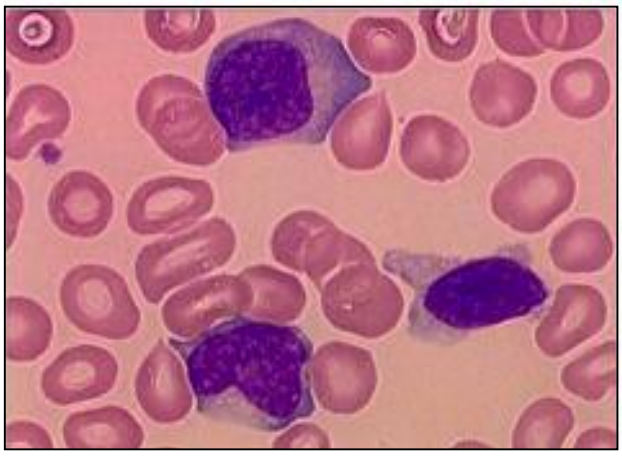
6305



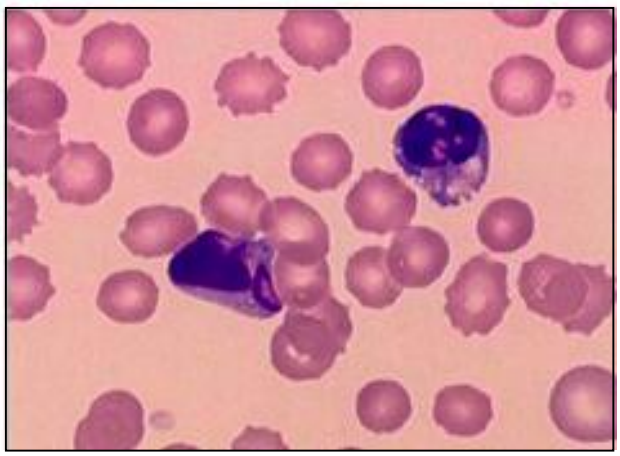
6300



6291



6298



6287

L'examen du sang effectué 3 jours plus tard, permet de constater une régression sensible des cellules hyperbasophiles et la disparition des images d'apoptose.

Examens biologiques :

LDH : 978 UI/L, sérologie toxoplasmose négative, sérologie EBV positive.

Diagnostic proposé : code ADICAP H662

Mononucléose infectieuse

Commentaires :

Mononucléose infectieuse exubérante sur le plan tumoral. Présence d'apoptose liée à une primo-infection EBV.

ANOMALIE DE MAY-HEGGLIN

L'anomalie de May-Hegglin est définie comme étant une thrombopénie constitutionnelle, héréditaire de transmission autosomale dominante.

Les patients atteints de cette pathologie présentent rarement des syndromes hémorragiques qui, lorsqu'ils se produisent, sont modérés et semblent liés à la thrombopénie.

L'hémogramme montre une thrombopénie modérée avec, à l'examen du frottis sanguin, mise en évidence de plaquettes géantes, associées à des anomalies des polynucléaires sous formes d'inclusions ou corps de Döhle.

L'étude en microscopie électronique de ces inclusions met en évidence des ribosomes associés à des microfilaments.

L'examen cytologique de la moelle osseuse ne montre pas de diminution du nombre de mégacaryocytes.

Aucune anomalie fonctionnelle n'est retrouvée, la durée de vie plaquettaire est normale.

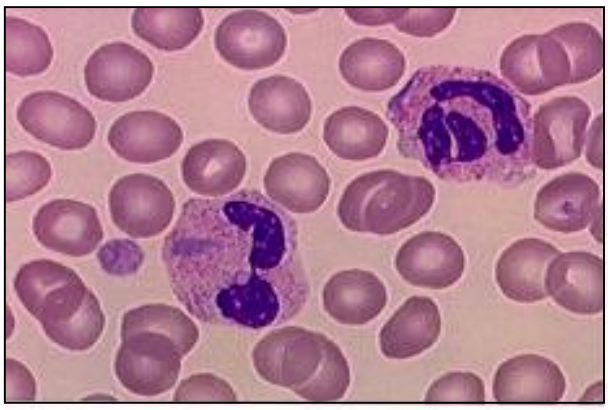
Une confusion avec le purpura thrombopénique idiopathique est fréquente.

OBSERVATION CD 09

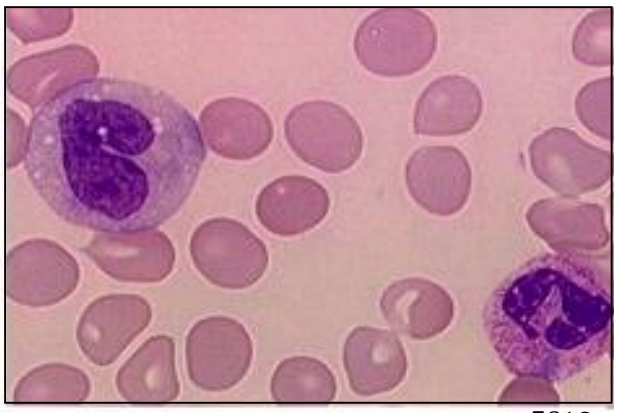
Renseignements cliniques : enfant de 8 ans, vue en consultation pour un épistaxis abondant faisant découvrir une thrombopénie à 72 000. Le premier diagnostic évoqué est celui de purpura thrombopénique idiopathique.

Antécédents : premier enfant d'une fratrie de deux. Grossesse sans problèmes. Accouchement à terme. Poids 2,970 kg, taille 49 cm, PC 34, APGAR 10/10. Enfant née en France de parents Portugais, ayant vécu au Portugal entre 5 et 8 ans, sans autres accidents hémorragiques que l'épistaxis révélateur.

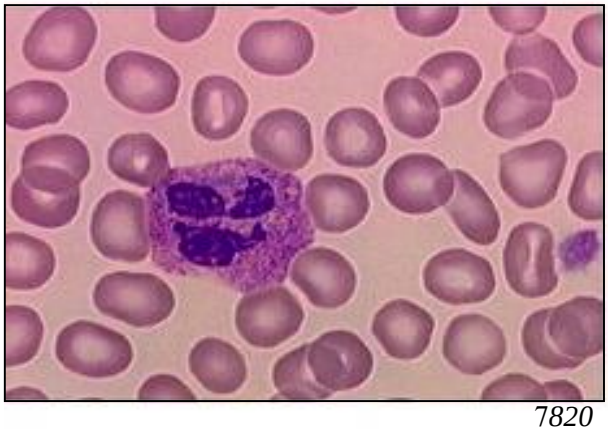
Description cytologique : l'hémogramme montre une hémoglobine à 14,2 g/dl, un VGM 78.5 fl, des plaquettes 35 000/mm^3, des globules blancs 7 700/mm^3, avec une formule leucocytaire normale. L'examen du frottis de sang permet de constater la présence de grosses plaquettes et d'inclusions intra-cytoplasmiques dans les polynucléaires du type corps de Döhle.



7815

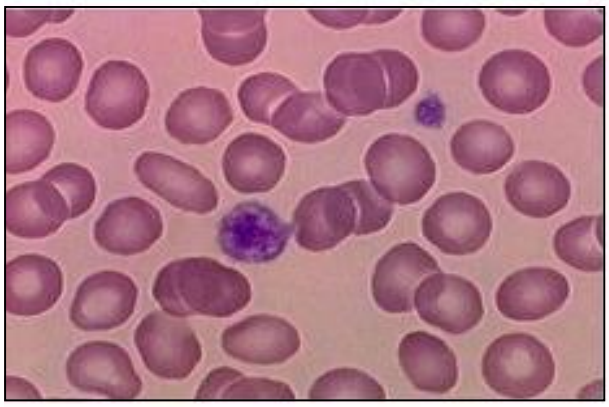


7816

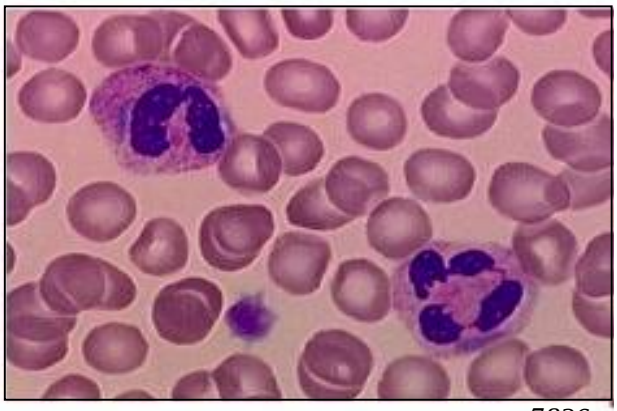


7820

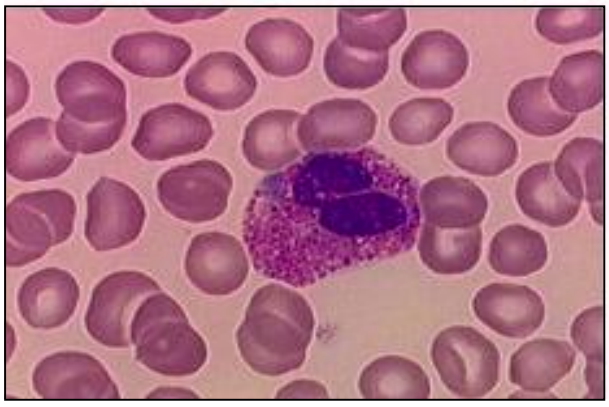
7823



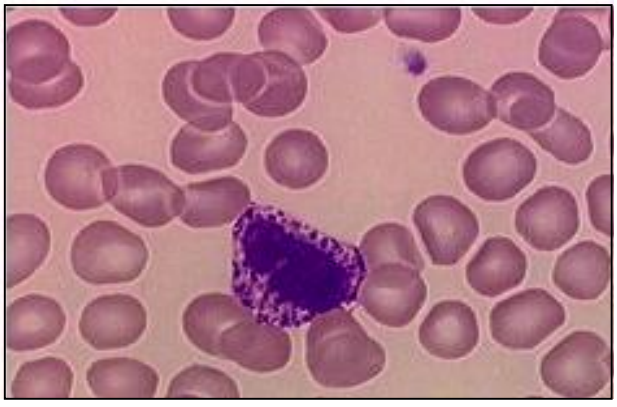
7824



7826



7817



7818

Examens complémentaires : antérieurement au diagnostic cytologique, un certain nombre d'investigations avaient été entreprises : taux normal des IgG associées aux plaquettes, test de Coombs négatif, anticorps anti-nucléaires et anti-DNA négatifs.

Diagnostic proposé : code ADICAP H 783

Anomalie de May-Hegglin

Commentaires : le diagnostic est évoqué devant la présence de macro-plaquettes dans le contexte d'une thrombopénie d'importance variable. A l'anomalie plaquettaire s'associe la présence caractéristique dans les polynucléaires neutrophiles de corps de Döhle sous forme de larges inclusions basophiles. A noter dans cette observation la présence de ces mêmes inclusions dans les éosinophiles et les basophiles. Ces inclusions peuvent être également vues dans les monocytes mais pas dans les lymphocytes. Du point de vue ultrastructural, elles se présentent sous formes de faisceaux de filaments de 7 à 10 nm, orientés parallèlement selon le grand axe de l'inclusion.

LYMPHOCYTOSE POLYCLONALE AVEC LYMPHOCYTES SANGUINS BINUCLEES

Une lymphocytose absolue est un évènement fréquemment observé après un traumatisme, une intervention chirurgicale ou toute autre condition de « stress » : elle est toujours transitoire et dure seulement quelques heures ou jours. Elle peut être aussi le témoin d'une infection virale (cytomégalovirus ou Epstein Barr virus). Quand elle est durable et détectée chez l'adulte, elle est alors le plus souvent en rapport avec un syndrome lymphoprolifératif chronique B mature. Il s'agit le plus souvent d'une leucémie lymphoïde chronique B, plus rarement d'une leucémie prolymphocytaire B, d'une phase leucémique d'un lymphome folliculaire, d'un lymphome splénique à lymphocytes villeux ou d'une leucémie à tricholeucocytes. Une lymphocytose absolue, durable et polyclonale a été observée dans les hyposplénismes, la maladie de Gaucher, la polyarthrite rhumatoïde, et la maladie de Hodgkin dans sa forme à prédominance lymphocytaire. Il s'agit d'une lymphocytose absolue et stable avec le temps, caractérisée par la présence de lymphocytes binucléés et associée à une augmentation polyclonale des immunoglobulines sériques IgM.

A notre connaissance, ce syndrome a été décrit chez 38 patients. Il est observé le plus souvent mais non exclusivement chez des femmes jeunes (40 ans) et fumeuses. Le tableau clinique est assez stéréotypé : une splénomégalie est présente dans la moitié des cas environ et elle est toujours modérée et isolée. Il n'existe jamais d'hépatomégalie ou d'adénopathie superficielle. L'hémogramme montre une lymphocytose absolue modérée le plus souvent entre 4 et 10 X 10^9/1. Il n'existe pas de thrombopénie et une anémie modérée (jamais inférieure à 10 g/1) est présente dans un cas sur trois. Tous les patients présentent une augmentation polyclonale des immunoglobulines sériques IgM, sans modification du taux des autres immunoglobulines. Cette modification des immunoglobulines sériques ne s'accompagne pas d'infection ou de déficit apparent de l'immunité. L'examen attentif des frottis sanguins est essentiel pour le diagnostic : la présence de lymphocytes binucléés affirme le diagnostic. Ces lymphocytes ne sont pas présents chez les individus sains ni habituelle-

ment chez les femmes fumeuses. Ils peuvent être observés après irradiation, mais aucun des patients décrits n'était exposé à ce risque. Cette lymphocytose reste stable avec le temps, et plusieurs patients ont maintenant un recul supérieur à 10 ans. Cette lymphocytose s'accompagne d'une expansion du pool des lymphocytes B, sans modification du nombre ou de la répartition des lymphocytes CD4 ou CD8. Les techniques de double marquage sur cytospins ont montré que les lymphocytes binucléés étaient polyclonaux, les uns exprimant la chaîne kappa, les autres la chaîne lambda.

L'étiologie reste inconnue bien que le rôle potentiel du tabac ait été évoqué. Lors des premières descriptions, chez 4 patientes fumeuses l'une d'entre elles a présenté une régression de sa lymphocytose et une normalisation des IgM sériques à l'arrêt du tabac. Cette association au tabac qui est indubitablement fréquente n'est pas absolue puisqu'une de nos patientes n'a jamais fumé et n'est pas dans un environnement de fumeurs. La découverte de lymphocytes binucléés dans la fratrie de 3 de nos patients pourrait par ailleurs suggérer une prédisposition génétique. Il est à noter à ce propos que l'expression du HLA-DR7 a été retrouvée 21 fois sur 24 patients testés. La fréquence du HLA-DR7 dans la population caucasienne est d'environ 22 % ; une des affections associée au HLA-DR7 est la maladie cœliaque mais aucun des patients ne présentait de signes cliniques évocateurs de cette affection. Une infection virale persistante peut expliquer une lymphocytose chronique. Le virus Epstein Barr est responsable de lymphocytose polyclonale chez les patients atteints de déficit immunitaire. Les tests sérologiques (Epstein Barr virus, Cytomégalovirus et virus HIV) ne suggèrent pas d'infection virale évolutive chez les 15 patients étudiés.

Dans tous les cas étudiés, la lymphocytose est polyclonale. Les études par Southern blot ou PCR ont montré dans tous les cas une population polyclonale de lymphocytes. Une population clonale a été détectée dans trois cas de la littérature : il est donc probable que si la majorité des patients présentent une population lymphoïde polyclonale en se basant sur les études immunologiques et génotypiques, l'émergence d'une population clonale est possible dans certains cas.

Il est difficile en l'état actuel de savoir si ce syndrome est un « état pré-leucémique » ou simplement une affection clonale ou polyclonale. Les observations limitées mais indiscutables d'affections clonales suggèrent la possibilité d'émergence d'un clone lymphoïde. L'existence d'une population clonale est un fait bien connu dans la littérature : il est observé en particulier dans plusieurs proliférations T comme la leucémie à grands lymphocytes granuleux. L'évolution clinique et biologique, stable avec des reculs de plusieurs années, doit impérativement dans ce contexte faire proscrire toute chimiothérapie. Une surveillance prolongée est nécessaire et des études répétées immunologiques et moléculaires sont indispensables pour mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome.

OBSERVATION CD 10

Renseignements cliniques :

Femme de 37 ans chez qui un hémogramme est effectué à l'occasion d'un épisode infectieux respiratoire. Il est noté de façon constante, de 1974 à 1976, date de la consultation, une hyperleucocytose oscillant entre 12 000 et 14 000 globules blancs, avec 50 à 60 % de polynucléaires et donc une hyperlymphocytose absolue stable ne descendant jamais au-dessous de 6 000 lymphocytes/mm^3, sans autres anomalies de l'hémogramme. La patiente

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

n'a aucune symptomatologie clinique et l'examen physique est normal, sans adénomégalie, ni hépato-splénomégalie. A noter l'existence d'un tabagisme net (1 à 1/2 paquet par jour).

Description biologique :

Sang : les lymphocytes sont d'assez grande taille avec des éléments nettement prolymphocytaires (nucléole net). Une particularité est due à la présence d'un nombre notable de lymphocytes binucléés. Chez certains d'entre eux, la séparation des deux lobes nucléaires est complète, chez d'autres les deux lobes sont réunis par un pont chromatinien, en général très fin, parfois épais, donnant aux cellules lymphocytaires une faux aspect monocytaire. Un ou deux nucléoles sont assez souvent bien visibles.

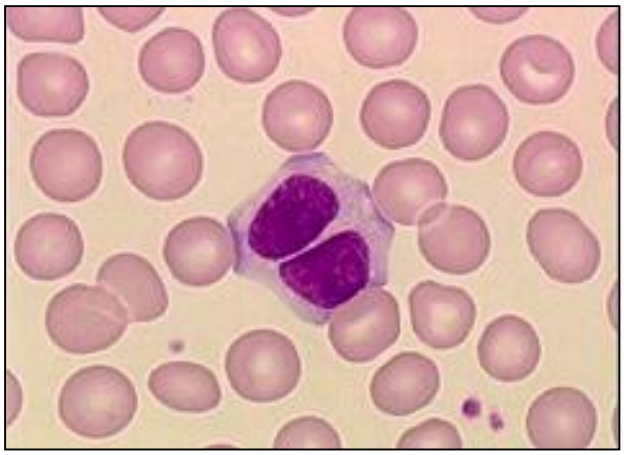
Myélogramme : Dans l'ignorance du diagnostic exact, un myélogramme avait été fait, ne révélant aucune anomalie notable, et en tout cas pas d'infiltration lymphoïde évidente.

Immunophénotype : présence d'un excès de cellules B polyclonales (70 % de cellules B) sans restriction isotypique portant l'une ou l'autre des chines légère lambda et kappa.

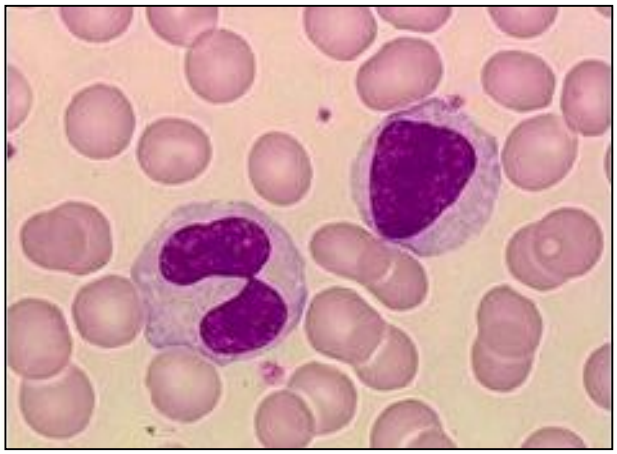
Sans aucune intervention thérapeutique cette hyperleucocytose reste totalement stable au cours des années (1974-1998). En 19941a recherche d'un clonalité des IgH est reprise par les techniques de biologie moléculaire (réarrangement des gènes par PCR), confirmant l'absence de population clonale.

L'électrophorèse des protides ne montre pas de pic étroit mais une discrète hyper IgM polyclonale.

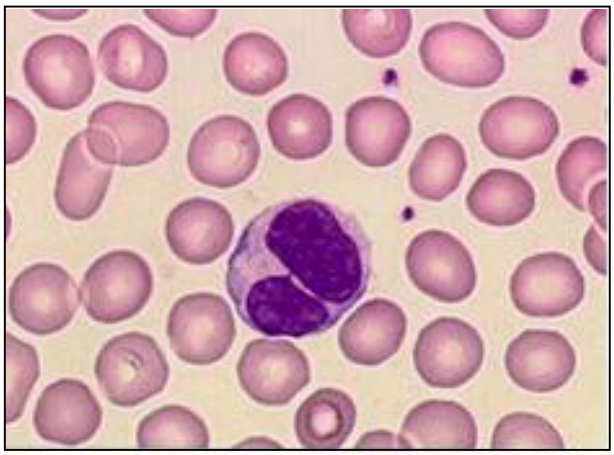
Cytogénétique : le caryotype du sang périphérique jugé normal initialement (culture sous PHA et sous pokeweed) est repris en 1994 et l'analyse de 100 mitoses permet d'établir le caryotype suivant (culture de 72 et 96 heures) : 46,XX [91] / 40-46,XX,+i(3q) [2]



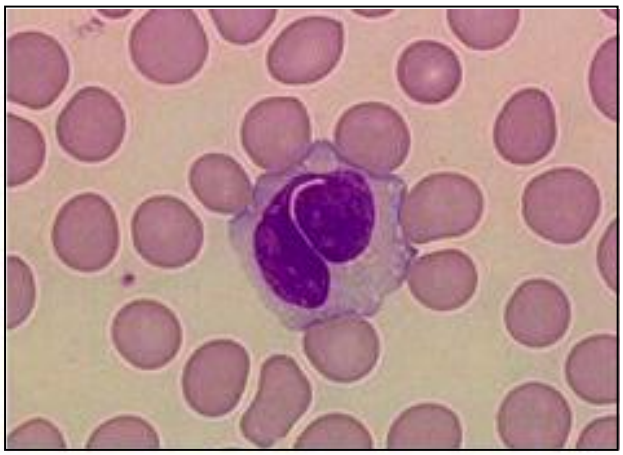
11995



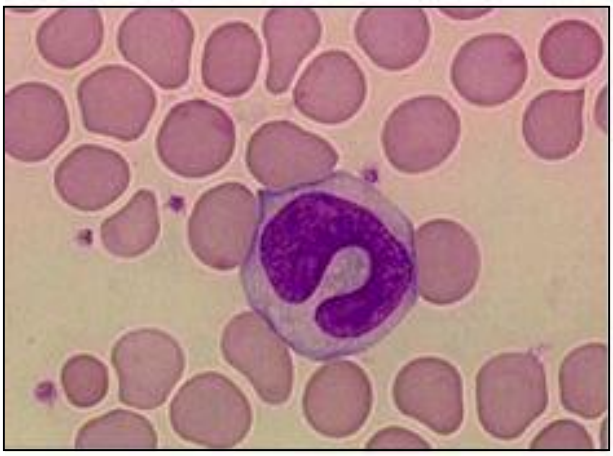
11994



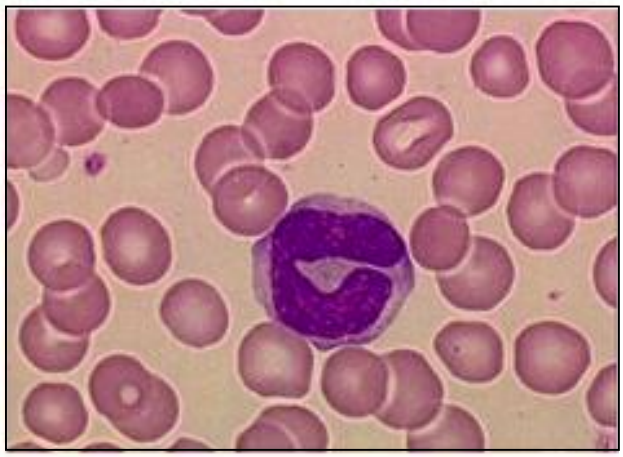
11864



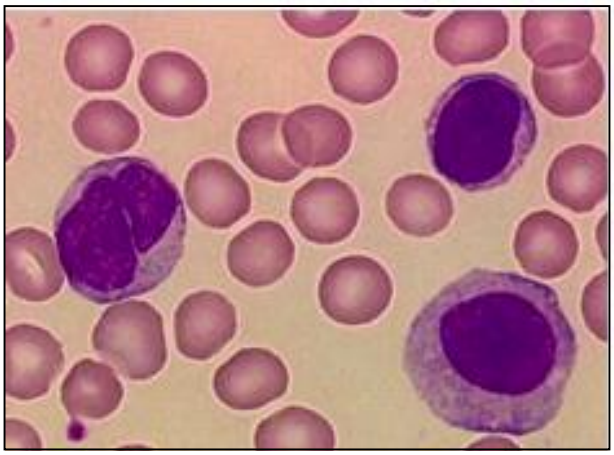
11993



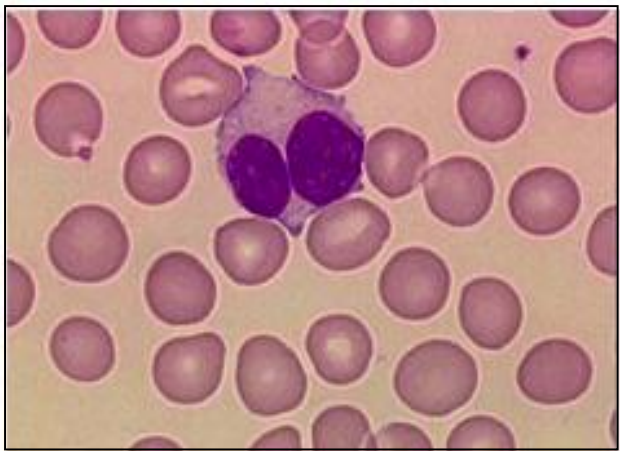
11992



11863



11862



11861

Diagnostic proposé : code ADICAP H660

Lymphocytose polyclonale avec lymphocytes binucléés

LEUCÉMIES AIGUËS

GÉNÉRALITÉS

La classification des leucémies aiguës (LA), initialement basée sur les descriptifs cytologiques, reste encore en bonne partie dépendante de l'analyse morphologique traditionnelle des frottis colorés au May-Grunwald-Giemsa (MGG), et sur la pratique de quelques réactions cytochimiques. C'est ce premier niveau d'analyse qui reste le fondement du diagnostic d'orientation, lors de la première étape diagnostique chez un patient encore inconnu.

Une contribution d'examens complémentaires est ensuite nécessaire pour rendre ces diagnostics plus précis. Les précisions apportées par l'immunophénotypage, la cytogénétique et l'analyse moléculaire sont nécessaires pour établir des classes pronostiques pour fixer précisément les indications thérapeutiques et pour suivre les effets des traitements.

L'analyse microscopique des frottis reste donc la base initiale du diagnostic et mérite, à ce titre, d'être bien connue. Parmi les avantages figurent sa simplicité, sa rapidité de mise en oeuvre et l'universalité de son emploi dans tout laboratoire, même non spécialisé. Il faut toutefois avoir présent à l'esprit que les performances à attendre de la cytologie dans ce domaine seront extrêmement variables selon le type de situation et, notamment, selon le type cellulaire de la LA.

En pratique, le diagnostic d'une LA, tel qu'il se présente dans un laboratoire ayant à porter le diagnostic initial d'orientation, est de difficulté variable, selon le contexte clinique, le chiffre de la leucocytose, le degré de l'anémie et de la thrombopénie, et enfin le type cellulaire de la LA. La première étape vise en effet à identifier la LA, et à ne pas la confondre avec d'autres types de situations, non pas tant d'autres hémopathies malignes comme les syndromes lymphoprolifératifs et les phases leucémiques des lymphomes, qu'avec des hémopathies bénigmes infectieuses ou réactionnelles. Sur l'hémogramme initial le diagnostic de LA est évoquée la présence de cellules blastiques circulantes. Ces blastes peuvent être présents en nombre très variables, tant en pourcentage qu'en valeur absolue, s'intégrant donc dans des tableaux hématologiques très divers et plus ou moins évocateurs. Si une anémie et une thrombopénie sont le plus souvent déjà présents au moment du diagnostic, il est des exceptions trompeuses. Une fois le diagnostic de LA évoqué sur l'hémogramme, seule la pratique d'un myélogramme en milieu spécialisé permettra d'en préciser la sous-classe cytologique.

LES LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES (LAL)

Les LAL sont caractérisées par la présence dans le sang et dans la moelle de lymphoblastes, cellules immunophénotypiquement immatures des lignées lymphoïdes B ou T. Ces cellules sont assez mal caractérisées morphologiquement, et ne le sont en fait que par des critères négatifs que sont l'absence d'éléments de maturation myéloïde : absence de granulations azurophiles, absence de corps d'Auer, négativité de la réaction des myélopéroxydases (MPO). Les lymphoblastes eux-mêmes sont de morphologie extrêmement variable ; ils ont pu cependant être regroupés en trois grandes catégories, qualifiées de LAL L1, L2 et L3.

Les analyses morphologiques (MGG) et cytochimiques (négativité des MPO) si elles gardent une forte validité, devront être complétées par l'immunophénotypage, la cytogénétique et l'analyse moléculaire, du fait de l'impact pronostic des sous-classes.

L'immunophénotypage des LAL

Pour simplifier les constatations immunophénotypiques dans les LAL, un système de classification résumé a été proposé.

Les LAL de la lignée B sont définies par l'expression d'au moins deux des marqueurs précoces suivants : CD19, CD79a, ou CD22, ces deux derniers étant des marqueurs cytoplasmiques. Quatre catégories de LAL de la lignée B sont ainsi définis (indépendamment du sous-type cytologique), de BI à BIV selon le degré de différenciation des blastes.

Les LAL de la lignée T sont définies par l'expression du marqueur CD3. Quatre sous-groupes de LAL de la lignée T sont individualisés, de pro-T (ou TI), à T mature (ou TIV), également définis par le degré de différenciation des blastes.

Les analyses cytogénétiques et moléculaires des LAL

Elles détectent communément des anomalies clonales fortement corrélées avec les sous-types immunologiques et avec le pronostic. Quatre anomalies cytogénétiques sont fréquentes : t(1;19), t(1;22), anomalies du llq23 et du 12p.

1/ LAL L1 :

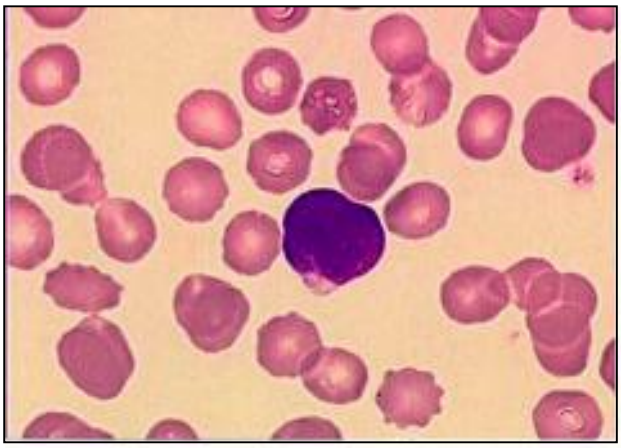
Les LAL Ll prédominent au cours de la première enfance avec un pic de fréquence autour de 6 ans (75 % des cas avant 15 ans), mais ce type cellulaire s'observe également chez l'adulte, avec une fréquence égale (25 %) quelles que soient les classes d'âge. Morphologiquement, ces LAL L1 sont définies par la présence de blastes de petite taille, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé (faible étendue du cytoplasme). C'est l'aspect le plus classique et le moins ambigüe des LAL. L'analyse des frottis dans les zones bien étalées permet aisément de distinguer ces petits blastes des cellules lymphoïdes mûres. Il faut néanmoins savoir que, du fait de leur petite taille, certains de ces blastes peuvent être abusivement classés en lymphocytes par les automates à formule sanguine ; ceci n'a, à vrai dire, en général pas d'importance pratique, sauf dans d'hypothétiques et bien improbables cas sans hyperleucocytose et sans cytopénie érythrocytaire ou plaquettaire.

OBSERVATION CD 11

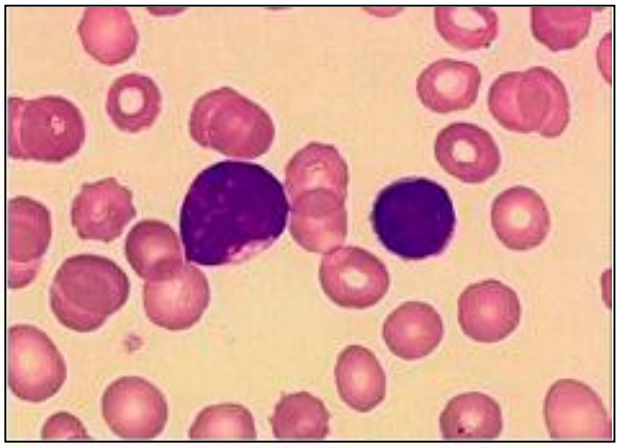
Renseignements cliniques : enfant de 3 ans sans antécédent, examinée pour une grande pâleur. L'examen révèle une discrète hépatomégalie.

Description biologique :

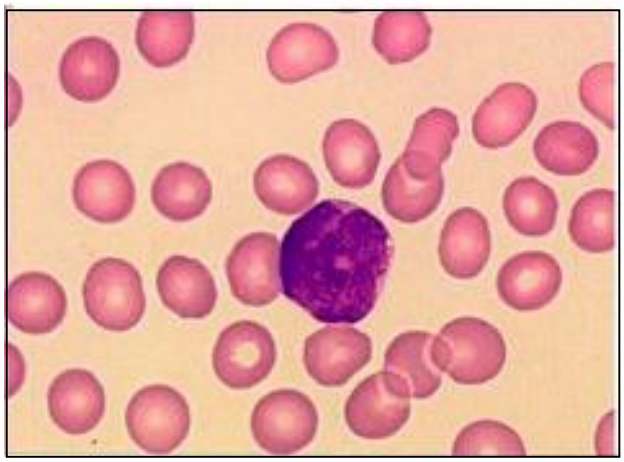
Hémogramme : hémoglobine 5,5 g/dl, plaquettes 47 000/mm^3, Globules blancs 15 000, neutrophiles 2 %



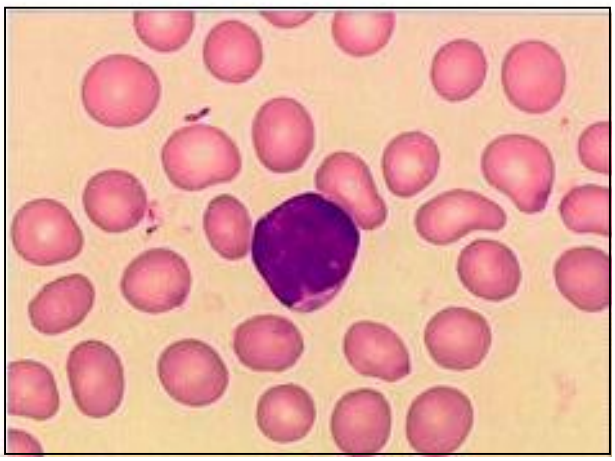
14313



14314



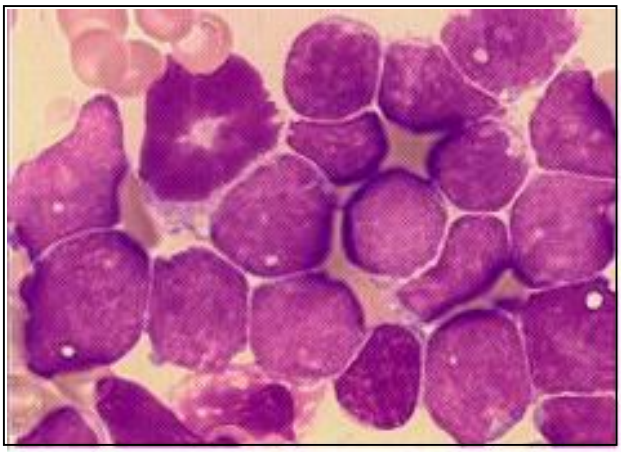
14315



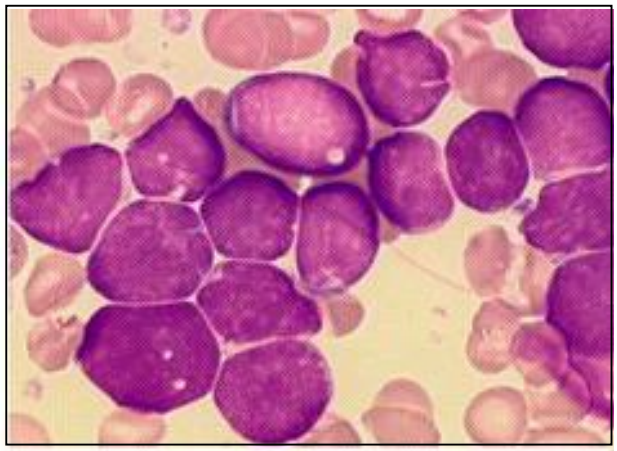
14316

Myélogramme : infiltration massive par des blastes de taille petite et moyenne. Absence de granulation.

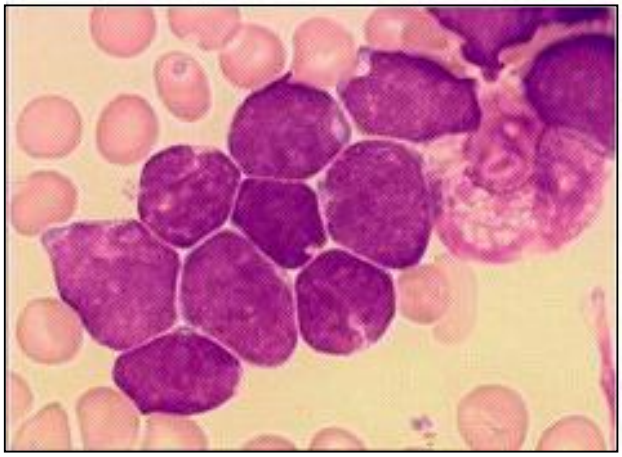
Cytochimie : Peroxydases négatives.



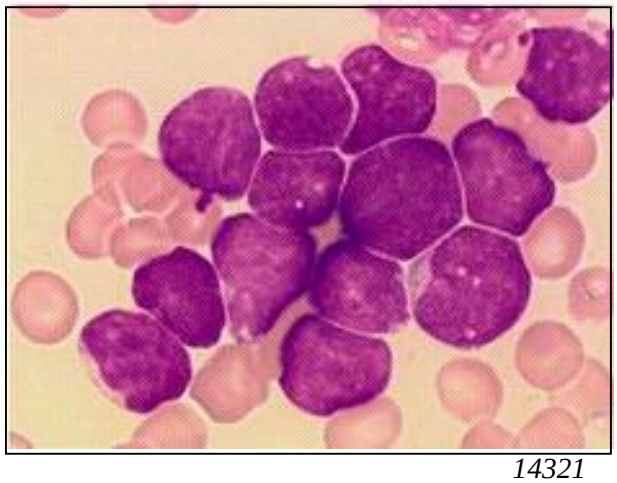
14318



14319



14320



14321

Immunophénotype :

DR+ CD34+ CD 10+ CD 19+ CD22+ cIgM+ CD 13+

Imagerie radiologique : médiastin normal

Diagnostic proposé : code ADICAP H002 HO 13

LAL de la lignée B de morphologie L1 et d'Immunophénotype BIII+ My

2/ LAL L2

Les LAL L2 existent chez les enfants et chez les adultes, mais elles prédominent en pourcentage (75 %) chez ces derniers. L'intérêt de leur individualisation morphologique par rapport aux LAL L1 tient au fait que les difficultés diagnostiques sont plus grandes dans cette catégorie, du fait de leur expression morphologique en même temps plus variable et moins spécifique. Les blastes des LAL L2, quoique très variés chez un même patient, ont tendance à être plus grands, à avoir des noyaux plus irréguliers, et surtout à avoir un rapport nucléo-cytoplasmique plus bas (cytoplasme plus étendu). De ce fait, d'indéniables difficultés diagnostiques existent lors de la première analyse des frottis de sang avec d'autres hémopathies malignes, notamment les LA monocytaires, les LA myéloïdes peu

différenciées (LAM M1), et surtout les phases leucémiques de certains lymphomes. La négativité de la MPO est à ce niveau d'une grande utilité diagnostique.

Dans tous les cas de LAL L1 et LAL L2, la démonstration immunophénotypique du caractère B ou T des cellules représente l'élément actuellement exigé pour aboutir à un diagnostic de certitude. Aucune corrélation n'existe entre la morphologie des LAL au MGG et la classe immunologique.

OBSERVATION CD 12

Renseignements cliniques :

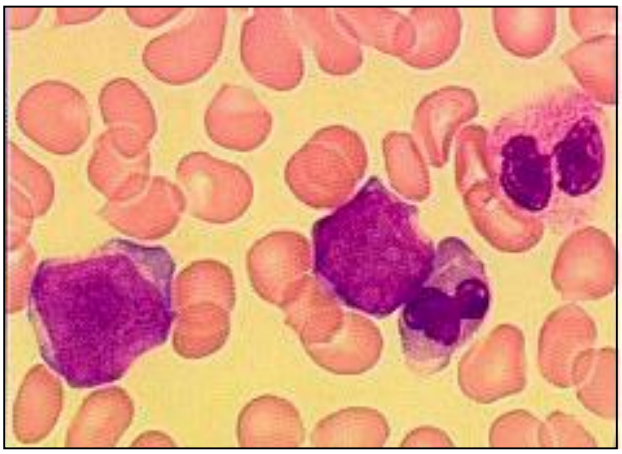
Patient de 70 ans se plaignant depuis quelques semaines d'une asthénie croissante ayant fait découvrir une anémie avec hyperleucocytose. L'examen clinique permet de percevoir un pôle de rate et des micropolyadénopathies superficielles.

Description biologique :

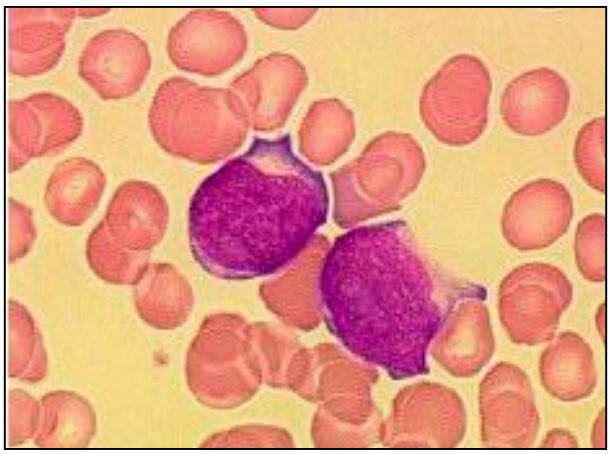
Hémogramme : hémoglobine 7,3 g/dl, plaquettes 9 000 /mm^3, globules blancs 17 000 /mm^3, polynucléaires neutrophiles 3 %, lymphocytes 23 %, blastes 74 %.

Myélogramme : infiltration massive par des blastes.

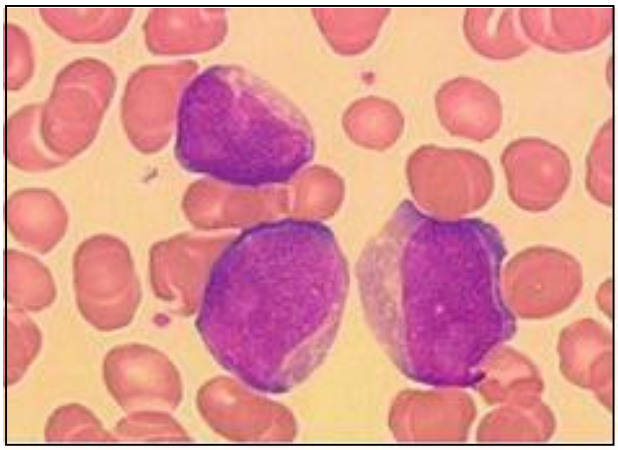
Les blastes du sang et de la moelle ont une morphologie identique, avec une grande taille, un rapport nucléo-cytoplasmique variable mais en général bas, une chromatine finement dessinée avec fréquemment un volumineux nucléole bien visible. Aucune granulation n'est présente et la réaction des myéloperoxydases est totalement négative.



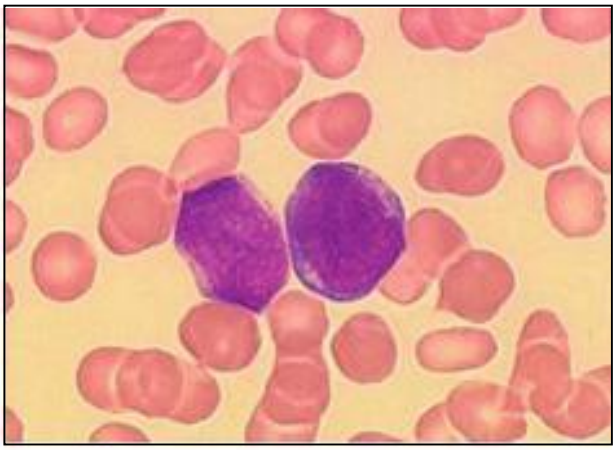
14289



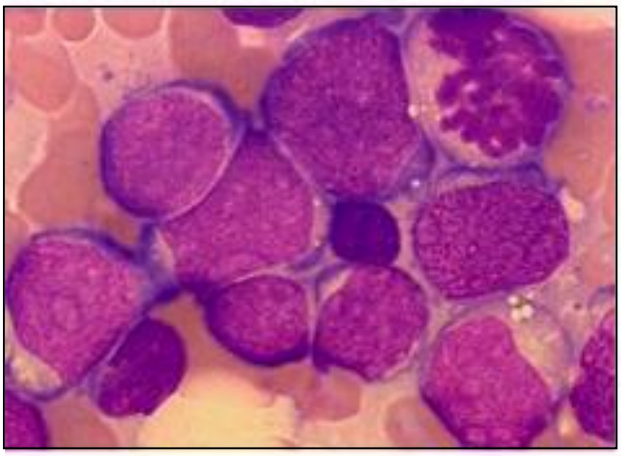
14290



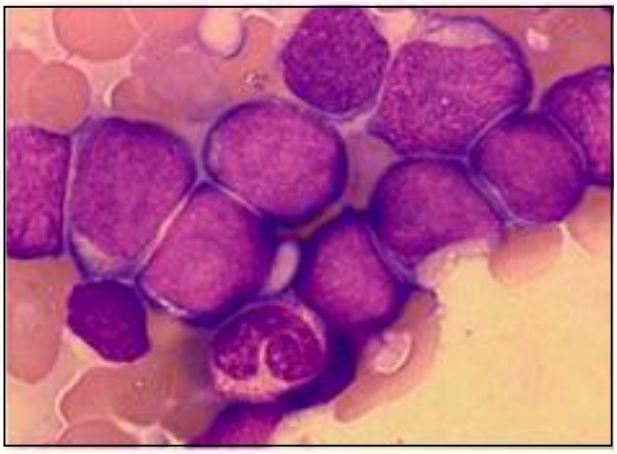
14291



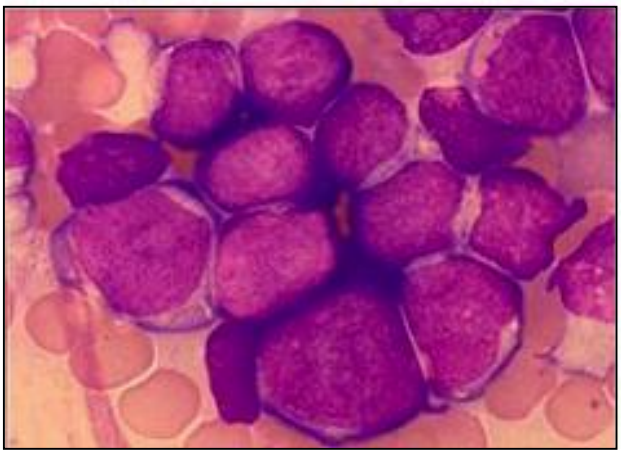
14292



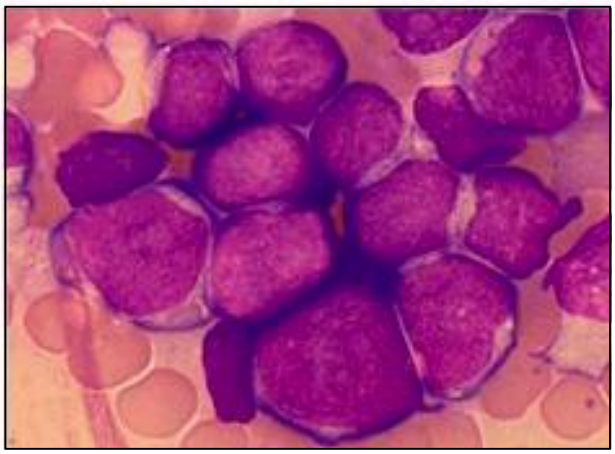
14300



14296

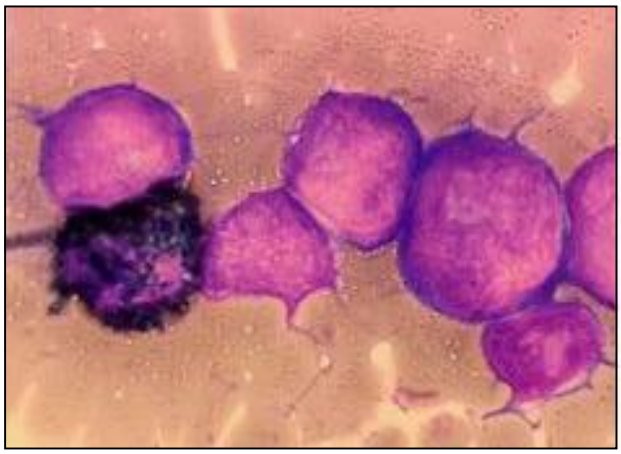


14297

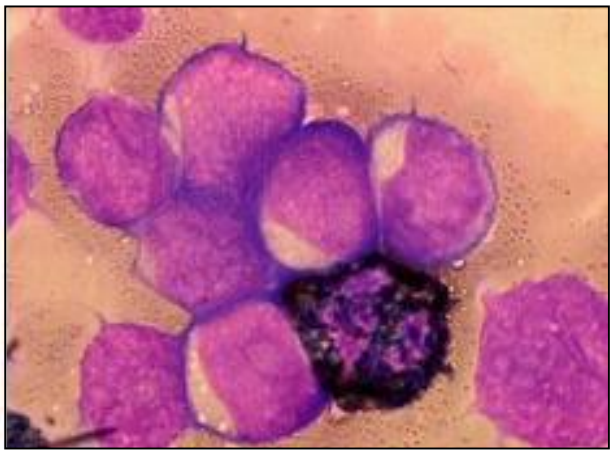


14298

Cytochimie : Peroxydases négatives



MPO *14293*



MPO *14869*

Immunophénotype : DR+ CD34+ CD19+ CD20+ CD22+

Cytogénétique :

47,XY,t(9;22)(q34;q11),+der(22 ?) [31] / 48,XY,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22 ?) [1]

Biologie moléculaire : BCR-ABL du type e1a2 (p190)

Diagnostic proposé : ADICAP H003 H029 t(9;22)

Leucémie aiguë Lymphoblastique de type L2, avec Ph1 (p190)

CAHIER DE Formation BIOFORMA version numérique

Commentaires :

Aspect de leucémie aiguë lymphoblastique sans spécificité cytologique. La constatation importante est la totale négativité des myéloperoxydases. L'Immunophénotype permet seul d'affirmer le caractère lymphoblastique et l'appartenance à la lignée B. Les examens cytogénétiques et moléculaires apportent une précision importante en mettant en évidence une t(9;22). Cette variété de LAL a une incidence de 30 % chez l'adulte, avec un pronostic particulièrement défavorable.

3/ LAL L3

Une troisième catégorie a été isolée du fait de sa grande individualité morphologique. Il s'agit de LAL à cellules équivalentes aux cellules du lymphome de Burkitt, sous une présentation leucémique d'emblée nommée LAL L3 ou « de type Burkitt ». Cet évènement est rare (environ 2 % des LAL), se rencontre chez l'enfant comme chez l'adulte, et se rapproche plus des phases leucémiques des lymphomes (phénotype lymphoïde B mature) que des LAL proprement dites (phénotype lymphoïde immature). Les cellules de type L3 sont des blastes de taille moyenne, à noyau de morphologie variable mais plutôt régulière sur frottis, et surtout à cytoplasme intensément basophile et souvent vacuolaire.

OBSERVATION CD 13

Renseignement clinique :

Jeune fille de 18 ans se présentant avec des adénopathies douloureuses superficielles, amenant à découvrir des adénopathies péritonéales et mésentériques.

Description biologique :

Hémogramme : Hémoglobine 12 g/dl, Plaquettes 70 000/mm^3, Globules Blancs 22 000/ mm^3, blastes 45 %

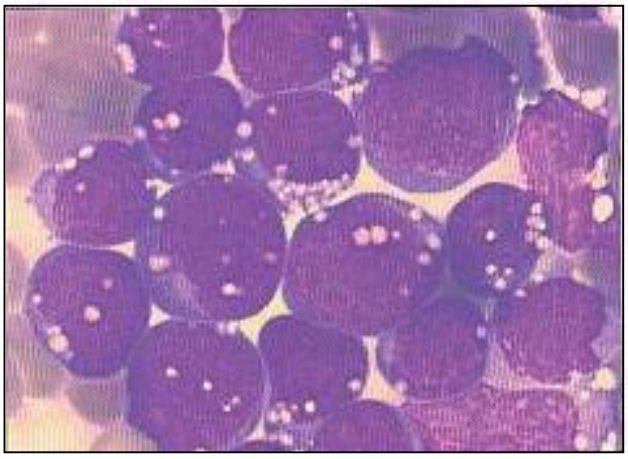
Myélogramme : infiltration massive par plus de 90 % de blastes.

Les blastes du sang et de la moelle ont une morphologie sensiblement identique : cellules de taille moyenne, à noyau relativement régulier, à chromatine assez sombre. Les cytoplasmes sont étendus, bien visibles et très fortement basophiles avec de nombreuses vacuoles arrondies « à l'emporte-pièce ».

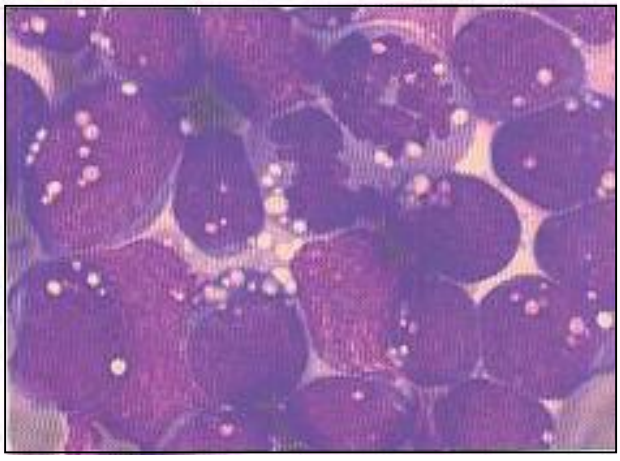
14885

14884

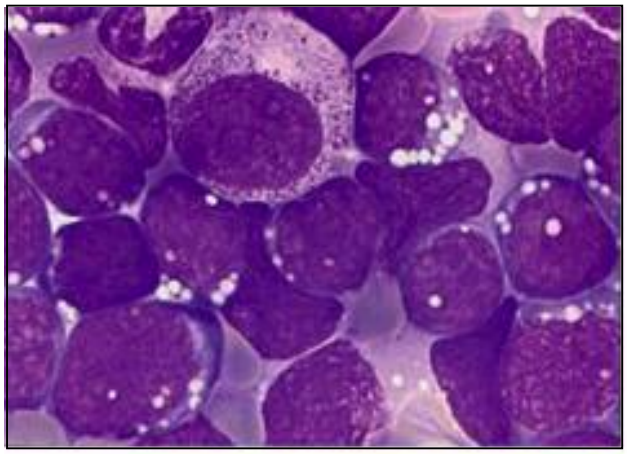
CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique



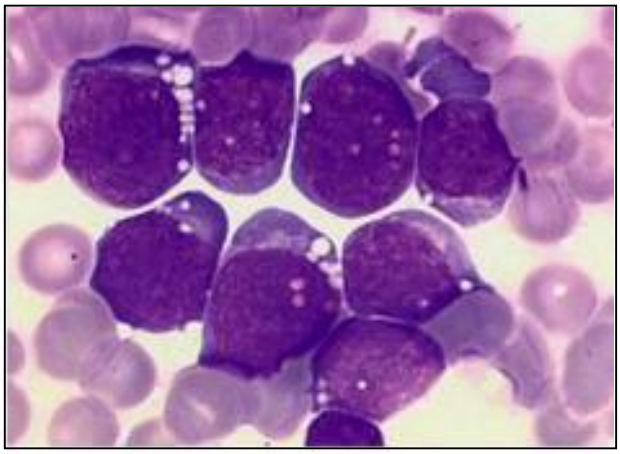
14890



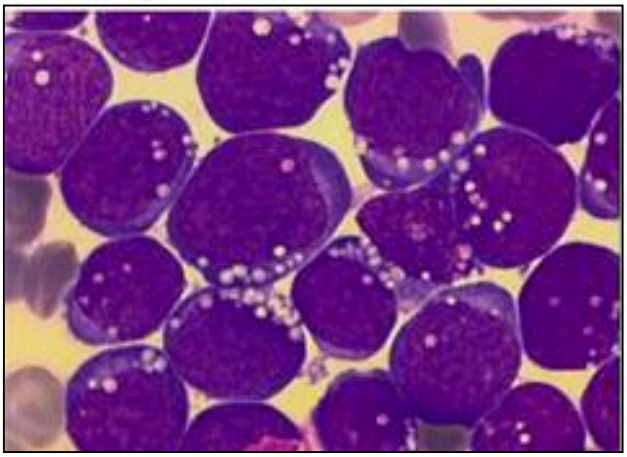
14891



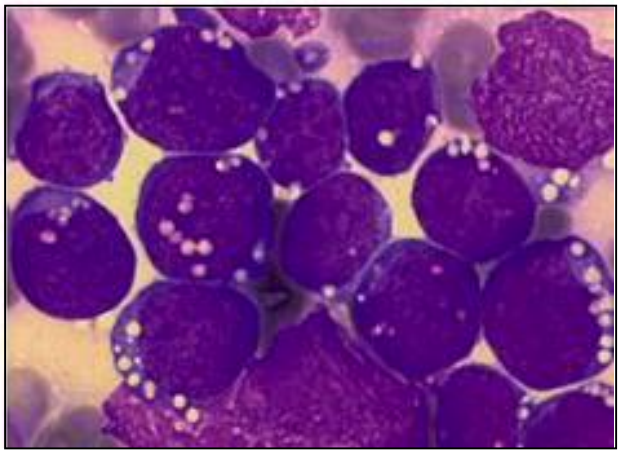
14828



14827



14893



14892

Immunophénotype : DR+ CD 9+ CD10+ CD20+ CD22+ sIg+ mu lambda cIg+ mu

Cytogénétique : 46,XY [5] /46,XY,der(1),del(4q),del(8q),der(14),del(17p) [13] / 46,XY,der(1),del(4q),del(8q),del(12p),der(14),del(17p) [9]

LES LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOBLASTIQUES (LAM)

Du fait de la moindre pertinence des constatations immunophénotypiques dans les LAM, et de la plus grande spécificité des particularités morphologiques, l'analyse cytologique demeure l'élément primordial de la classification dans ce type d'affection. Les analyses cytogénétiques et moléculaires, fortement corrélées à la présentation morphologique viennent conforter et préciser les limites des sous-classes cytologiques. L'importance de l'orientation diagnostique rapide souligne l'intérêt d'une analyse morphologique précise de ces hémopathies aiguës, dès le premier d'examen d'orientation, effectué sur l'hémogramme révélateur. L'examen du sang, bien qu'essentiel pour cette première étape, ne permet pas d'arriver avec une précision suffisante au diagnostic final, l'examen de la moelle osseuse, lui, le permet. Le myélogramme coloré au MGG est donc d'in-

dication formelle dans les LA quel qu'en soit le type suspecté sur l'examen de sang. Pour éviter la répétition inutile de cet examen, la ponction de moelle doit être effectuée dans un centre spécialisé apte à pratiquer l'ensemble des examens nécessaires tels que le recueil de cellules pour étude de l'immunophénotype, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire.

LAM peu différenciée, LAM Ml

Les LAM M1 sont caractérisées par un fort pourcentage médullaire de blastes (> 90 %). Les blastes eux-mêmes sont d'aspect variable, soit non granuleux, soit avec des grains azur et/ou des corps d'Auer, mais toujours avec une positivité (en pourcentage variable) des myéloperoxydases (MPO).

Le diagnostic différentiel dans le sang périphérique, avant la réaction des MPO, se pose avec les LAL, notamment LAL L2.

Les marqueurs immunologiques confirment le diagnostic en montrant l'expression d'au moins deux des marqueurs myéloïdes suivants : anti-MPO, CD13, CD33, CDw65 et ou CD117.

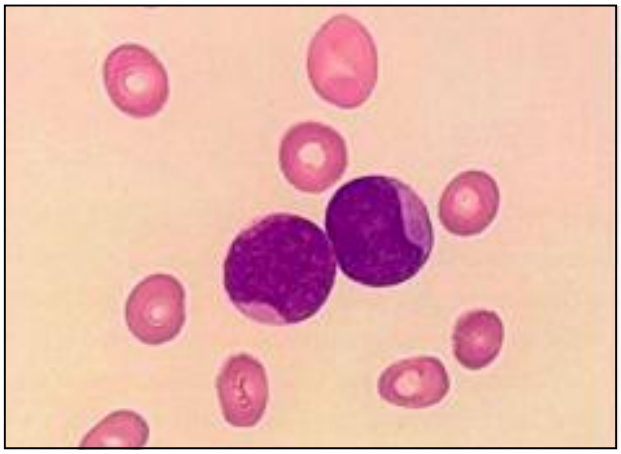
L'étude cytogénétique et moléculaire des LAM M1 ne montre pas de forte association avec des anomalies chromosomiques.

OBSERVATION CD 14

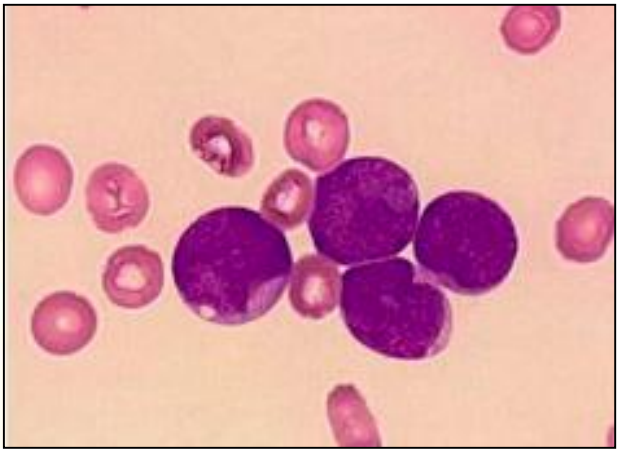
Renseignements cliniques :

Patiente de 19 ans présentant depuis quelques semaines une asthénie croissante et des angines à répétition. Elle est hospitalisée après la découverte sur une numération d'une hyperleucocytose à 56 700 dont 89 % de blastes et d'une anémie à 4,5 g/dl.

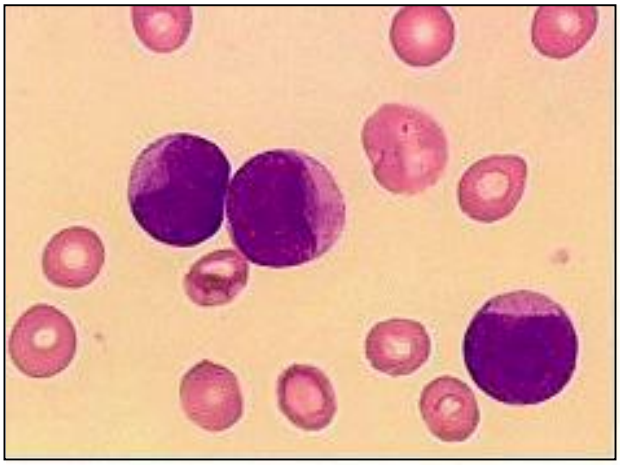
A l'entrée, elle présente une asthénie, des céphalées et des bourdonnements d'oreilles mais il n'y a pas de syndrome tumoral.



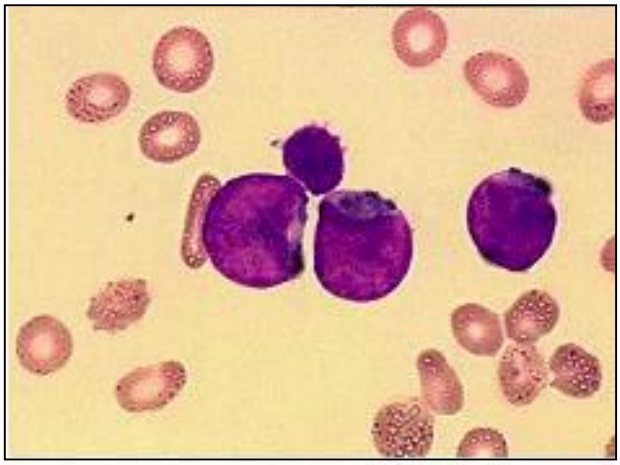
12463



12464



12465

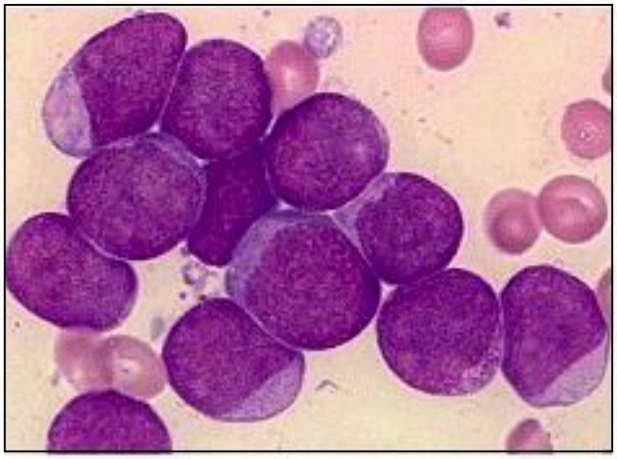


MPO *12469*

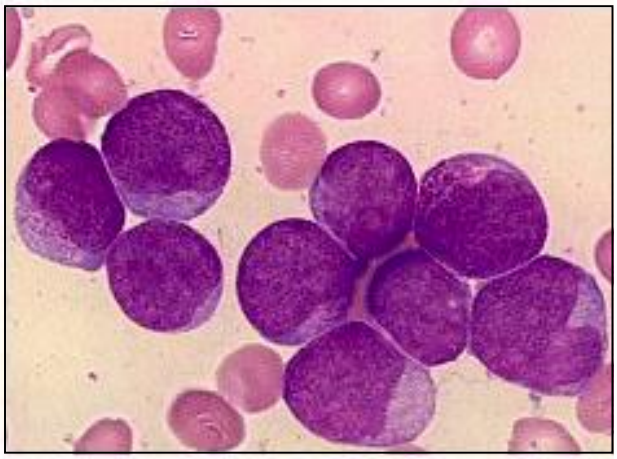
Description biologique :

Hémogramme : GB : 75 500/mm^3 dont 95 % de blastes, Hb : 4.4 g/dl, Plaquettes : 42 000/mm^3, VGM : 98.7 fl.

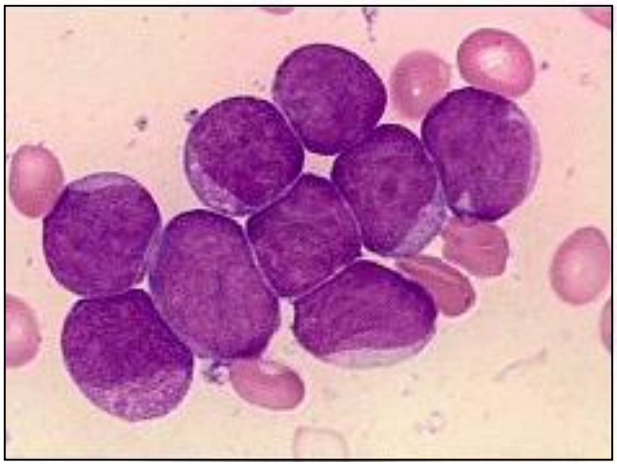
Myélogramme : moelle riche envahie par 100 % de blastes myéloïdes. Aspect cytologique de LAM1.



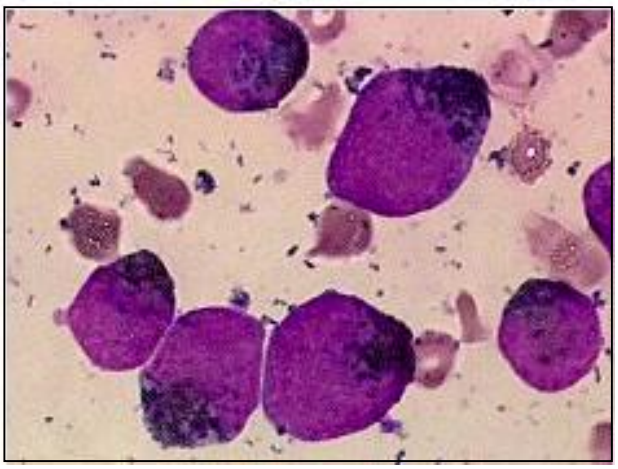
12475



12479



12478



MPO *12482*

Cytochimie : péroxydases positives.

Immunophénotype : prolifération myéloïde CD33+ et MPO+.

Caryotype : 46,XX[21].

Diagnostic proposé : code ADICAP Hl 10.

LAM M1 (définition FAB).

LAM différenciée, LAM M2

Les LAM M2 sont définies par la présence de plus de 30 % et de moins de 90 % de blastes médullaires.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement sur le myélogramme. Il faut les distinguer des syndromes myélodysplasiques (MDS) du type anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) ayant un pourcentage de blastes médullaires inférieur à 30 %, et, des LAM M4 (LAM myélomonocytaires) possédant une composante monocytaire médullaire et sanguine.

L'étude cytogénétique et moléculaire des LAM M2 permet d'isoler certaines sous classes, notamment les formes avec une t (8;21) **(LAM M2 t(8;21)** auxquelles correspond un morphotype particulier associant la présence de corps d'Auer, un excès d'éosinophiles, une dysgranulopoïèse marquée et de grands blastes médullaires. Cette LAM M2 avec t(8;21) implique les gènes AML1 et ETO dont le produit de fusion peut-être détecté par les techniques de biologie moléculaire.

Cette entité particulière possède un intérêt clinique du fait de sa bonne sensibilité au traitement, de sa survenue préférentielle chez les sujets jeunes, et de son association fréquente à des formes tumorales (chlorome).

L'étude immunophénotypique montre la fréquente association à l'expression des marqueurs CD 19 et CD6 et de marqueurs myéloïdes CD33 et CD34.

OBSERVATION CD 15

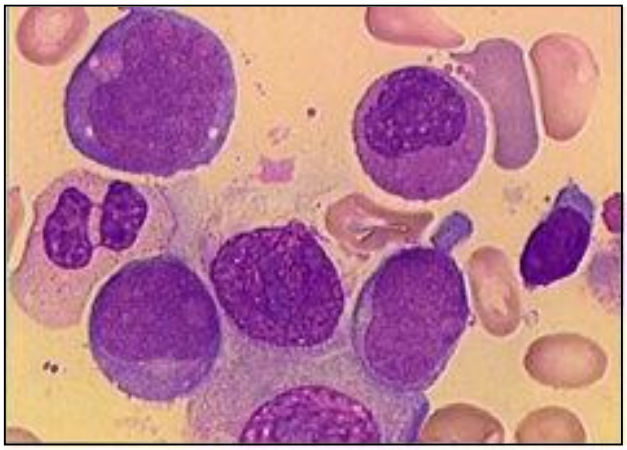
Renseignements cliniques :

Patient de 30 ans sans antécédents, présentant depuis quelques semaines une asthénie et une dyspnée d'effort. Consultant aux urgences, l'examen clinique retrouve une polyadénopathie et l'hémogramme met en évidence des blastes circulants.

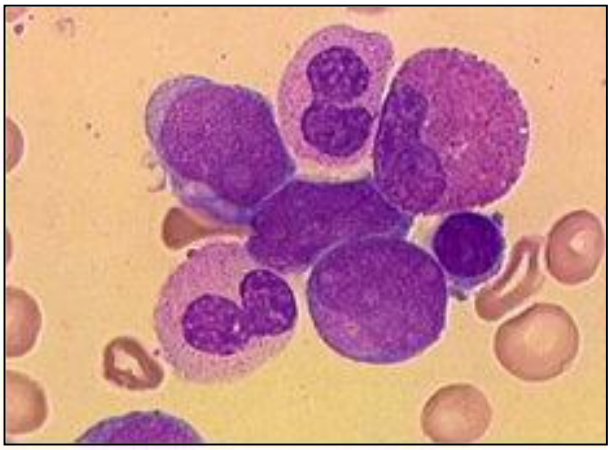
Description biologique :

Hémogramme à l'entrée : GB : 5 500/mm^3 (dont 65 % de blastes), Hb : 4,4 g/dl, Plaq : 32 000/mm^3, VGM : 103 fl.

Myélogramme : moelle riche envahie par des blastes myéloïdes (70 %) avec maturation granuleuse (27 %), presque exclusivement éosinophile (23 %). Aspect cytologique de LAM2.

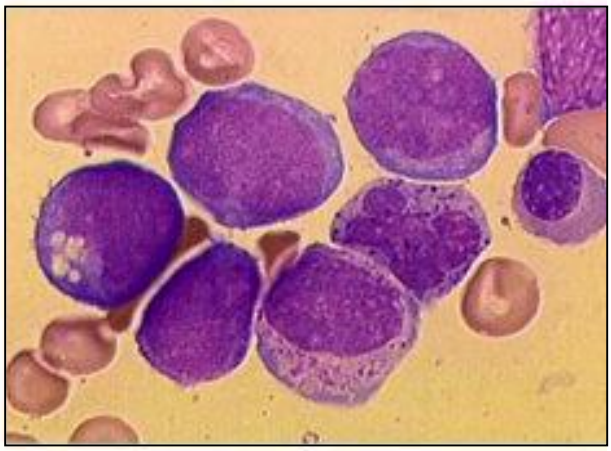


10691

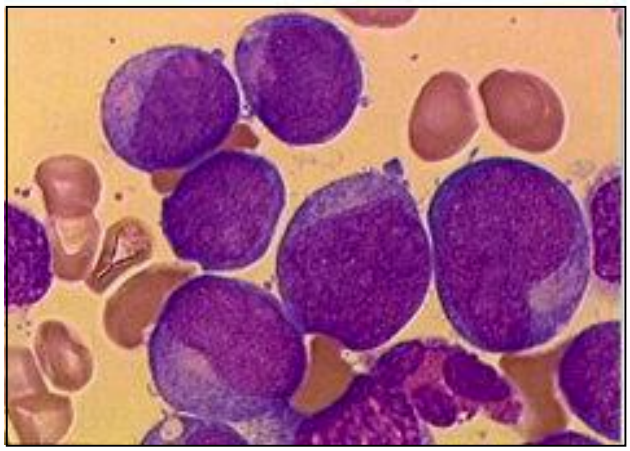


10693

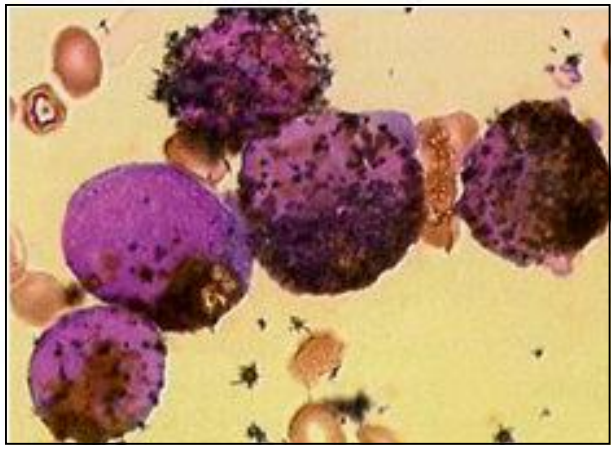
10694



10695



10701

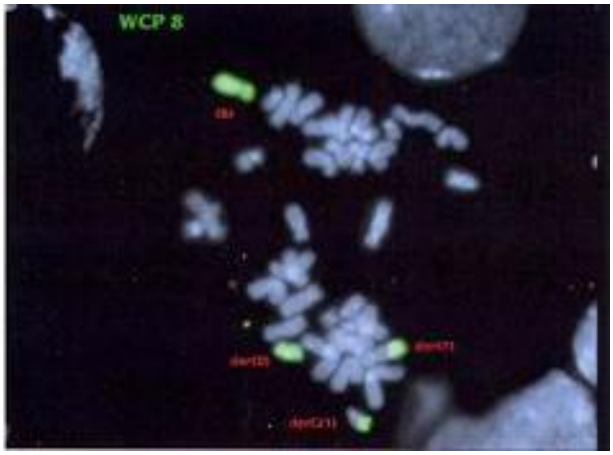


MPO *10703*

Immunophénotype : prolifération myéloïde HLA DR+, CD34+, CD13+, CD33+, CD65+, CD19+.

Caryotype : 46,XY der(7)t(7;8)(q31;q21.3),t(8;21)(q22;q22)[14] / 45,idem,-Y[4].

12313



12314

Diagnostic proposé : code ADICAP H121.

LAM M2 hypothèse cytologique t(8;21).

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

LAM « promyélocytaire », LAM M3

Les LAM M3 sont définies par la présence dans le sang et la moelle de cellules anormales très fortement granuleuses, d'où l'analogie terminologique avec les promyélocytes, bien que la morphologie de ces blastes diffère nettement de celle des promyélocytes normaux. Quoique non constante, la présence de nombreux corps d'Auer (corps d'Auer en fagots), est une importante caractéristique de cette forme de LAM M3, de même que l'existence d'une très intense et constante positivité des MPO.

Outre la particularité clinique d'être associée à un risque hémorragique grave lié à l'apparition d'un syndrome de coagulation intravasculaire (CIVD), la LAM M3 a l'importante propriété d'être sélectivement sensible à l'action thérapeutique d'un agent de différenciation cellulaire, l'acide tout-trans rétinoïque, qui en pratique permet d'éviter le déclenchement de la CIVD que les chimiothérapies engendrent par lyse blastique et libération de matériel thromboplastique.

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres formes de LAM, M2 notamment, ou occasionnellement avec des moelles réactionnelles riches en promyélocytes normaux.

L'étude cytogénétique et moléculaire des LAM M3 a permis de montrer de façon quasi-constante une corrélation avec une t(15;17) correspondant au niveau moléculaire à la fusion du gène RAR-alpha (RARα,) sur la bande 17p21 et du gène PML en 15q21, dont le produit de fusion PML-RARα peut être mis en évidence par les techniques moléculaires.

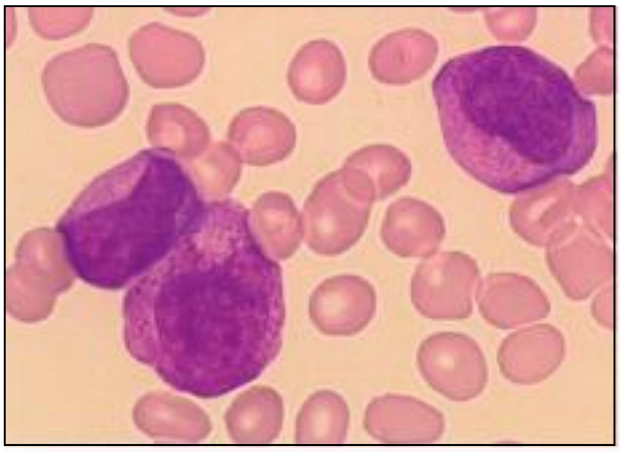
OBSERVATION CD 16

Renseignements cliniques :

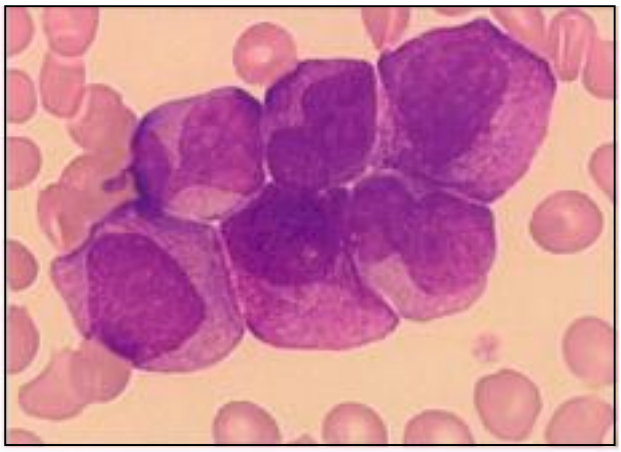
Homme de 32 ans, hospitalisé pour un syndrome hémorragique avec ecchymose et épistaxis.

Description biologique :

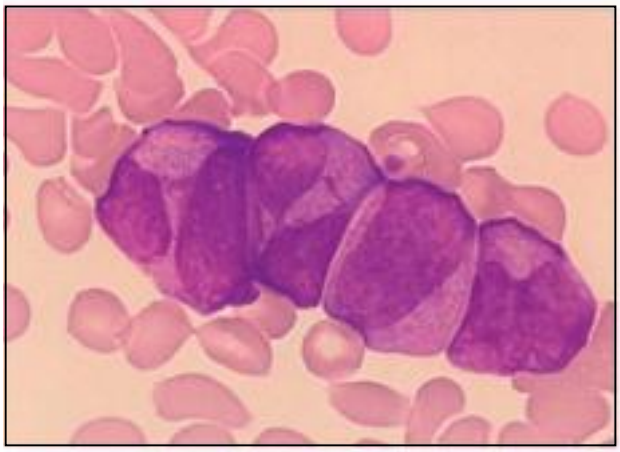
Hémogramme : hémoglobine : 10,5 g/dl, plaquettes 99 000/mm^3, globules blancs 46 300/mm^3. Formule sanguine: neutrophiles 8 %, blastes 92 %.



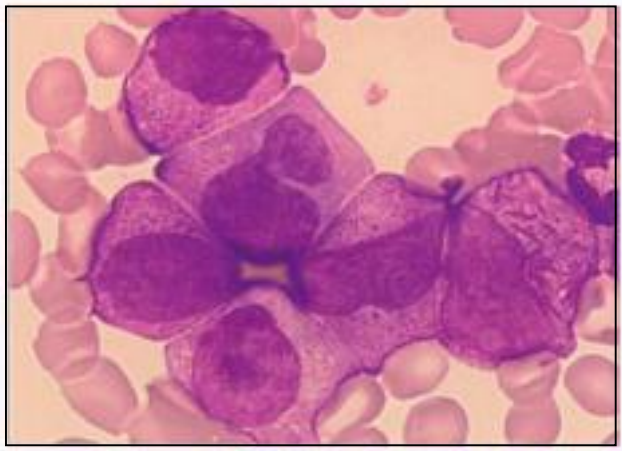
12731



12733



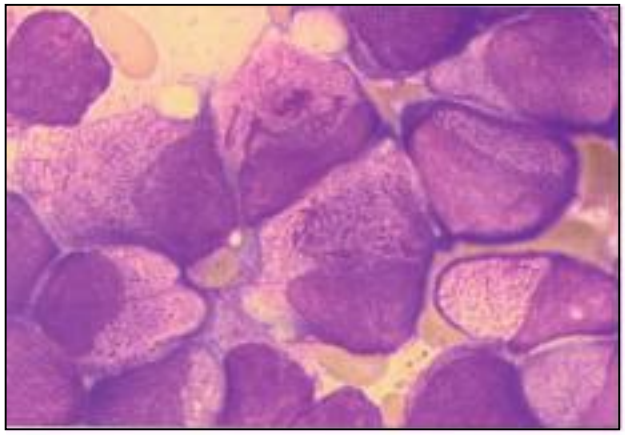
12734



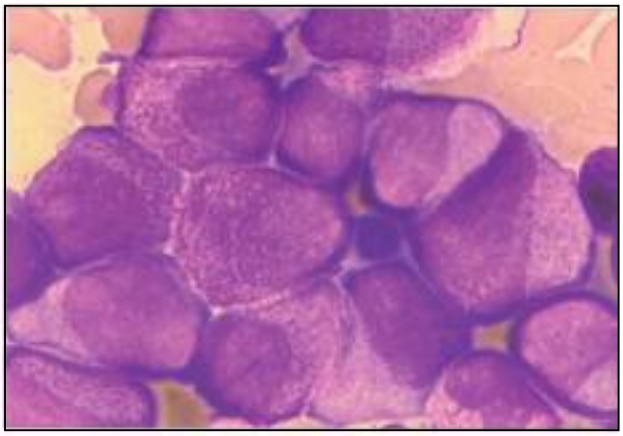
12735

Hémostase : Fibrinogène 0,30 g/1, complexes solubles positifs.

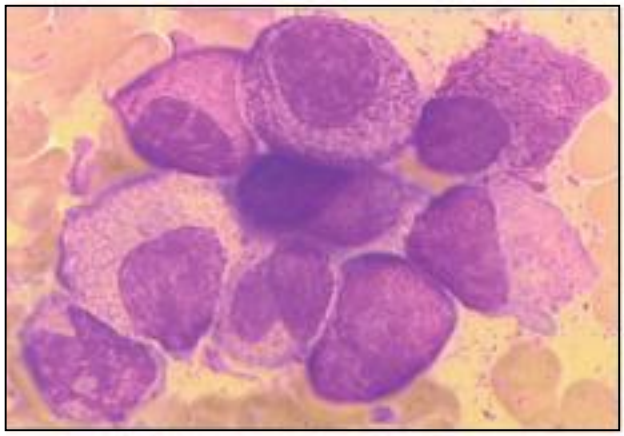
Myélogramme : moelle riche avec 96 % de blastes. La plupart des cellules sont fortement granuleuses ou contiennent des corps d'Auer en fagots. De nombreuses cellules ont un noyau irrégulier, parfois bilobé ce qui est particulièrement bien visible dans le sang. Parmi les cellules considérées comme blastes, un certain nombre d'entre elles ont un aspect plus mûr avec anomalie nucléaire de type Pelger.



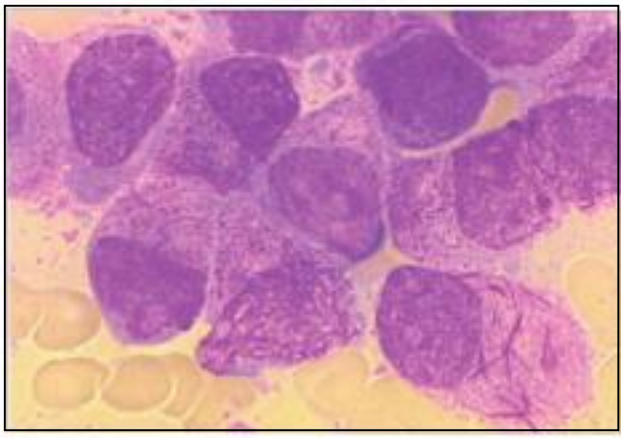
12741



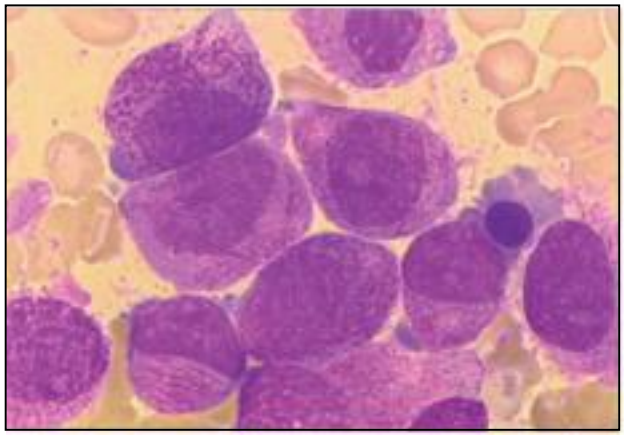
12742



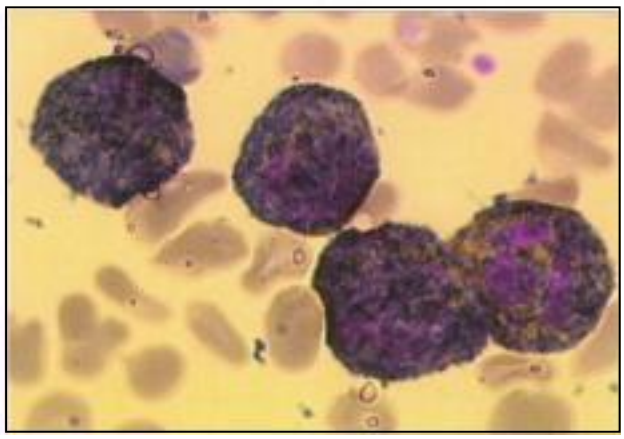
12743



12746



12749



MPO 12752

Cytogénétique : XY,+8,t(15;17)(q22;q11) [13] / 46,XY [6].

Diagnostic proposé : code ADICAP H130.

LAM M3, leucémie aiguë promyélocytaire

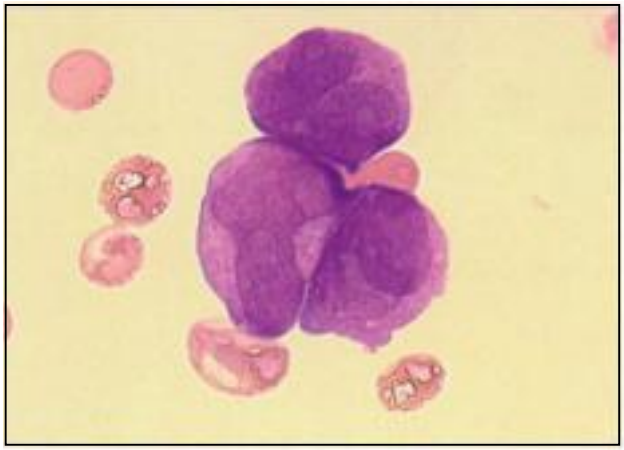
OBSERVATION CD 17

Renseignements cliniques :

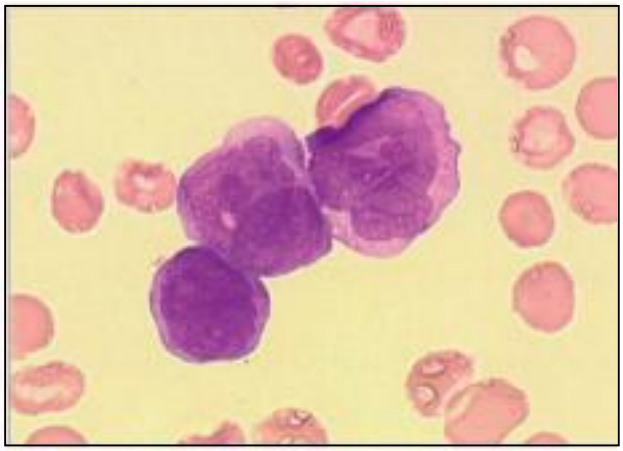
Femme de 48 ans hospitalisée pour fièvre et accident hémorragique.

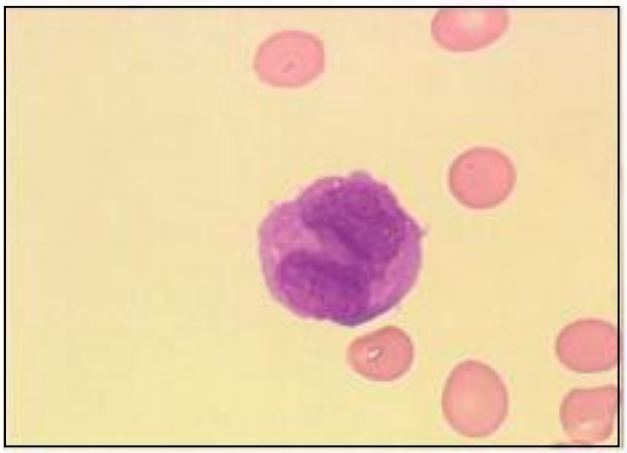
Renseignements biologiques :

Hémogramme : hémoglobine 5,5 g/dl, plaquettes 9 000, globules blancs : 20 900. Formule sanguine : neutrophiles 12 %, blastes 70 %.

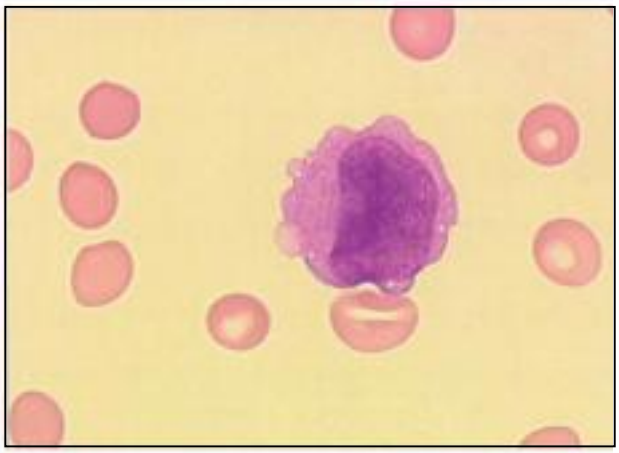


12757



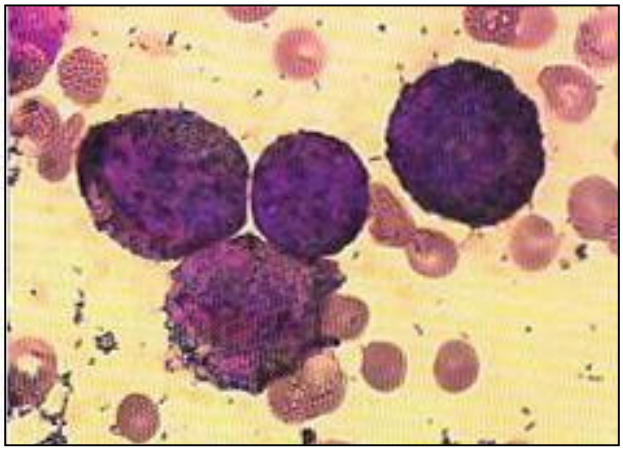


12763



12765

12770



MPO *12774*

Hémostase : Fibrinogène 0,20 g/l, complexes solubles positifs.

Myélogramme : moelle riche : blastes 93 %.

Description cytologique : les blastes du sang sont en général peu ou pas granuleux. L'aspect nucléaire est particulièrement irrégulier avec, souvent, un aspect bilobé. Les mêmes particularités sont observées dans la moelle où les blastes sont souvent plus granuleux. Les cellules hypergranulaires sont rares, de même que les cellules à corps d'Auer.

Cytochimie : forte positivité des myéloperoxydases.

Immunophénotype : CD33+ CD13+ CD2+faible.

Cytogénétique : 46,XX,t(15;17)(q22;ql2) [20] / 46,XX [2].

Diagnostic proposé : code ADICAP H131 LAM M3-var.

Leucémie aiguë promyélocytaire variante (microgranulaire).

LAM myélomonocytaire, LAM M4

Les LAM M4 sont définies par la présence conjointe d'éléments blastiques granuleux et monocytaires dans la moelle, avec habituellement un passage sanguin important de cellules monocytaires anormales, de maturité et d'atypie variable.

Le diagnostic différentiel se pose avec les LAM M2 dont elles se distinguent par la composante monocytaire médullaire qui excède 20 %, et des LAM M5 (monocytaires), où les éléments monocytaires prédominent très largement (> 80 %).

L'étude immunophénotypique de ces LAM M4, bien que ne présentant pas de profil véritablement spécifique, montre souvent une association évocatrice de marqueurs : CD 14, CD15, CD4, CD11b, CD11c, en plus des autres marqueurs myéloïdes.

OBSERVATION CD 18

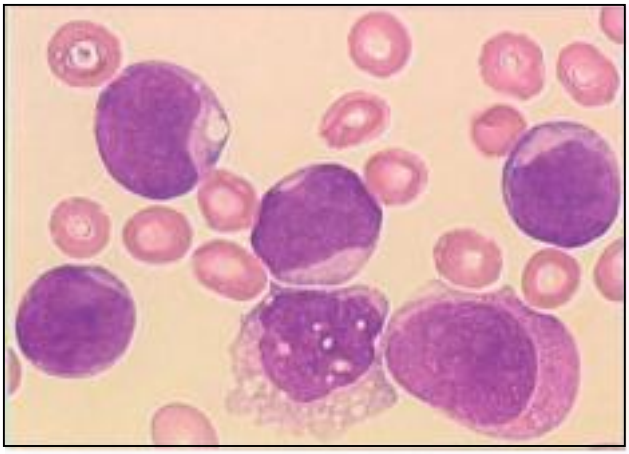
Renseignements cliniques :

Gingivite résistante aux antibiotiques évoluant depuis quinze jours chez une femme de 38 ans sans antécédents particuliers. Une numération qui montre 150 000 GB/mm^3 avec 100 % de blastes justifie la prise en charge hématologique.

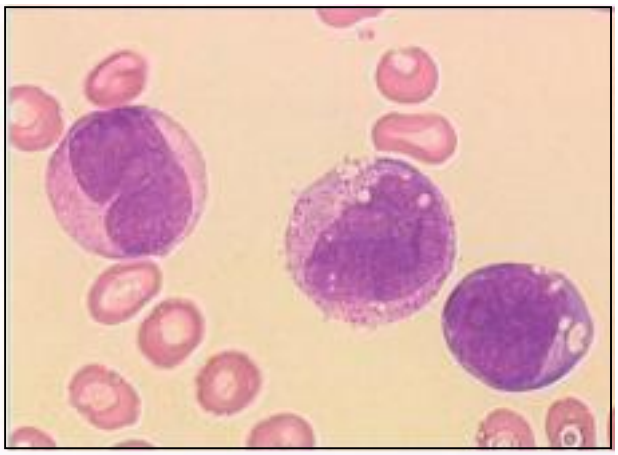
L'examen clinique retrouve une hypertrophie gingivale et des oedèmes des membres inférieurs.

Description biologique :

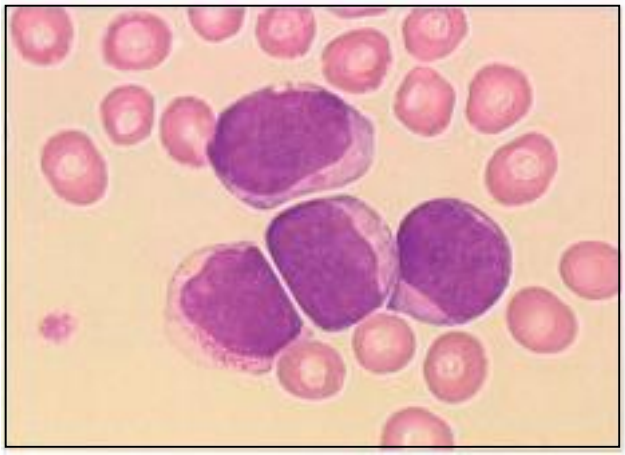
Hémogramme : GB : 130 000/mm^3, Hb : 7,9 g/dl, Plaquettes : 48 000/mm^3, VGM : 99 fl.



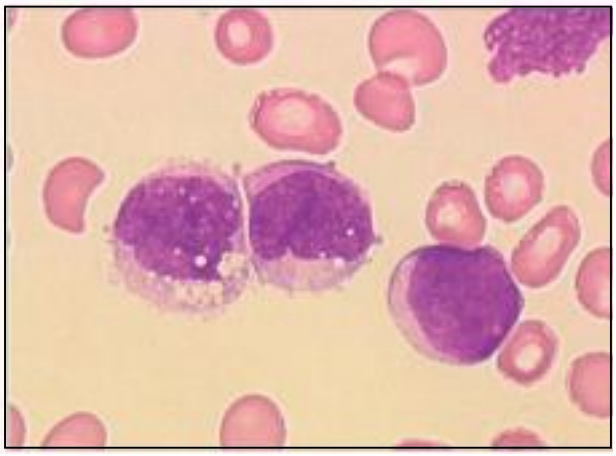
10938



1093



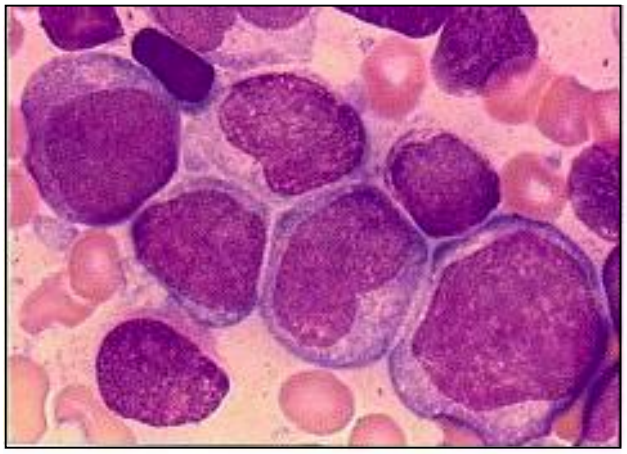
10935



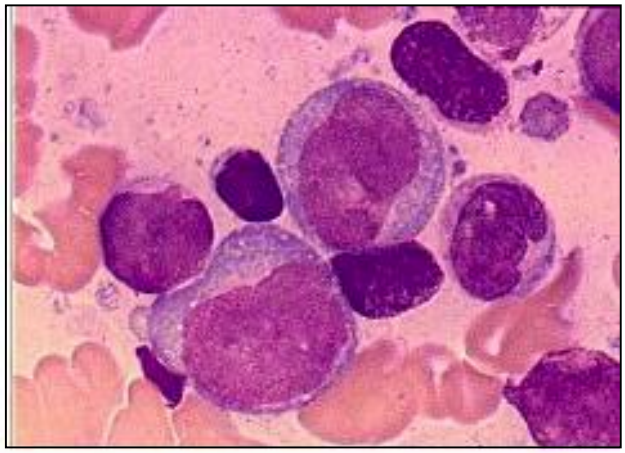
10936

Myélogramme : moelle riche envahie à 100 % par des hémoblastes.

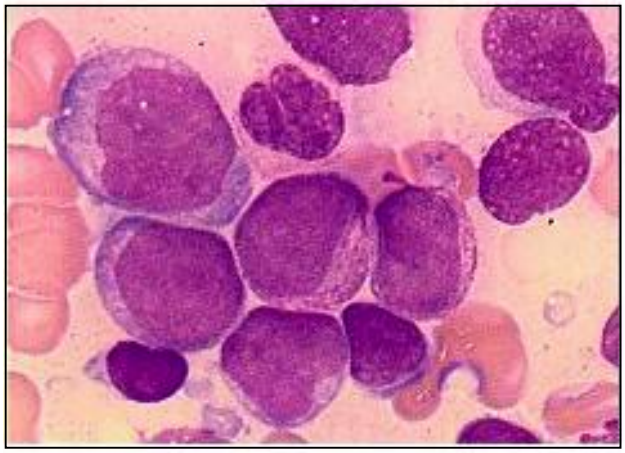
Cytochimie : les péroxydases sont positives dans la lignée granuleuse et négatives dans les précurseurs monocytaires



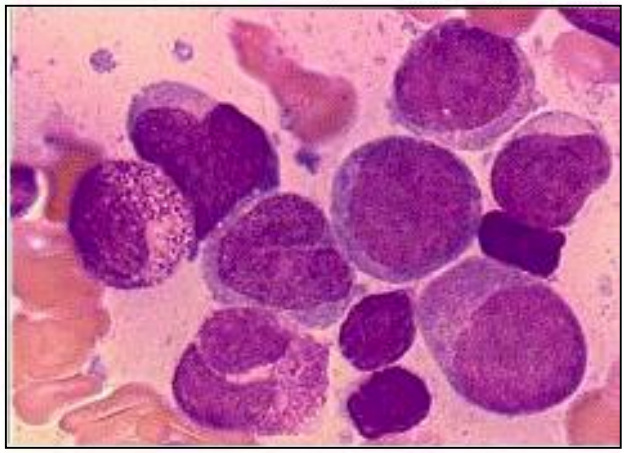
10943



10945

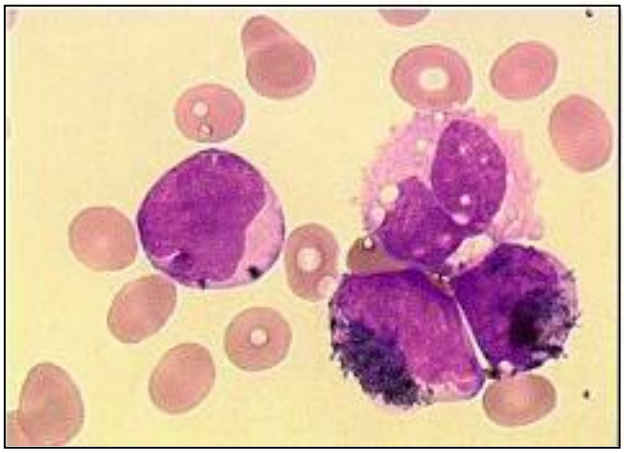


10942

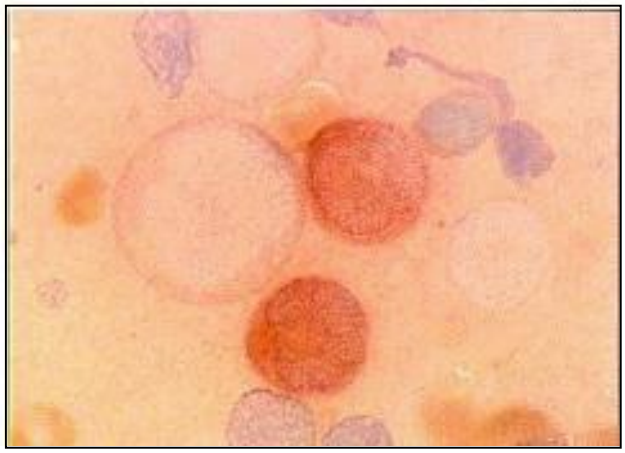


10946

La réaction des estérases confirme la présence de 25 % de cellules de nature monocytaire et permet de faire le diagnostic de LAM4.



MPO *10954*



ESTERASES *10960*

Immunophénotype : prolifération myéloïde HLA DR+, CD33+, CD13+, CD11c+, CD4+.

Caryotype : 46,XX [17].

Diagnostic proposé : code ADICAP H140.

LAM M4 Leucémie aiguë myélo-monocytaire.

LAM 4-éosino

Les études cytogénétiques et moléculaires ont montré une forte association entre l'existence d'une inv/del (16) (p13q22) et un morphotype particulier de **LAM 4-éosino**, où à côté des cellules monocytaires, sont présents dans la moelle des précurseurs éosinophiles anormaux (granulations volumineuses violacées dans les précurseurs précoces). De façon assez caractéristiques, les éosinophiles dans la LAM 4-éosino sont modérément positifs à la réaction des chloroacétate estérases (NASCA), contrairement aux éosinophiles normaux ou d'autres LAM, qui sont eux totalement négatifs. Du point de vue moléculaire, il existe dans ces cas de LAM M4-éosino, une fusion des gènes CBFß/MyH11 dont le produit de fusion peut être détecté par les techniques de biologie moléculaire. L'intérêt clinique de cette LAM M4-éosino tient à sa bonne sensibilité thérapeutique.

OBSERVATION CD 19

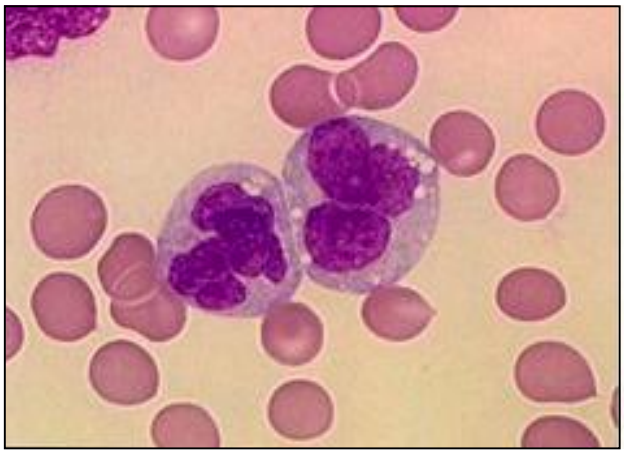
Renseignements cliniques :

Patient de 34 ans présentant depuis trois semaines une douleur aux poignets résistant aux anti-inflammatoires, accompagnée d'une perte de 7 kg. Une numération met en évidence une hyperleucocytose à 33 100 GB dont 45 % de blastes.

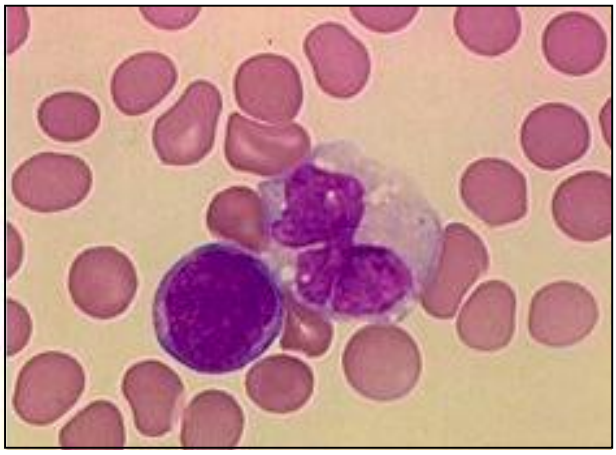
L'examen clinique retrouve une splénomégalie, des adénopathies cervicales bilatérales et des hématomes superficiels.

Description biologique :

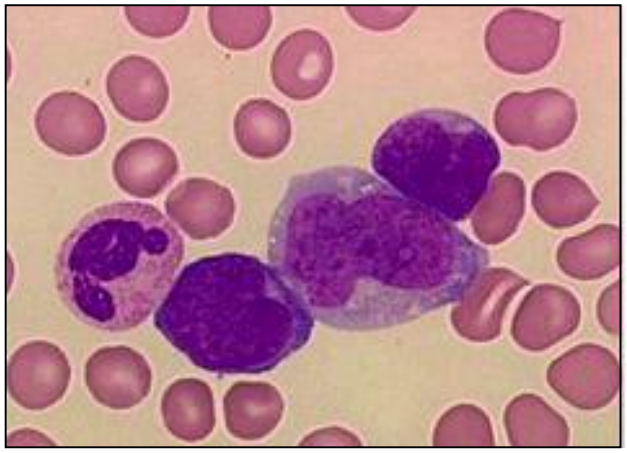
Hémogramme à l'entrée : GB : 48 100/mm^3 dont 37 % de blastes, Hb : 9,9 g/dl, Plaq : 45 000/mm^3, VGM : 89,3 fl.



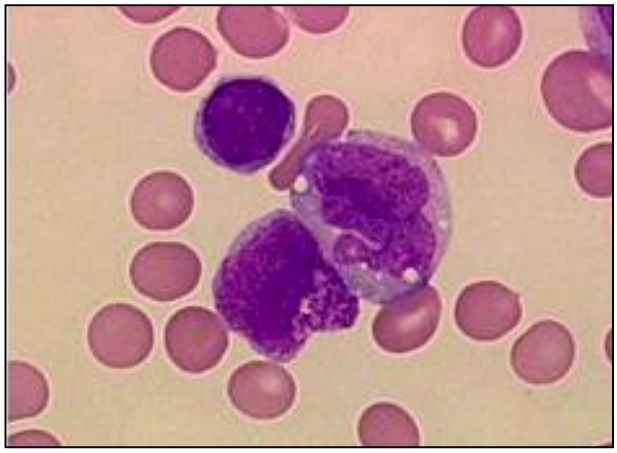
12487



12488

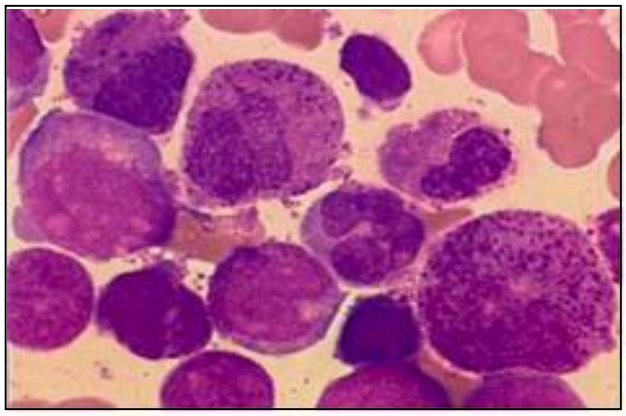


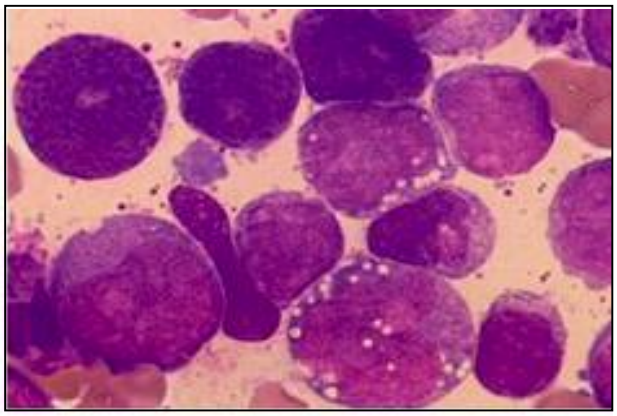
12492



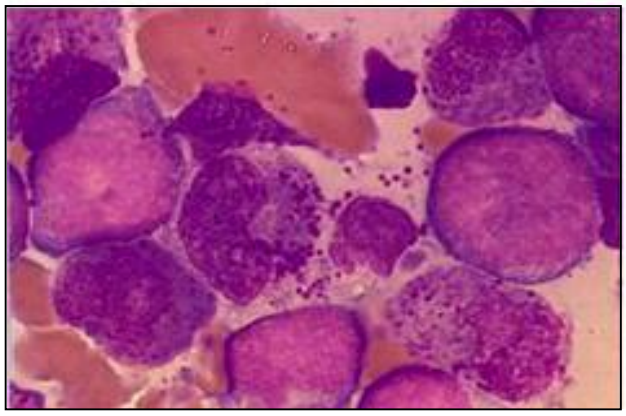
12493

Myélogramme : moelle riche avec 50 % d'hémoblastes et 42 % de granuleux (dont 29 % d'éosinophiles anormaux). Aspect cytologique de leucémie aiguë myélomonocytaire avec éosinophiles anormaux (LAM4 éo).

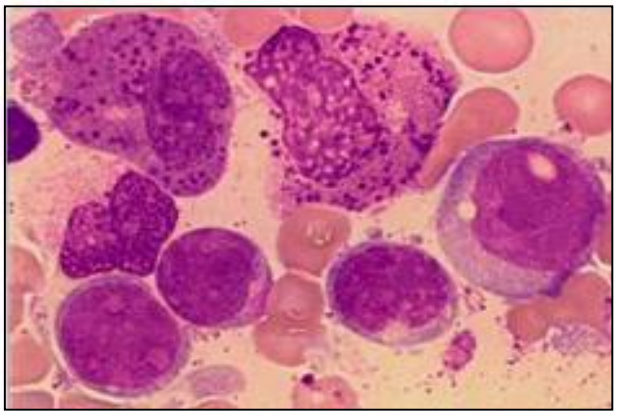




CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

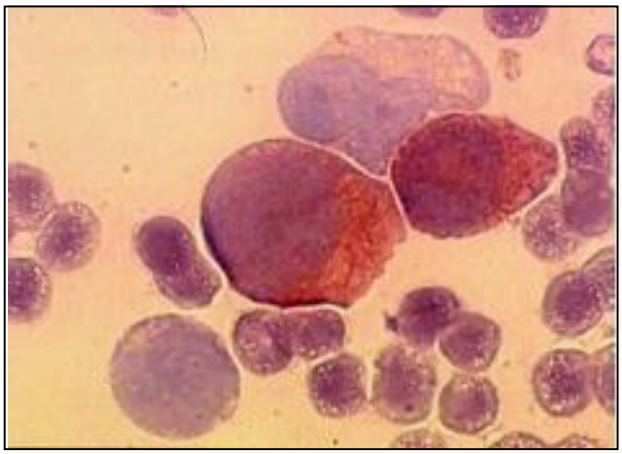


12503

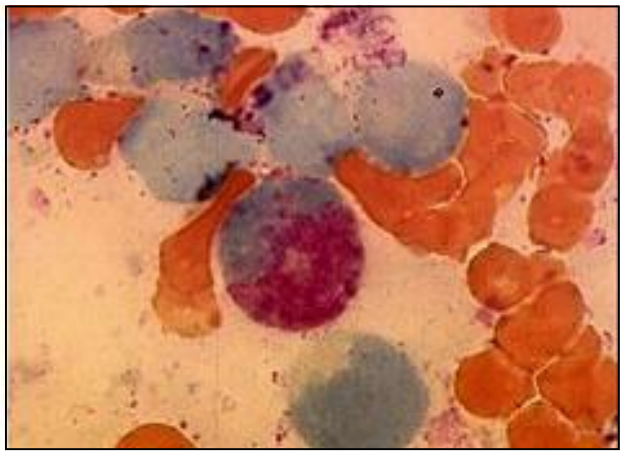


12504

Cytochimie : péroxydase +/-, butyrate estérases +/-, chloroacétate estérases (NASCA) + dans les neutrophiles et faiblement + dans les éosinophiles anormaux.



ESTERASES *12514*



NASCA *12516*

Immunophénotype : blastes HLA DR+, CD34+, CD33+, CD 13+, CD2+.

Caryotype : 46,XY,inv(16)(p13q22)[20].

Diagnostic proposé : code ADICAP H142.

LAM M4-eo (définition FAB) + éosinophiles anormaux type inv 16.

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

LAM monocytaire « pure », LAM M5

Les LAM M5 sont définies par la prédominance de précurseurs monocytaires médullaires (> 80 %). Deux situations morphologiquement assez différentes peuvent se présenter : les **LAM M5-a (ou monoblastiques)** où prédominent des précurseurs monocytaires précoces (monoblastes), et les **LAM M5-b (ou monocytaire/promonocytaire)** où prédominent des éléments plus mûrs (promonocytes). Dans les LAM M5-a, les difficultés diagnostiques sont plus grandes, du fait du risque de confusion des monoblastes avec d'autres blastes (lymphoblastes, immunoblastes), tandis que dans les LAM M5-b les cellules anormales permettent d'évoquer plus facilement leur nature monocytaire.

L'étude cytochimique de ces cas est particulièrement importante ; la réaction des MPO donne des résultats variables et de ce fait ne possède qu'une valeur relative, tandis que la réaction des estérases non spécifiques (butyrate estérase) qui montre une très forte positivité dans 80 % des cas, a une grande valeur diagnostique. Comme dans les LAM M4, l'étude immunophénotypique n'apporte pas d'éléments totalement spécifiques.

Les études cytogénétiques et moléculaires montrent pour les LAM M5 (et LAM M4) de fréquentes délétions ou translocations de la bande 11q23 impliquant le gène MLL.

L'intérêt pratique du diagnostic des LAM M5 tient à leur association à des tableaux cliniques particuliers caractérisés par des localisations blastiques tissulaires, cutanées, gingivales, neurologiques (LCR), la survenue fréquente chez des sujets jeunes. Des antécédents de thérapeutique par les étoposides associant un réarrangement de la bande 11q23 sont souvent retrouvés.

OBSERVATION CD 20

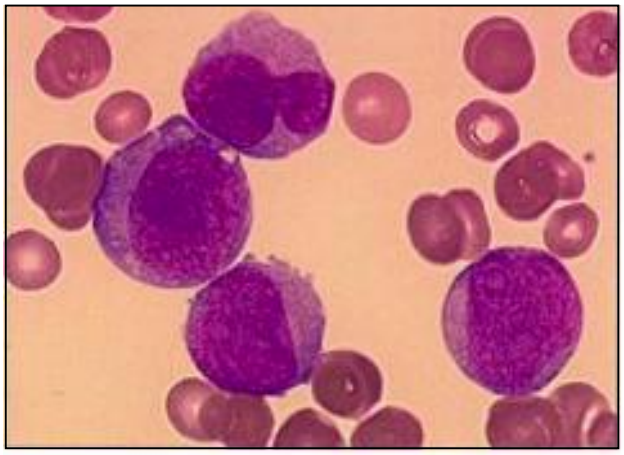
Renseignements cliniques :

Apparition depuis quelques semaines d'une asthénie et d'une pâleur chez un jeune homme de 20 ans. Un bilan systématique met en évidence une hyperleucocytose à 36 000/mm^3 dont 90 % de blastes, une anémie à 9,3 g/dl et une thrombopénie à 100 000/mm^3.

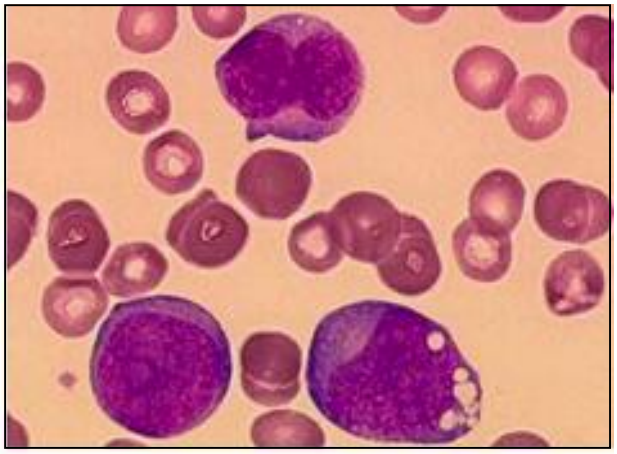
Hospitalisé en hématologie, l'examen clinique à l'entrée est normal (absence de syndrome tumoral).

Description biologique :

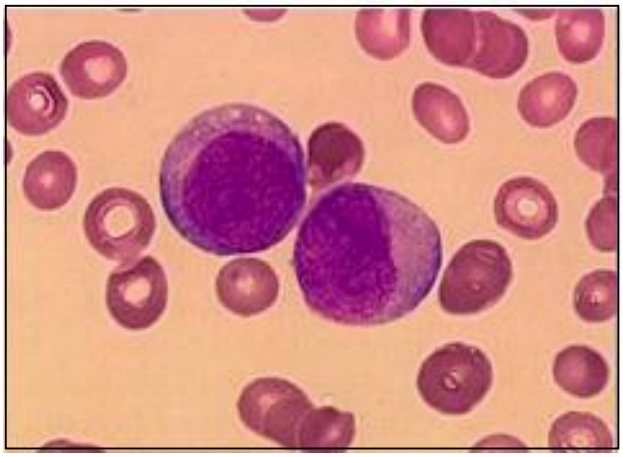
Hémogramme à l'entrée : GB : 34 500/mm^3 dont 78 % de blastes, Hb : 8.6 g/dl, Plaq : 90 000/mm^3, VGM : 83 fl.



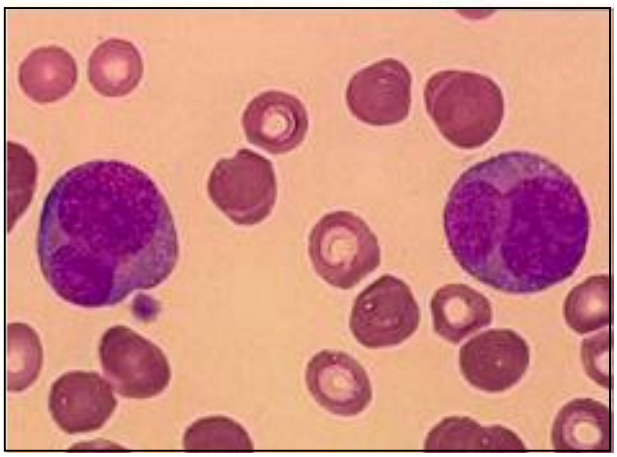
12444



12446

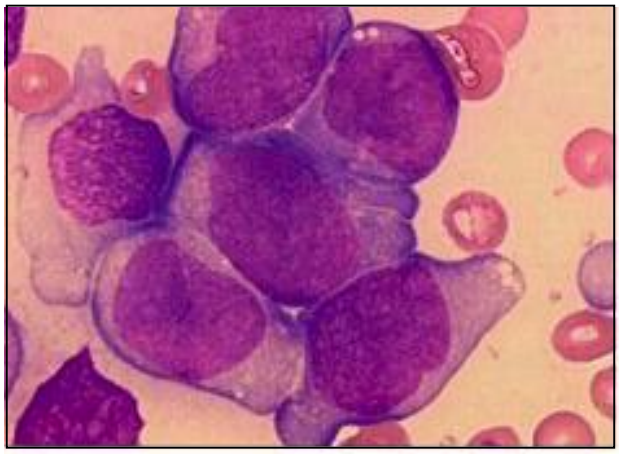


12447

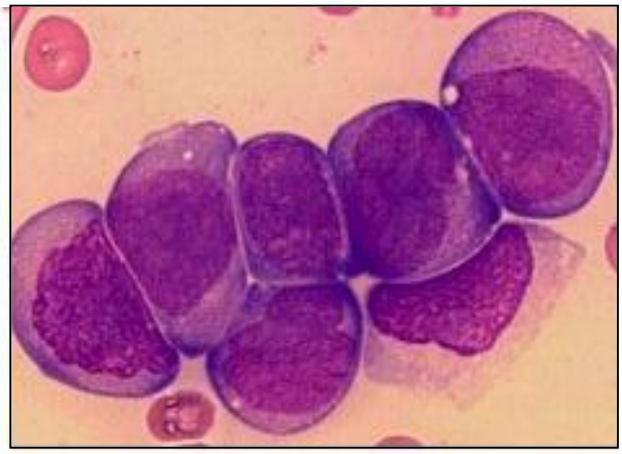


12448

Myélogramme : moelle riche envahie par 100 % de monoblastes. Aspect cytologique de LAM-M5 a.

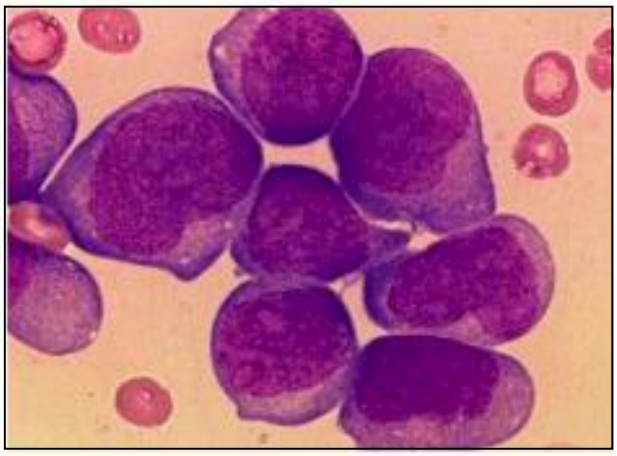


12451

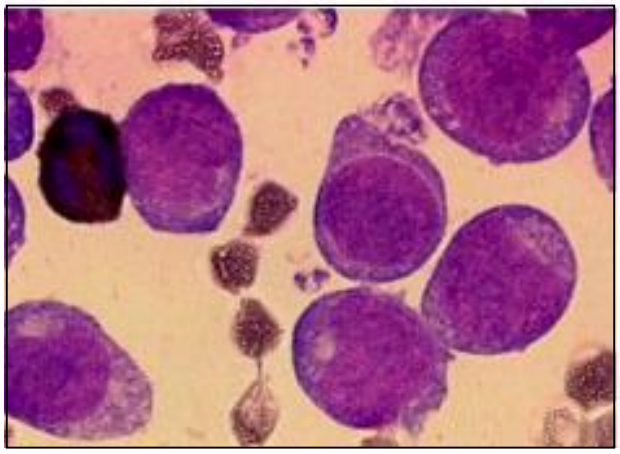


12452

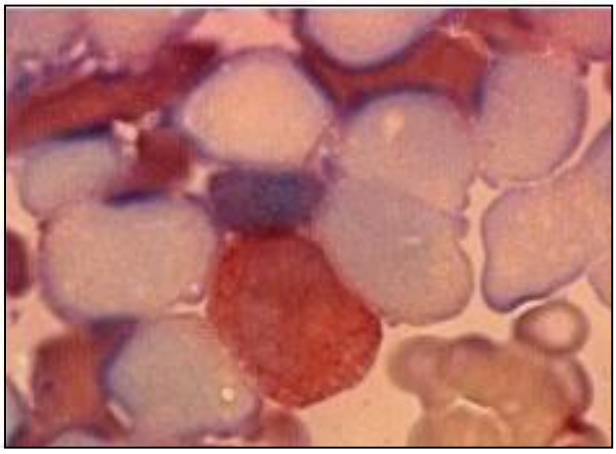
12453



12454



MPO *14865*



ESTERASES *14865*

Cytochimie : positivité des butyrates estérases.

Immunophénotype : prolifération myéloïde HLA DR+, CD33+, CD11c+, CD4+.

Caryotype : 47,XY,+8,t(9;11)(p22; q23) [16]

Diagnostic proposé : code ADICAP H151. Leucémie aiguë monocytaire M5-a (définition FAB).

OBSERVATION CD 21

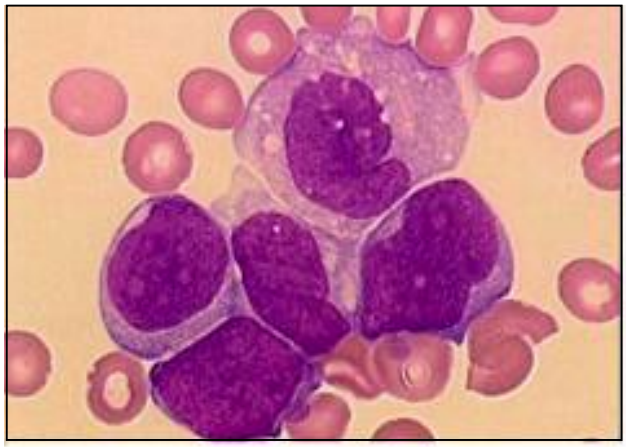
Renseignements cliniques :

Patient de 35 ans sans antécédents présentant depuis dix jours une altération de l'état général avec fièvre, gingivite hypertrophique et angine résistante aux antibiotiques.

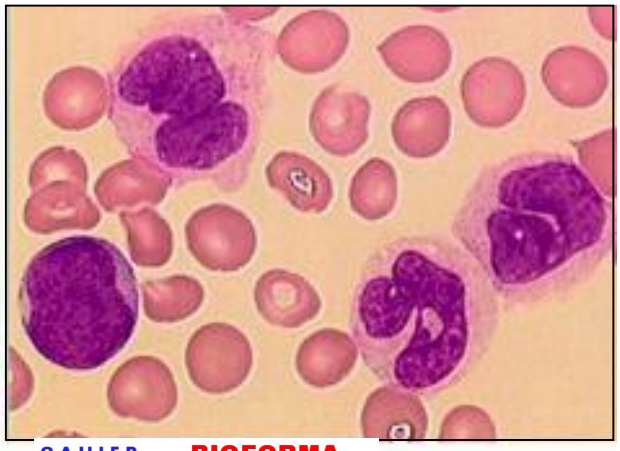
L'examen clinique d'entrée retrouve une hypertrophie gingivale, une pharyngite ulcéro-nécrotique avec fièvre à 40°C et des adénopathies inflammatoires cervicales.

Description biologique :

Hémogramme : GB : 104 000/mm^3 dont 90 % de blastes, Hb : 12,4 g/dl, VGM : 96 fl, Plaquettes :

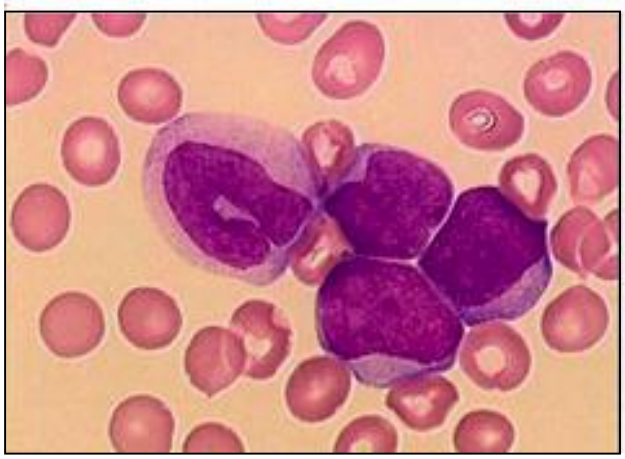


10662

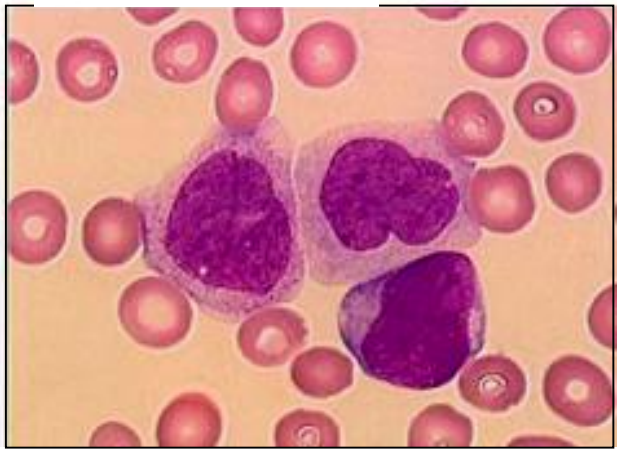


10665

CAHIER DE Formation BIOFORMA version numérique



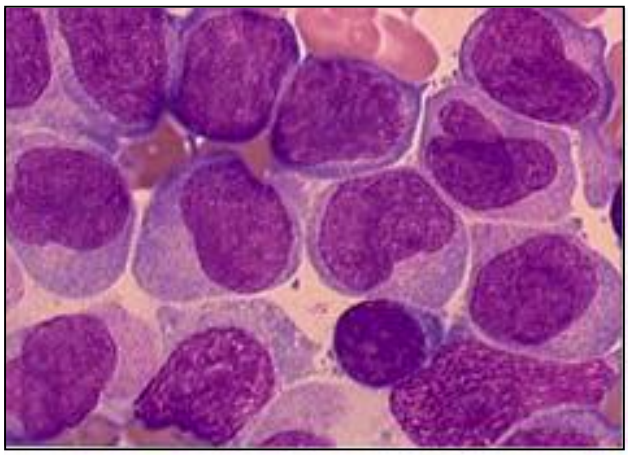
10666



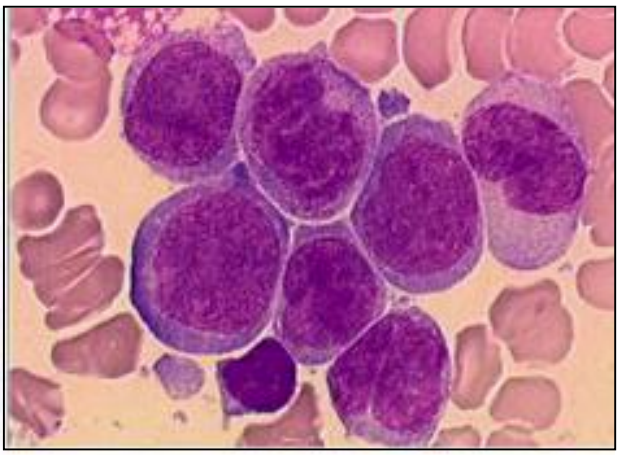
10667

27 000/mm^3.

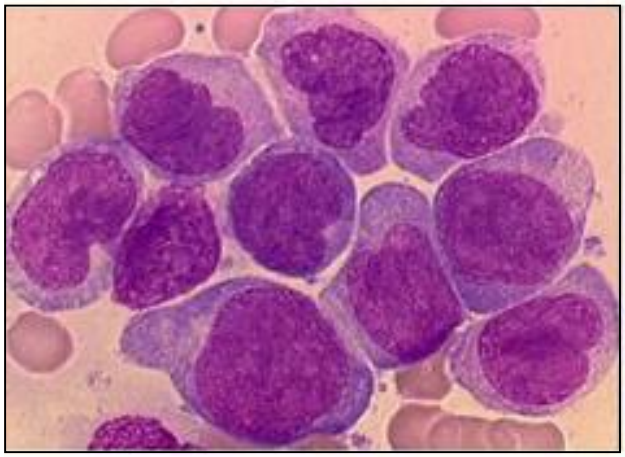
Myélogramme : moelle riche envahie par 96 % de blastes de nature monocytaire plus ou moins différenciée. Aspect cytologique de LAM5-b.



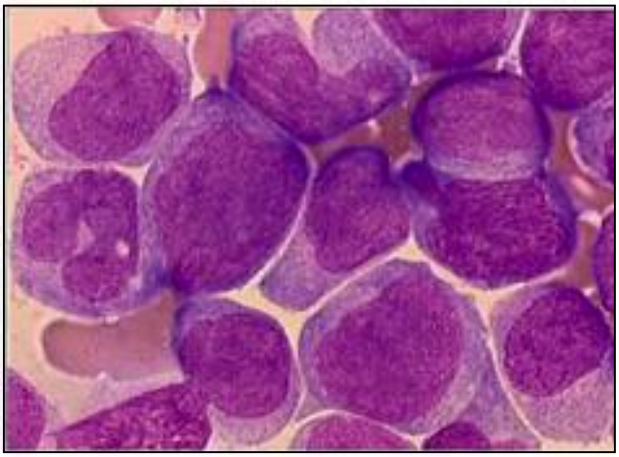
10671



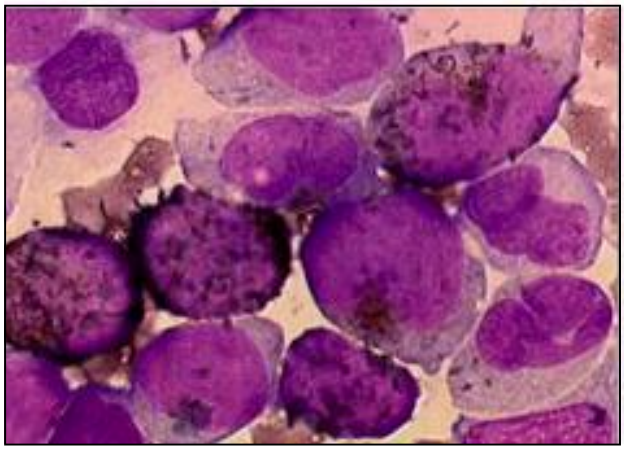
10673



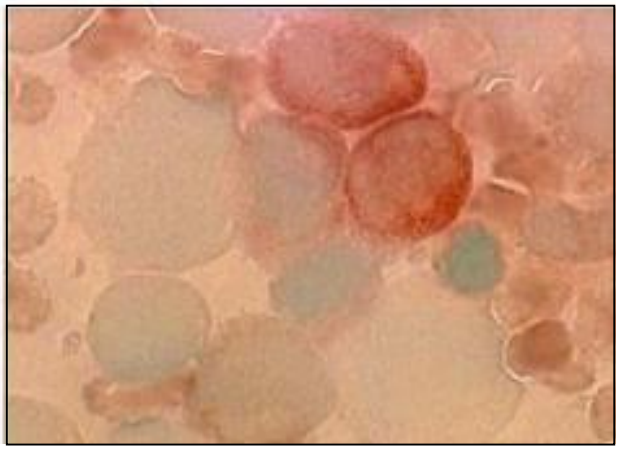
10674



10672



MPO *10681*



ESTERASES *10684*

Cytochimie : péroxydases +/- ; butyrate estérases +/- dans la lignée monocytaire.

Immunophénotype : HLA DR+, CD33+; CD 13+, CDw65+, CD 11c+.

Caryotype : 46,XY [25].

Diagnostic proposé : codes ADICAP H152.

Leucémie aiguë monocytaire M5-b.

LAM M6 (érythroleucémie), LAM M7 (LA mégacaryocytaire) et LAM multilineage

Il s'agit d'entités souvent plus difficiles à définir que les catégories précédentes et présentant entre elles des zones de chevauchement.

Les LAM M6 sont caractérisées par la présence dans la moelle d'un contingent de précurseurs érythroblastiques excédant 50 %, auquel s'associent plus de 30 % de blastes parmi les cellules non érythroblastiques. Cette entité peut présenter des ambiguïtés de classement vis-à-vis des MDS (AREB) présentant un fort pourcentage d'érythroblastes médullaires.

OBSERVATION CD 22

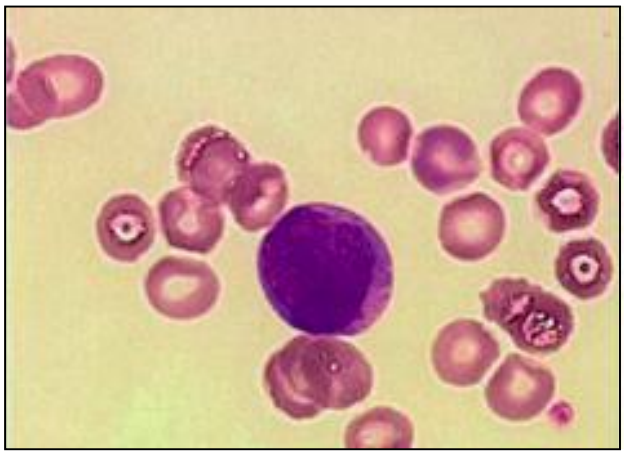
Renseignements cliniques :

Femme de 53 ans consultant pour asthénie et palpitations à l'effort, persistant depuis quelques semaines. Une numération retrouve alors 8 200 globules blancs (dont 4 300 lymphocytes), une hémoglobine à 7,5 g et 38 000 plaquettes.

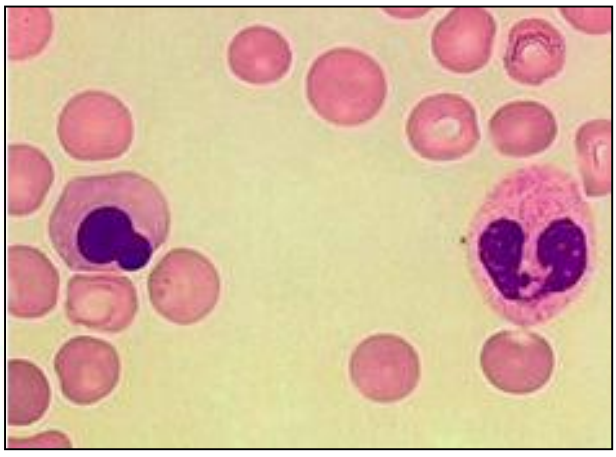
L'examen clinique fait après son hospitalisation en hématologie est normal.

Description biologique :

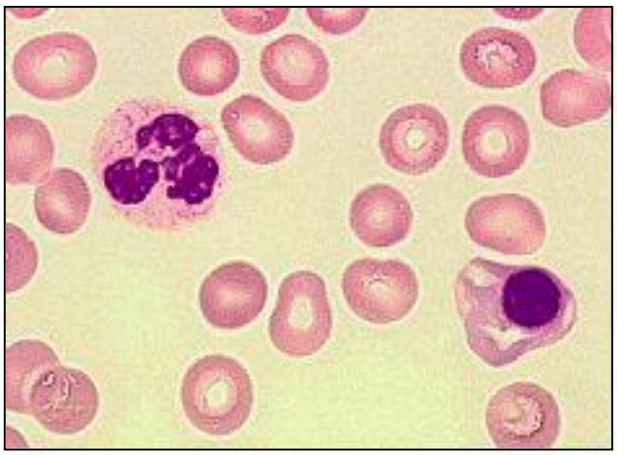
Hémogramme : Globules blancs 6 800/mm^3 (dont 8 % de blastes), Hémoglobine 6,3 g/dl, VGM : 96 fl, Plaquettes 30 000/mm^3.



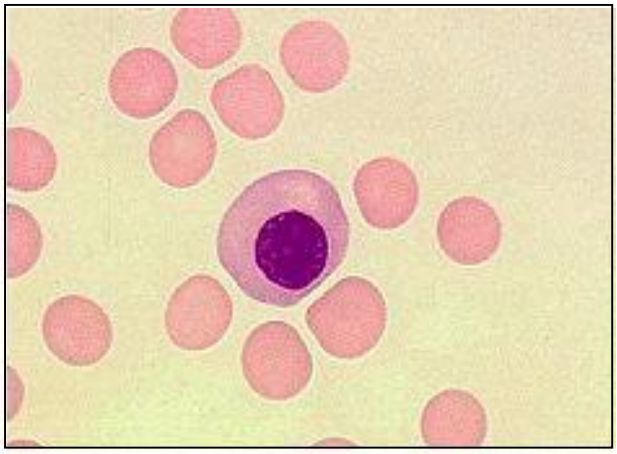
15000



15001



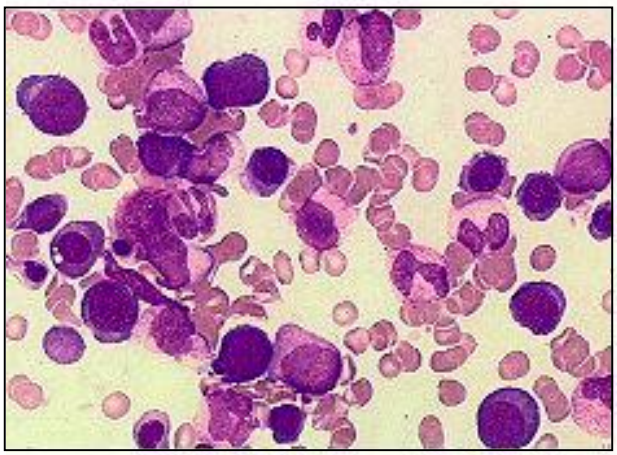
15002



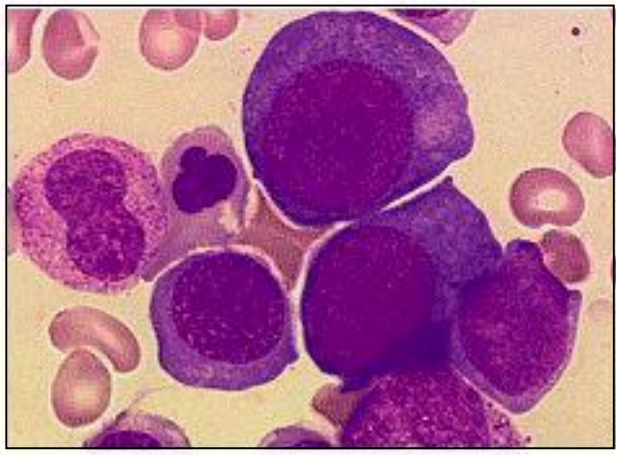
15003

Myélogramme :

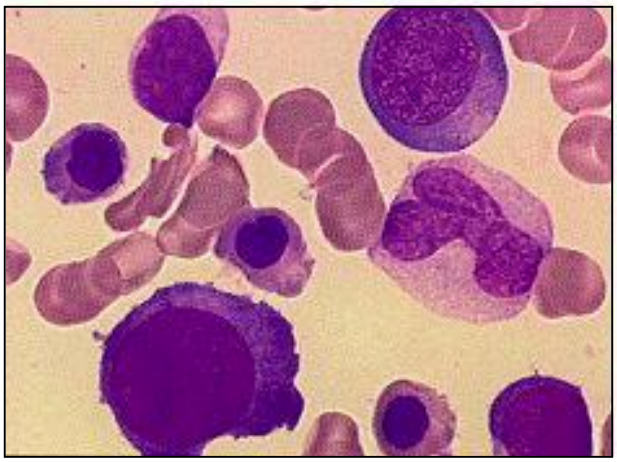
Moelle riche envahie par 20 % d'hémoblastes et 54 % d'érythroblastes. Dysérythropoïèse. Aspect cytologique de LAM M6.



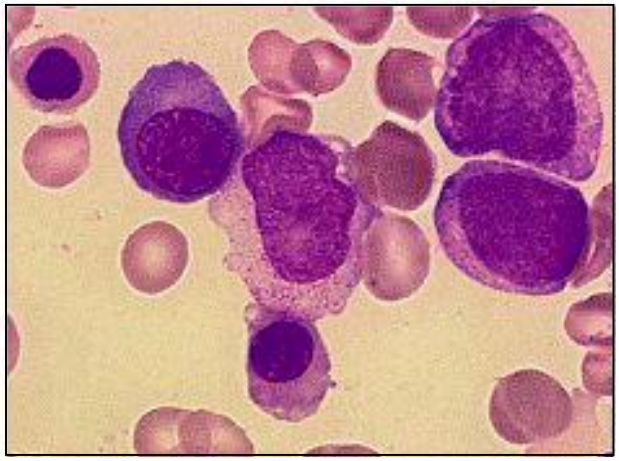
X 40 *15004*



15010



15005



15006

Immunophénotype :

Majorité dé cellules de la lignée érythroblastique (CD36+ GPA+) associées à des cellules myéloïdes DR+ CD33+ CD11b+ CD11c+CD15+ CD13+faible.

Caryotype : 46,XX [21].

Diagnostic proposé : codé ADICAP H160.

LAM M6 (définition FAB) (érythroleucémie).

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

LAM M7 Leucémie aiguë mégacaryocytaire

Lés LAM M7 sont définies par l'existence dé précurseurs mégacaryocytaires médullaires (micromégacaryoblastes) excédant 30 %.

OBSERVATION CD 23

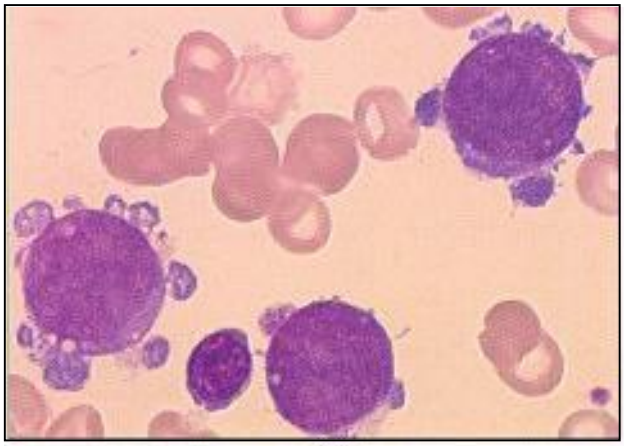
Renseignements cliniques :

Femme de 47 ans, sans antécédent se présentant avec une asthénie sans organomégalie.

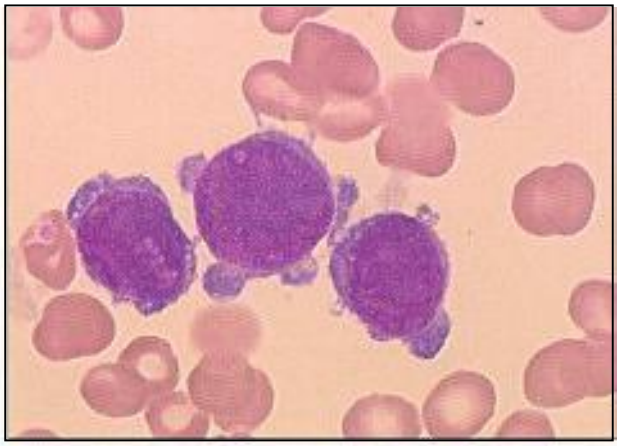
Description biologique :

Hémogramme : hémoglobine 6,4 g/dl, plaquettes 33 000/mm^3, globules blancs 14 900/mm^3, blastes 6 %.

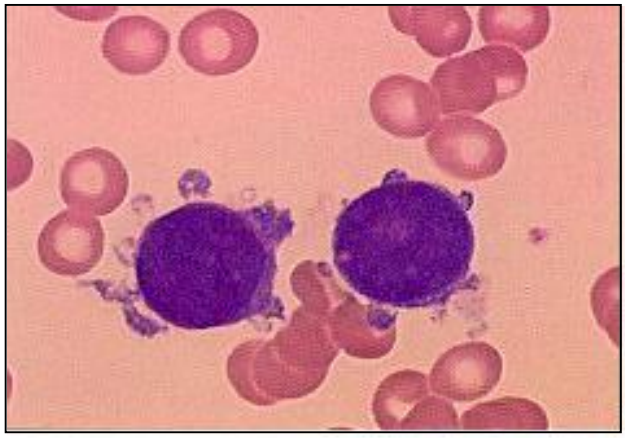
Myélogramme : blastes 60 %.



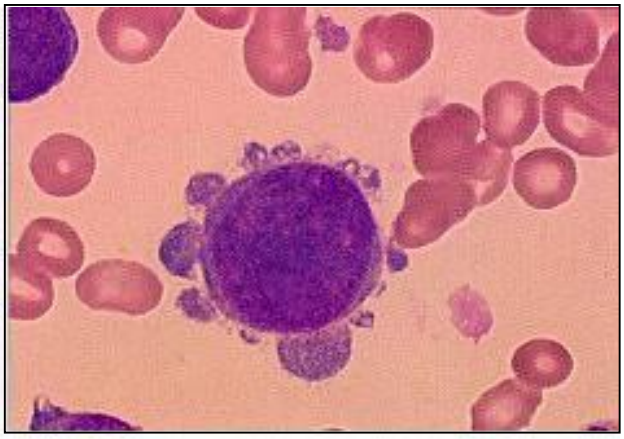
3419



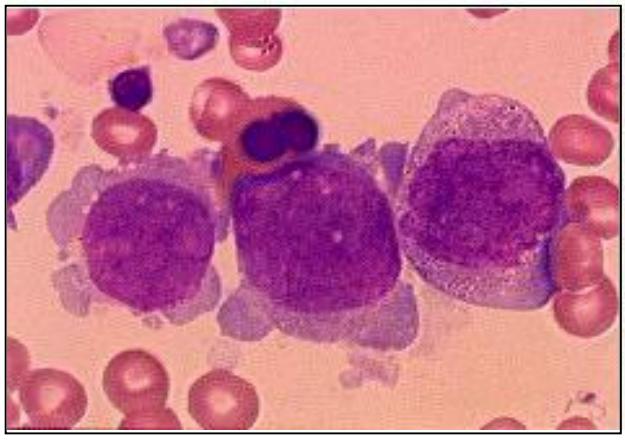
3422



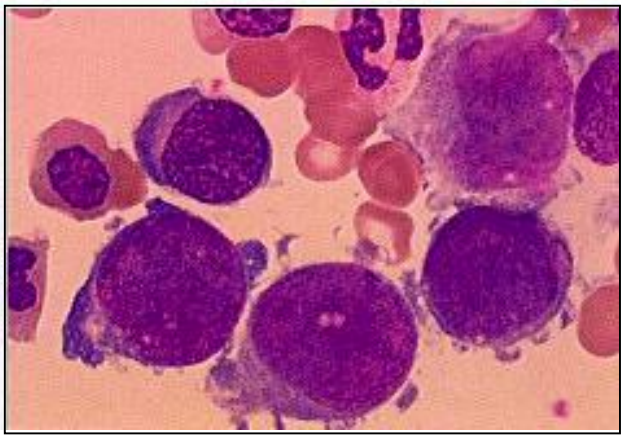
3426



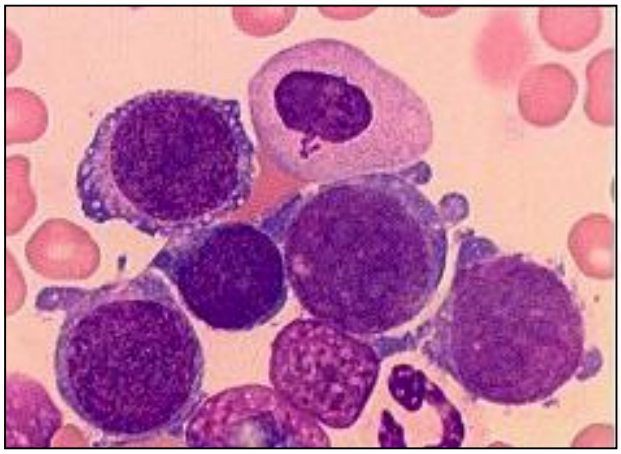
3430



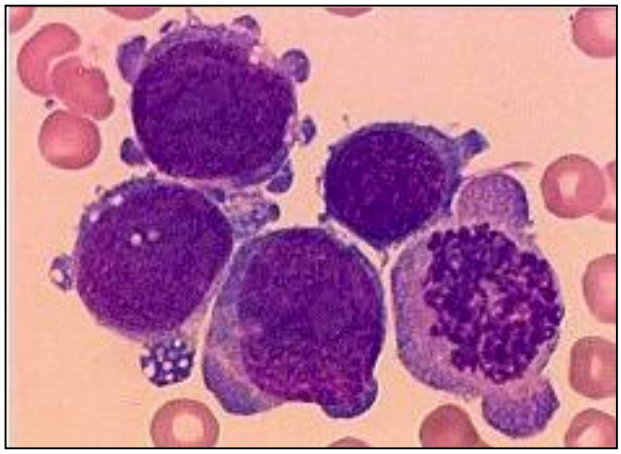
3438



3439



3445



3446

Cytogénétique : 46,XX [2] / 44,XX,der(4 ?),del(5)(qllq35 ?),del(7)(p?),del(ll)(p?), t(5;12)(q?;pll),-13,-16, 21,+marl,+mar2,+mar3.

Diagnostic proposé : code ADICAP H170.

LAM M7: Leucémie aiguë à mégacaryoblastes (microméga).

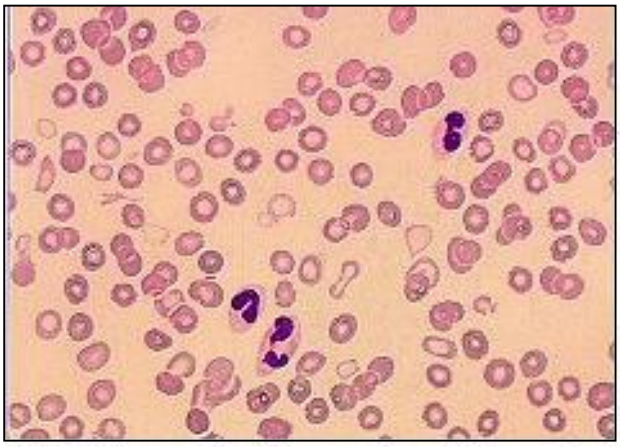
LAM multilineage

Les critères définissant les LAM M6 et M7 peuvent s'intriquer et des cas associant des anomalies des autres lignées réalisent des tableaux cytologiques complexes, très variables et difficiles à systématiser. Les LAM « multilineage » s'apparentent souvent aux myélodysplasies (MDS) par l'importance des anomalies morphologiques de maturation (dysmyélopïèse). La distinction entre ces deux groupes est basée sur le pourcentage de blastes. Un contexte clinique évocateur comme l'exposition préalable à des agents mutagènes thérapeutiques (chimiothérapie ou radiothérapie) ou toxiques (solvants benzéniques, radiations ionisantes), est fréquemment associé aux LAM multilineage qui sont, pour cette raison, souvent qualifiées de « secondaires ». Ceci est important puisque très fortement corrélé à des anomalies chromosomiques complexes (chromosomes 5 et 7 particulièrement) et à une gravité pronostique.

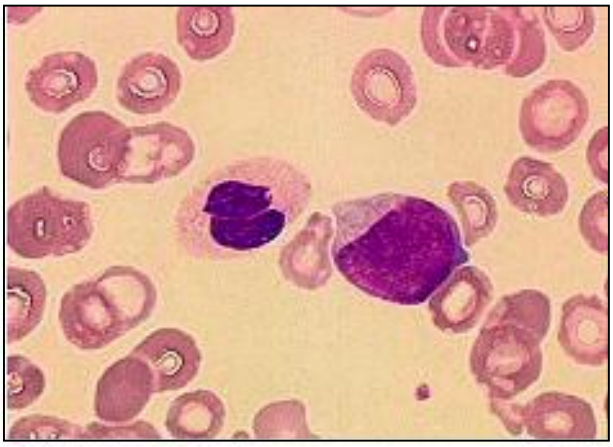
OBSERVATION CD 24

Renseignements cliniques :

Patiente de 72 ans, traitée antérieurement par chimiothérapie pour un cancer du sein et hospitalisée pour asthénie et ecchymoses. Dyspnée d'effort amenant à effectuer un bilan cardiologique qui retrouve une arythmie complète et une anémie à 7 g/dl.

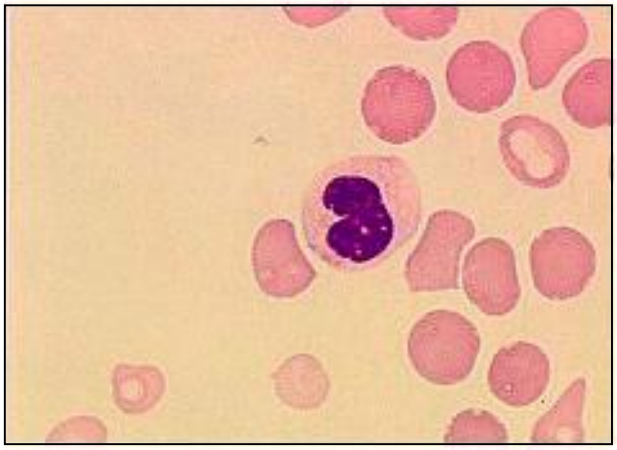


X 40 *12688*

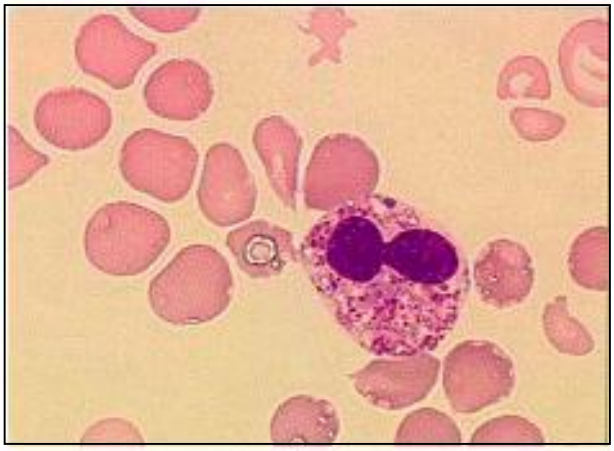


12690

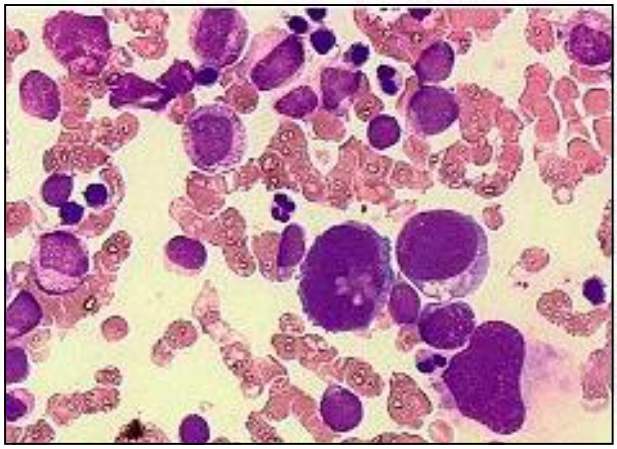
CAHIER DE BIOFORMA Formation
version numérique



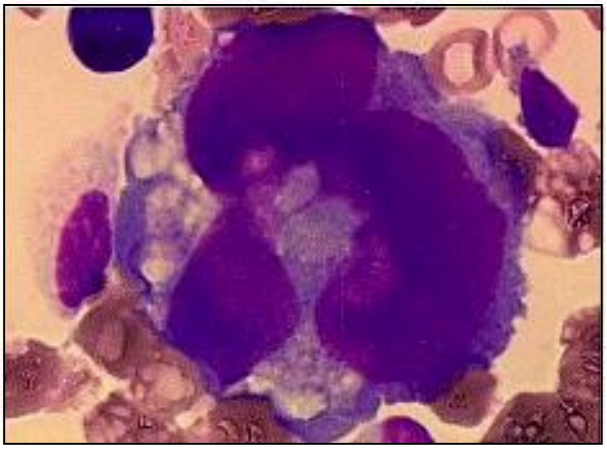
12691



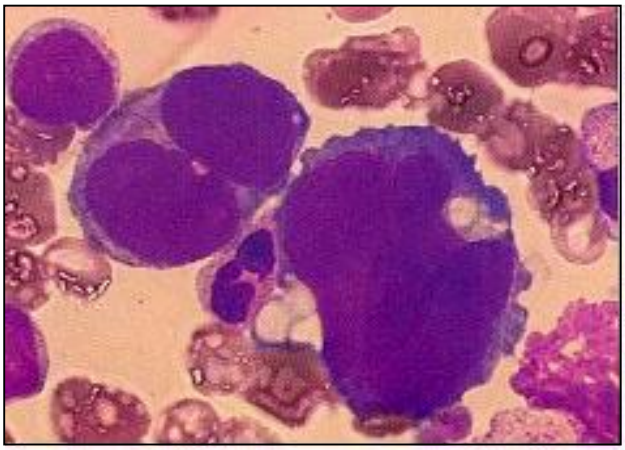
12692



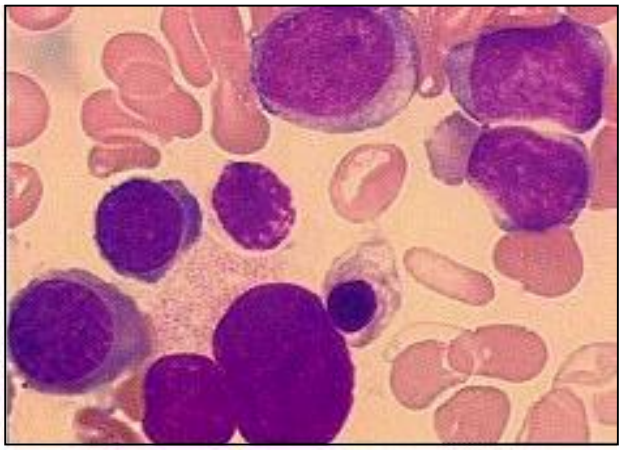
X 40 *12699*



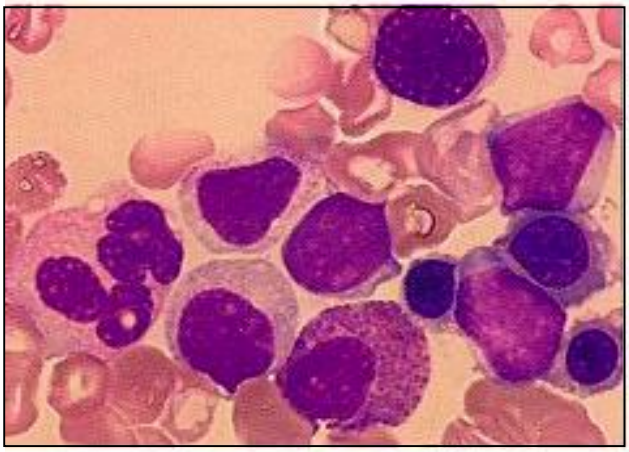
12701



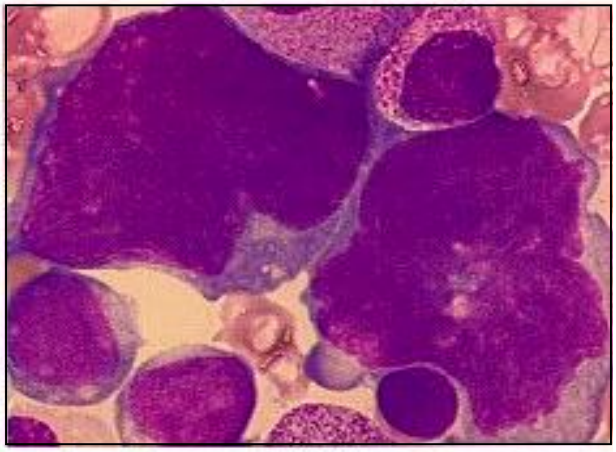
12703



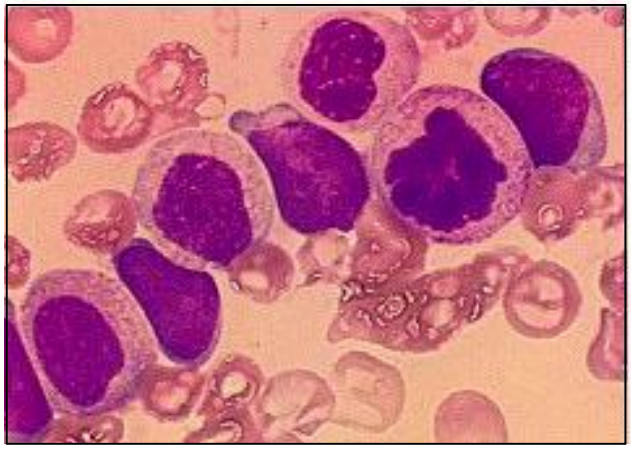
12709



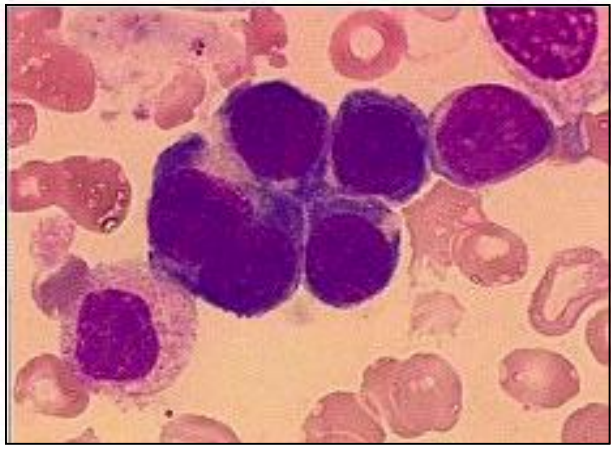
12710



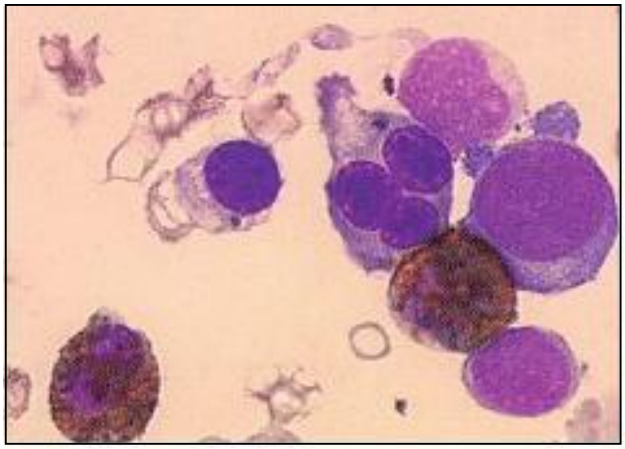
12713



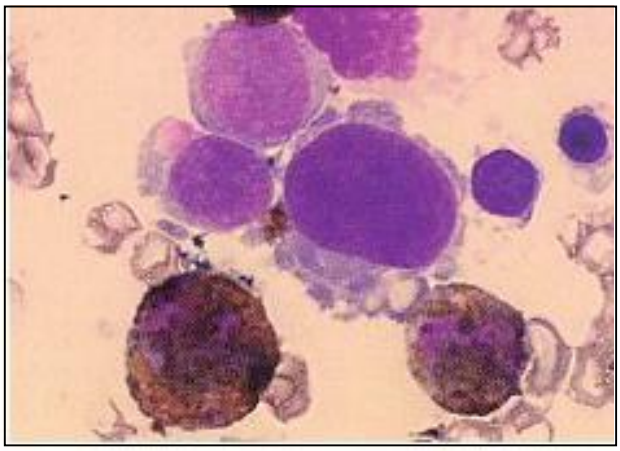
12714



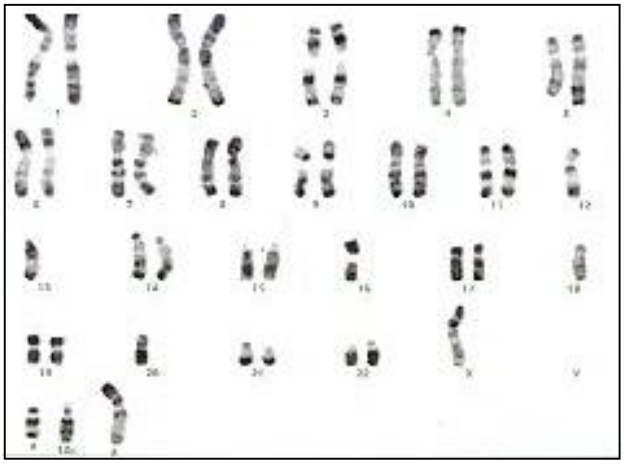
12715



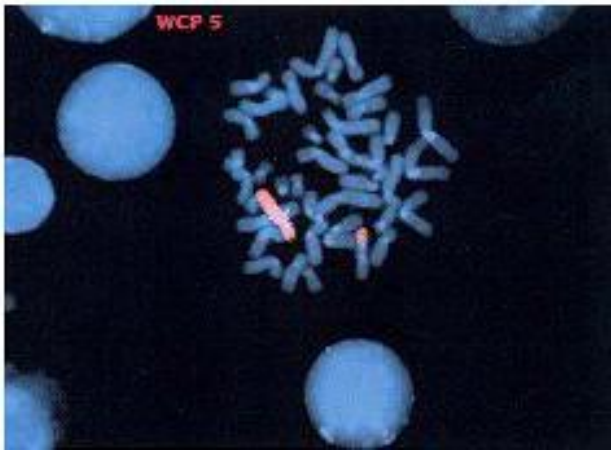
MPO *12722*



MPO *12723*



12869



12870

Description biologique :

Hémogramme : anémie normocytaire, normochrome arégénérative avec hémoglobine 7 g/dl, plaquettes 80 000/mm^3, globules blancs 6 100 mm^3, neutrophiles 71 %, éosinophiles 11 %, lymphocytes 8 %, blastes 14%

Myélogramme : moelle riche. Lignée granuleuse 43 %, érythroblastes 21 %, blastes 35 %. Il existe une dysmyélopoïèse importante, avec des anomalies prédominantes sur la lignée mégacaryocytaire : micromégacaryocytes, mégacaryocytes monolobés et de nombreux mégacaryocytes immatures de ploïdie variable. La lignée neutrophile présente des anomalies avec forme Pelger. La lignée érythroblastique montre des anomalies plus discrètes à type de macroblatose.

Cytochimie : la plupart des blastes sont péroxydases négatives.

Cytogénétique : 43,-44,X,-X,dic(5,18)(qll,pter),-12,-13,-16,-20,+m1,+m2,+1-2mar [20].

Diagnostic proposé : code ADICAP H180.

Leucémie aiguë avec trilineage (leucémie type « secondaire »).

LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES (MDS)

Les syndromes myélodysplasiques représentent un groupe hétérogène d'hémopathies myéloïdes caractérisées par des cytopénies du sang périphérique contrastant avec l'existence d'un moelle normo ou hypercellulaire. Les paramètres de présentation hématologique sont essentiellement dominés par l'existence d'une anémie, habituellement normocytaire et non régénérative d'où le terme d'anémie « réfractaire » qui leur a été donné. A cette anémie s'associent fréquemment et à des degrés variables une thrombopénie et une neutropénie. L'analyse cytologique de la moelle représente l'élément essentiel du diagnostic.

Cinq catégories de MDS ont été schématiquement séparées pour organiser les constatations assez disparates rencontrées dans ce groupe d'affection. Leur distinction est principalement basée sur le pourcentage des blastes médullaires. A cet excès variable de blastes médullaires s'associent des anomalies morphologiques et fonctionnelles des éléments de maturation des diverses lignées (dysmyélopoïèse).

AR, AREB, AREB-t

Les Anémies Réfractaires sans excès de blastes (AR), Anémies Réfractaires avec excès de blastes (AREB), et les AREB en transformation (AREB-t) ont en commun les divers degrés de dysmyélopoïèse et se distinguent entre elles par le taux croissant de blastes médullaires, la catégorie AREB-t (20 à 30 % de blastes) étant en fait une forme frontière avec les LAM M2/M4 dont elles partagent souvent l'histoire naturelle et le pronostic. L'importance pratique de cette subdivision AR, AREB, AREB-t est liée à la valeur péjorative du taux croissant des blastes médullaires.

OBSERVATION CD 25

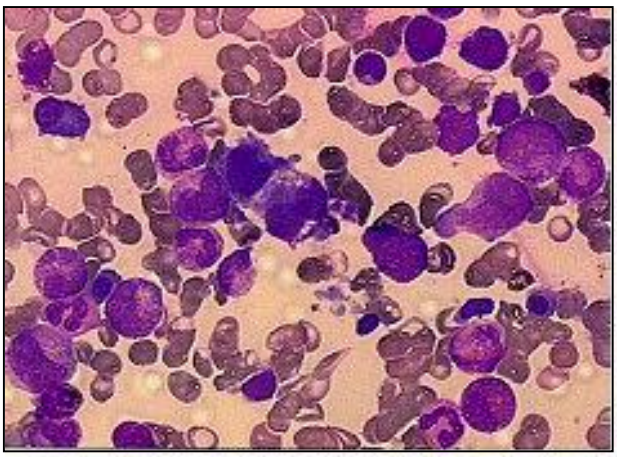
Renseignements cliniques :

Patient de 56 ans hospitalisé pour une récidive d'un cancer ORL avec métastases pulmonaires, métastases osseuses. Altération de l'état général. Transféré pour soins palliatifs. Chimiothérapies appliquées: Cisplatine-5 FU puis Carboplatine-5FU-Bléomycine suivi de traitement chirurgical et radiothérapie.

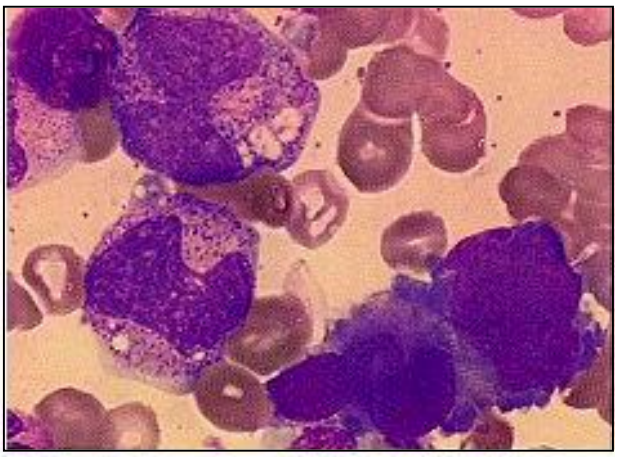
Description biologique :

Hémogramme : hémoglobine 10 g/dl, globules blancs 2 600/mm^3, plaquettes 13 000/ mm^3

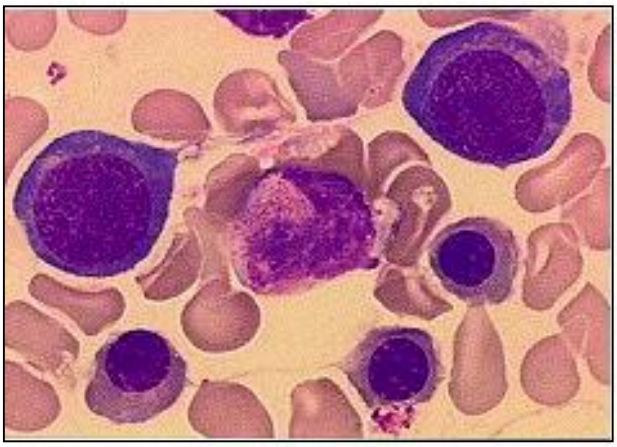
Myélogramme : moelle riche avec excès de blaste modéré (moins de 10 %), anomalies morphologiques de toutes les lignées myéloïdes particulièrement la lignée mégacaryocytaire avec un nombre important de micromégacaryocytes.



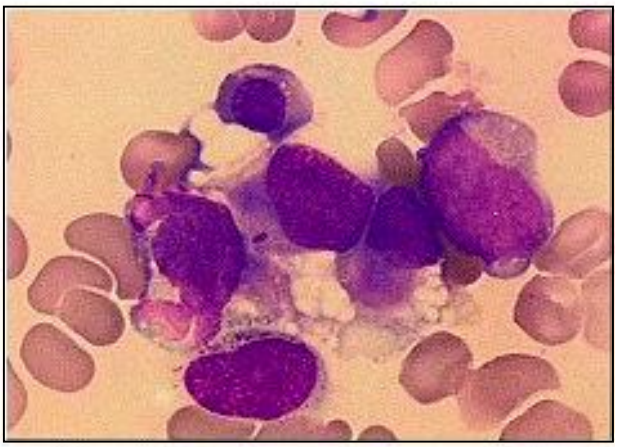
X 40 *13116*



13118

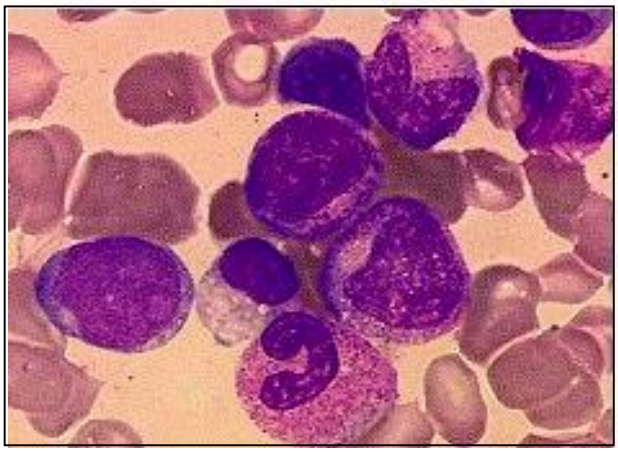


13119

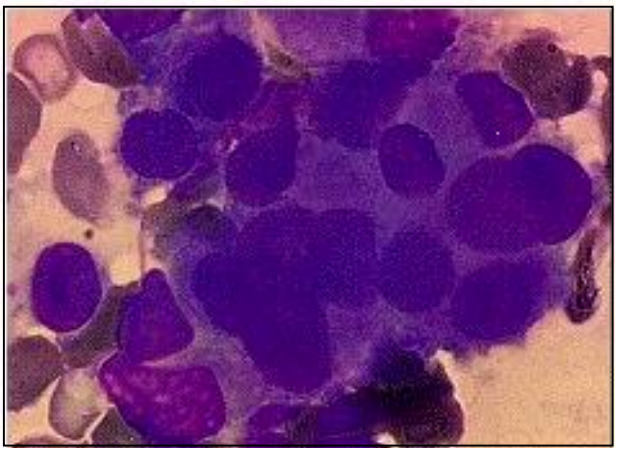


13120

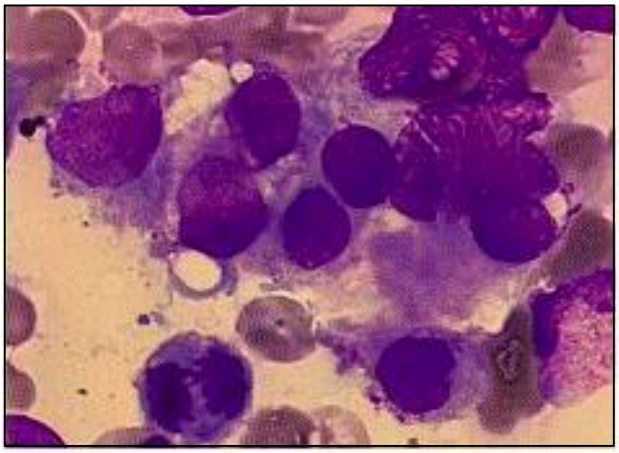
CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique



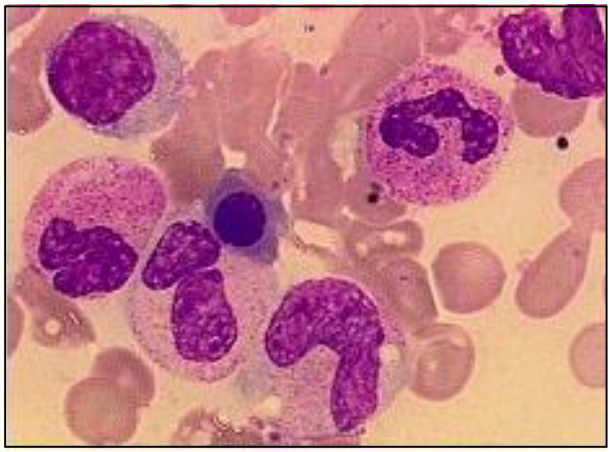
13122



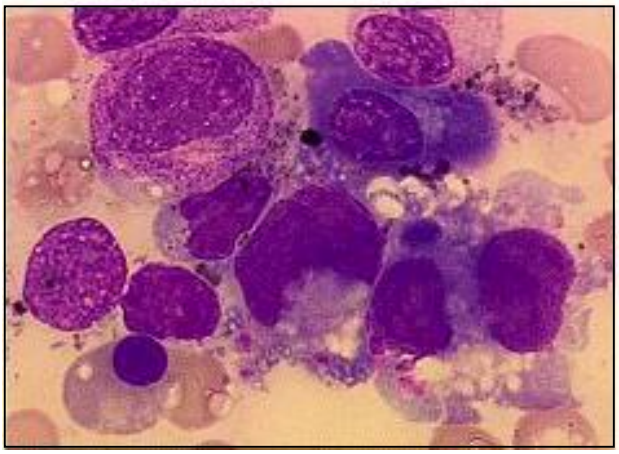
13124



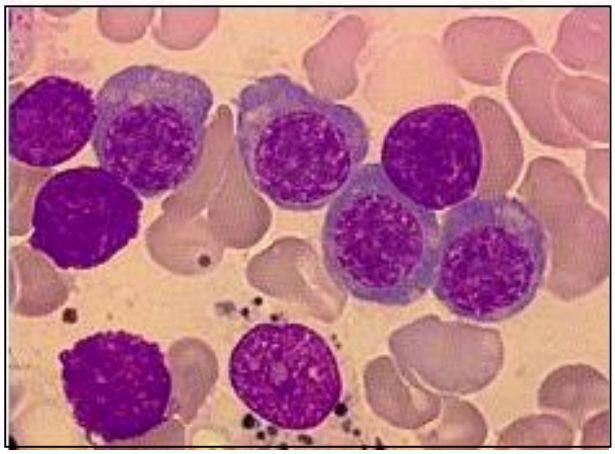
13125



13129



13130



13126

Cytogénétique : 45,XY,-7, del(2)(q?24q?34) [12] / 46,XY [1]

Diagnostic proposé : code ADICAP H219 H262

Syndrome myélodysplasique du type Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes (AREB), secondaire à une chimiothérapie.

Le syndrome AR 5q-

Parmi les MDS, certaines ont des spécificités cytologiques et cliniques, au premier rang desquelles les cas d'AR associées à une délétion du bras long du chromosome 5. Cette entité est caractérisée par une anémie avec hyperplaquettose (ou un taux normal) survenant chez des sujets âgés, une prédominance du sexe féminin, une moelle de type AR sans excès de blastes et la présence caractéristique dans la moelle de mégacaryocytes de ploïdie normale mais non segmentés (mégacaryocytes monolobés). Du point de vue cytogénétique, ces patients ont une délétion isolée du bras long du chromosome 5 (5q-). Cliniquement, leur pronostic est particulièrement favorable.

OBSERVATION CD 26

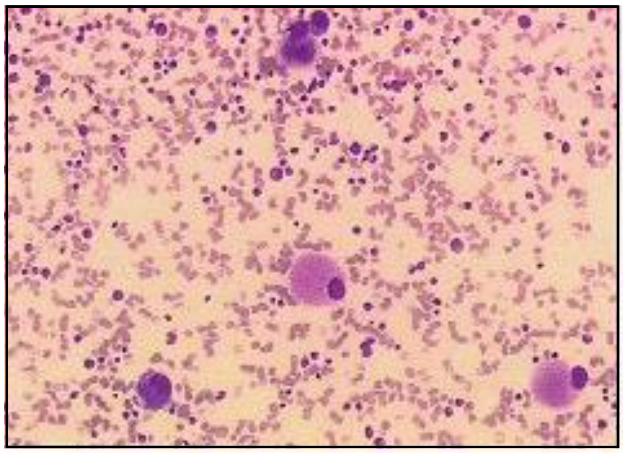
Renseignements cliniques :

Femme de 77 ans hospitalisée pour asthénie et dyspnée d'effort. Examen clinique montrant une pâleur.

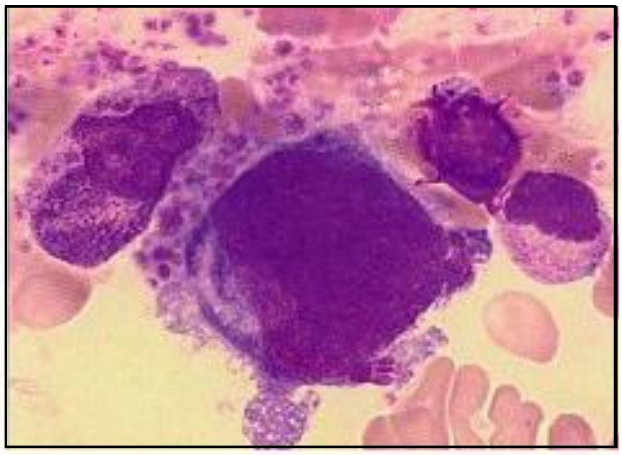
Description biologique :

Hémogramme : hémoglobine 7g/dl, plaquettes 335 000/mm^3, globules blancs 5 600 neutrophiles 50 %, monocytes 5 %

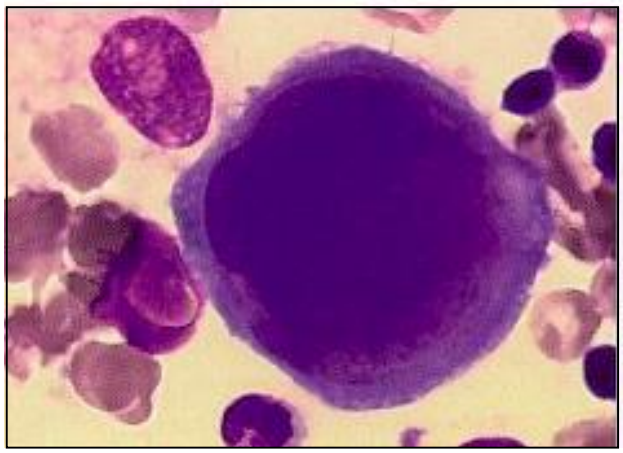
Myélogramme : moelle de richesse moyenne sans excès de blastes et sans dysgranulopoïèse. Excès de mégacaryocytes présentant à tous les stades de ploïdie un noyau monolobé. Pas de micromégacaryocytes.



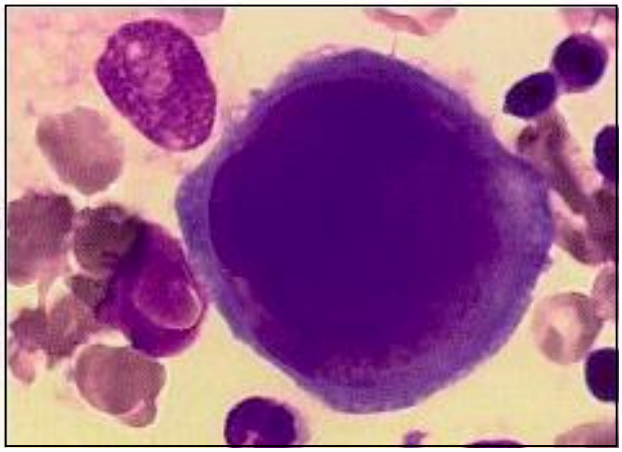
X 10 *14984*



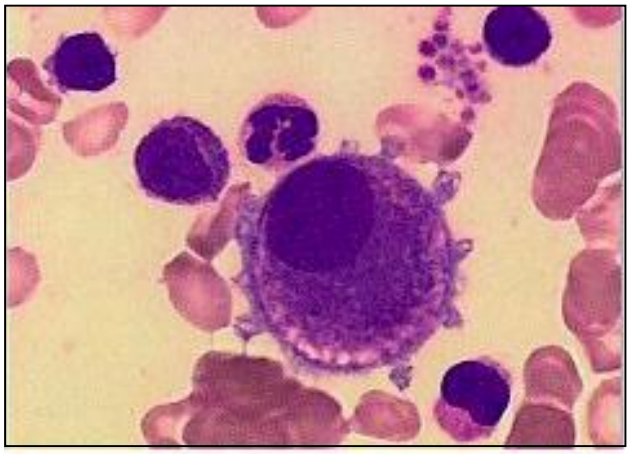
14991



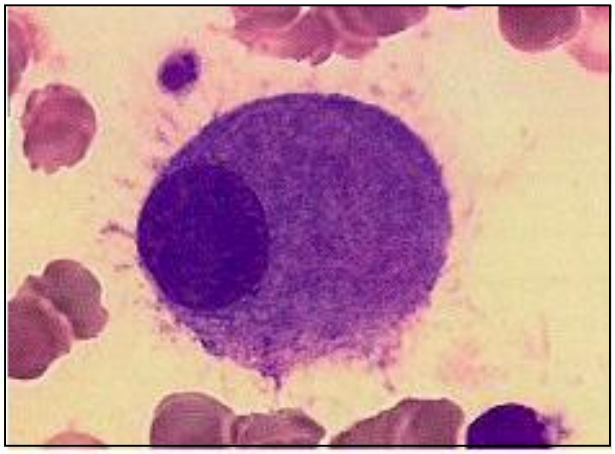
14989



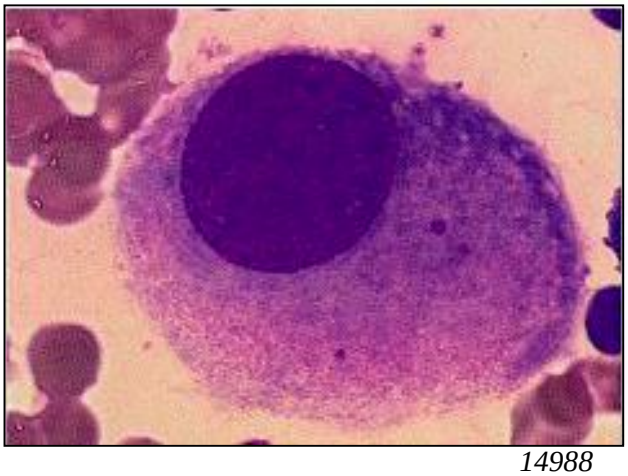
14985



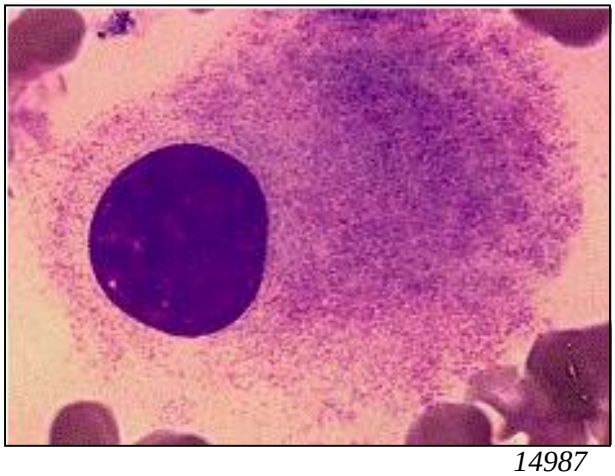
14992



14993



14988



14987

Cytogénétique : 46,XX,de1(5)(q23q34) [20]

Diagnostic proposé : code ADICAP H230

Anémie réfractaire avec anomalie des mégacaryocytes type 5q-

CAHIER DE Formation BIOFORMA version numérique

ARS (Anémie Réfractaire Sidéroblastique)

L'ARS est caractérisée par l'existence d'une anémie normochrome, non régénérative, accompagnée d'une moelle riche et fortement érythroblastique. Il existe une augmentation notable des sidéroblastes (coloration de Perls) avec > 15 % de sidéroblastes en couronne. Ces ARS ne s'accompagnent en général pas d'excès de blastes ni de signe de dysmyélopoïèse sur les lignées non érythroblastiques. Elles sont caractérisées cliniquement par une évolution lente, dominée par les conséquences de l'anémie et par un très faible risque de transformation leucémique.

OBSERVATION CD 27

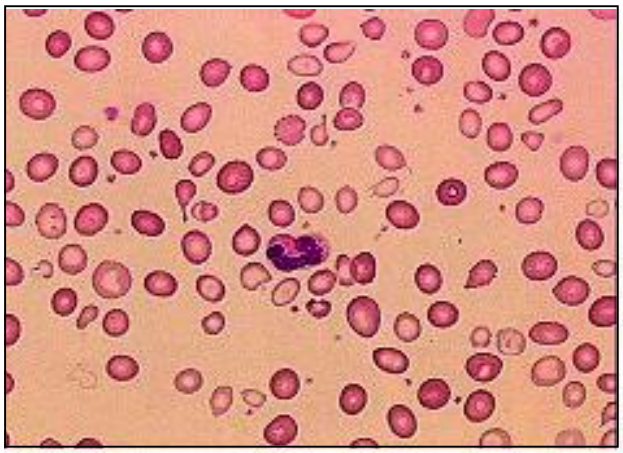
Renseignements cliniques :

Homme de 64 ans chez qui est découverte une anémie à l'occasion d'un hémogramme motivé par un essoufflement chronique. L'examen clinique ne montre pas d'hépatosplénomégalie.

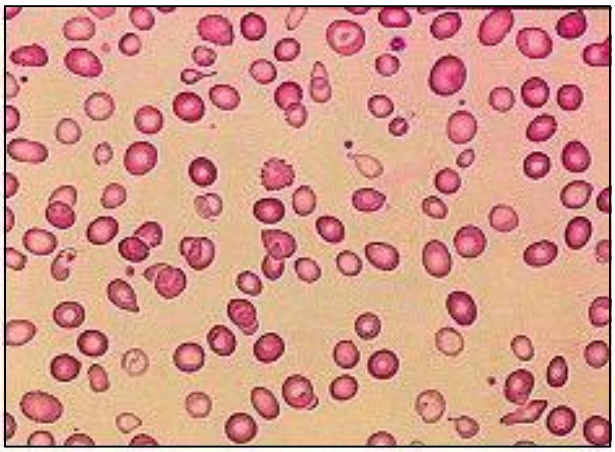
Description biologique :

Bilan biochimique : transaminases : 2N, albuminémie : 49,5g/l, pas de bloc βγ, temps de prothrombine : 80 %, fer: 42 mol/1, ferritine : 1 800 µg/l, pas de carence en folates, pas de carence en vitamine B12.

Hémogramme : Hémoglobine: 6,9g/dl, VGM : 104 fl, anisocytose, anisochromie, poïkilocytose. Impression de double population érythrocytaire (sujet non transfusé). Réticulocytes : 48 000/mm^3. Plaquettes : 287 000/mm^3. Globules blancs: 3 900/mm^3, neutrophiles 69 %, éosinophiles 1 %, basophiles 1 %, lymphocytes 24 %, monocytes 5 %.



X 40 *9607*



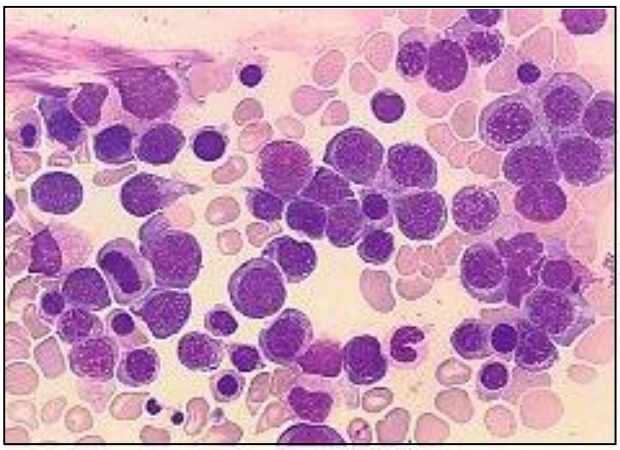
X 40 *9609*

9614

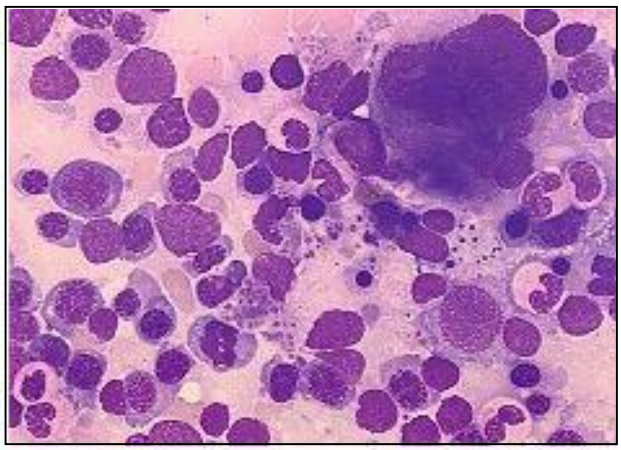
9612

Myélogramme : moelle riche, érythroblastique (55 %) avec des signes de dysérythropoïèse sans dysgranulopoïèse ni anomalies des mégacaryocytes.

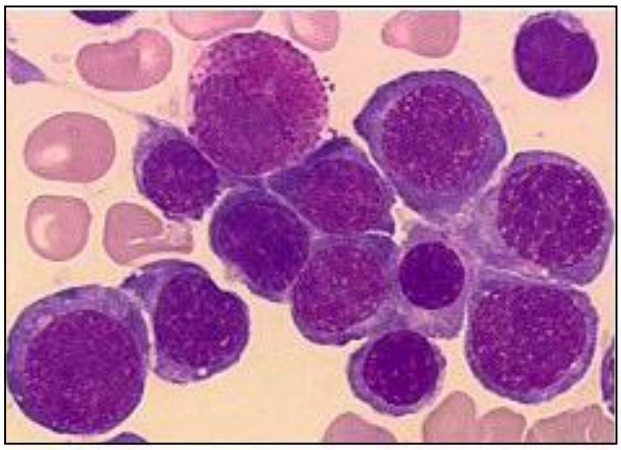
Cytochimie : Coloration de Perls : 80 % de sidéroblastes en couronne.



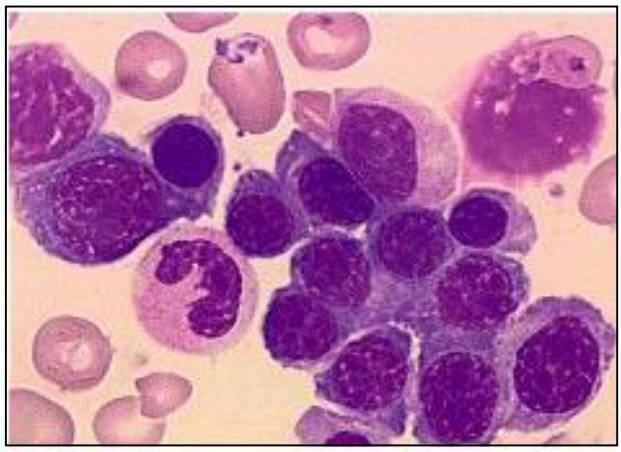
X 40 *9621*



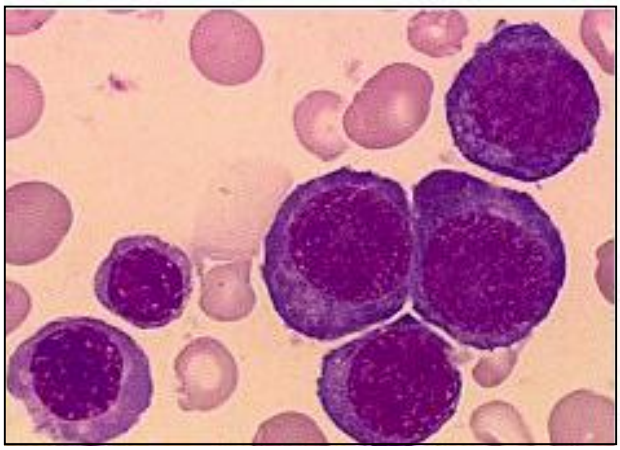
X 40 *9630*



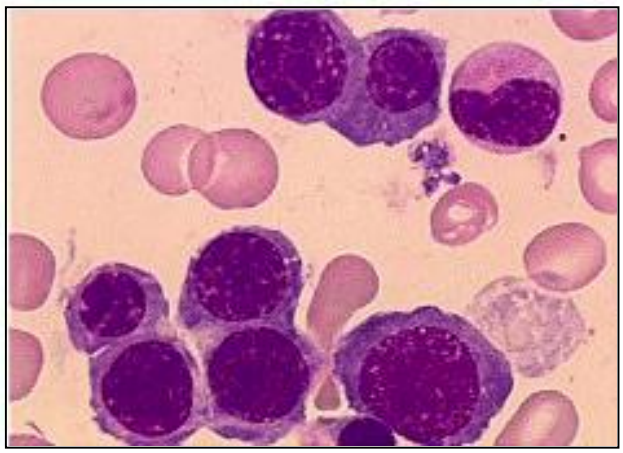
9622



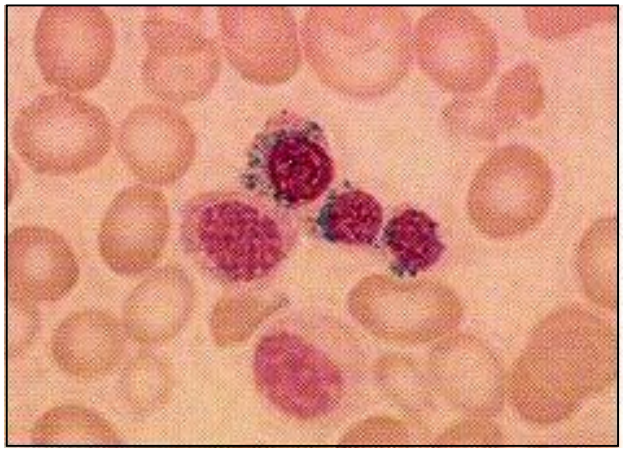
9627



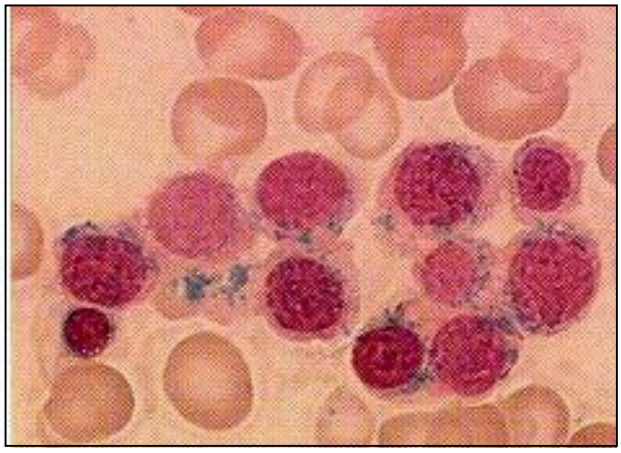
9624



9626



PERLS *9633*



PERLS *9638*

Cytogénétique : 46,XX [18]

Diagnostic proposé : code ADICAP H241

Anémie sidéroblastique (sans dysmyélopoïèse).

Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC)

Parmi les MDS, la LMMC s'individualise par l'existence d'une monocytose absolue dans le sang périphérique, soulevant de ce fait des problèmes de diagnostique différentiel, notamment avec les monocytoses réactionnelles. De façon caractéristique, cette monocytose (> 1 000/mm^3) s'accompagne d'une polynucléose, de l'absence d'excès de basophiles, de l'absence de myélémie importante et d'une leucocytose variable, quoique le plus souvent modérée. Ces critères permettent aisément de séparer les LMMC des autres syndromes myéloprolifératifs et de la leucémie myéloïde (LMC) en particulier. Le myélogramme, en général sans excès de blaste, n'apporte pas de contribution particulière par rapport aux autres formes de MDS (AR, AREB).

Du point de vue clinique et à l'encontre de l'ensemble des autres MDS, une splénomégalie est fréquemment retrouvée, notamment dans les formes les plus hyperleucocytaires. Le pronostic des LMMC est diversement apprécié, sans doute du fait de la diversité des facteurs associés comme les anomalies cytogénétiques, dont certaines peuvent être péjoratives (monosomie 7 par exemple).

Comme pour l'ensemble des MDS (à l'exception des ARS) le risque de conversion leucémique se situe à environ un tiers des cas.

OBSERVATION CD 28

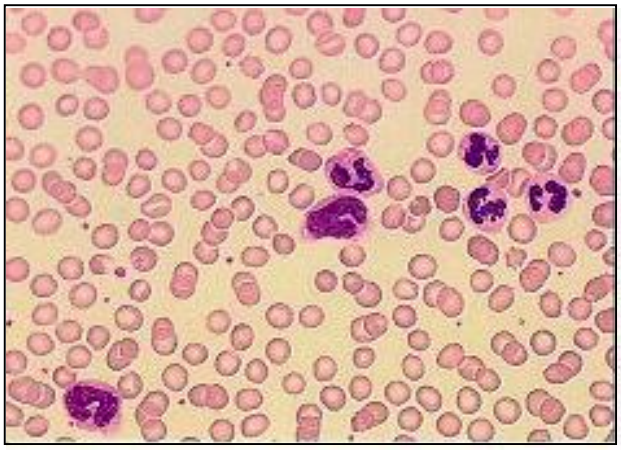
Renseignements cliniques :

Femme de 69 ans dont les premiers symptômes cliniques ont été des douleurs osseuses l'ayant amenée à consulter en rhumatologie. Le bilan effectué découvre une hyperleucocytose. L'examen clinique permet de palper un pôle de rate sans adénomégalies, sans lésions cutanées.

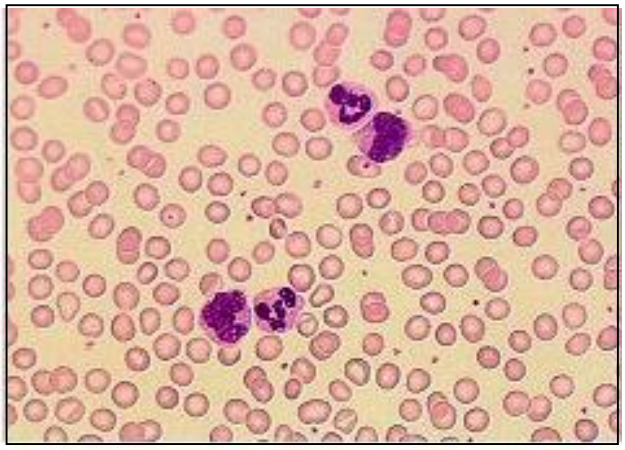
Description biologique :

Hémogramme : hémoglobine 13,1g/dl, plaquettes 440 000/mm, globules blancs 19 900/ mm^3, neutrophiles 56 % lymphocytes 20 %, monocytes 23 %.

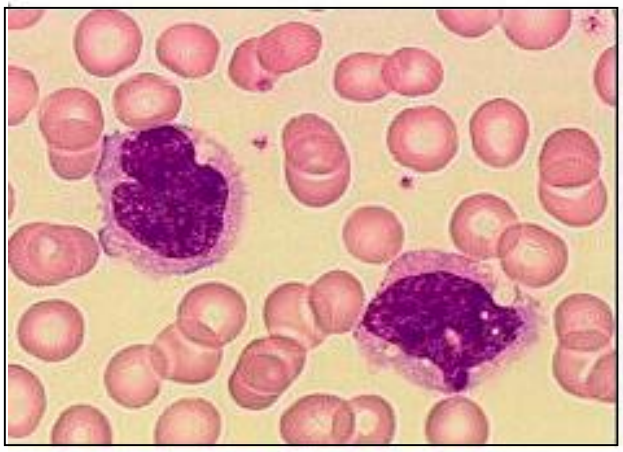
Les monocytes sanguins et la lignée granuleuse n'ont pas de dystrophie notable.



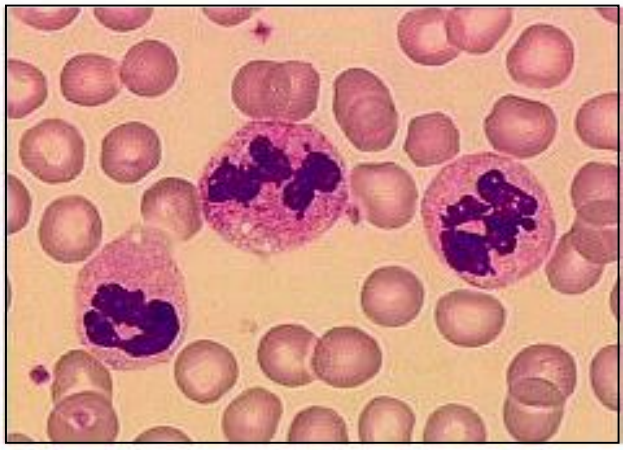
X 40 *14711*



X 40 *14710*

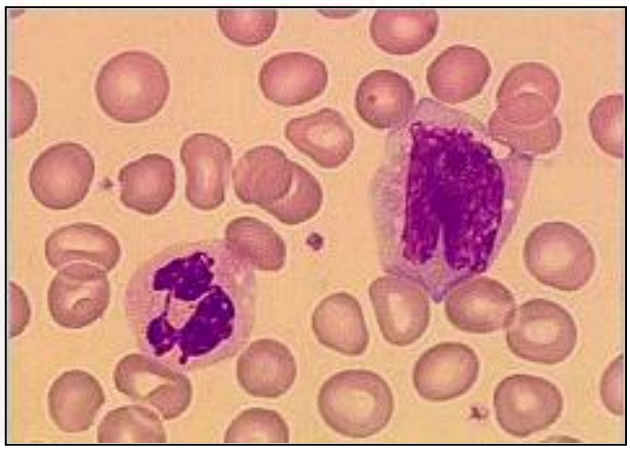


14705



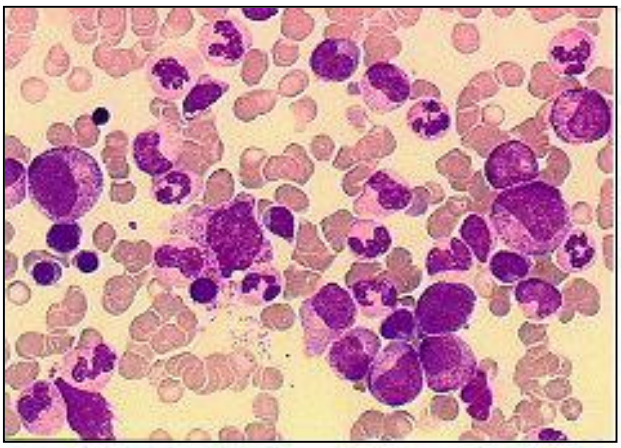
14706

14707

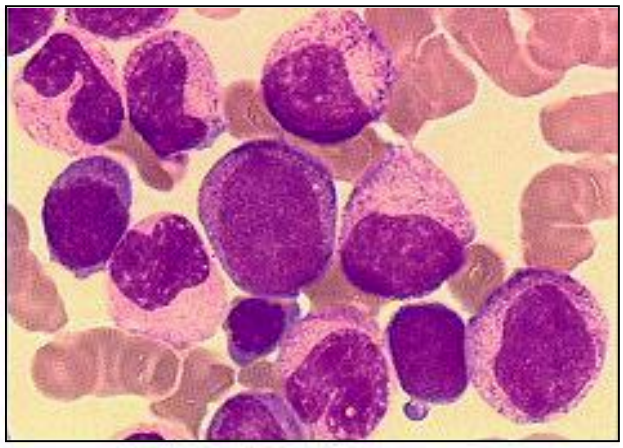


14708

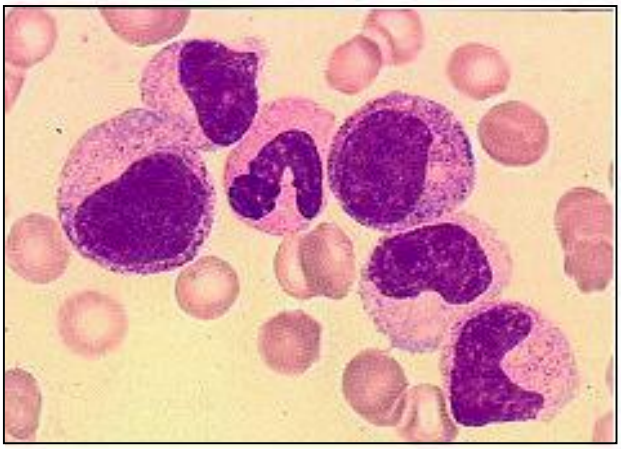
Myélogramme : moelle riche sans excès de blastes, lignée érythroblastique 15 % ; lignée neutrophile 64 %, précurseurs monocytaires 5 %, présence de mégacaryocytes sans anomalies.



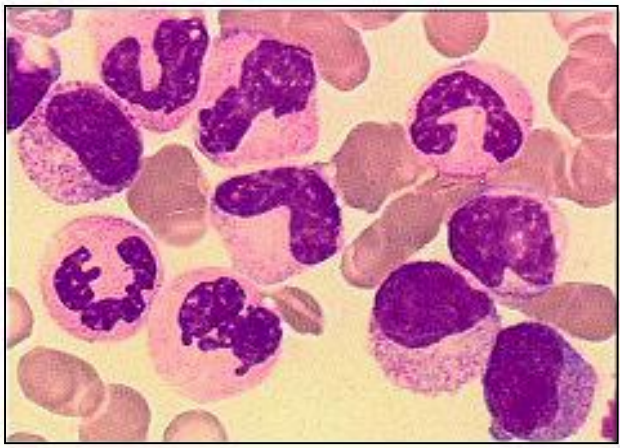
X 40 *14712*



14716

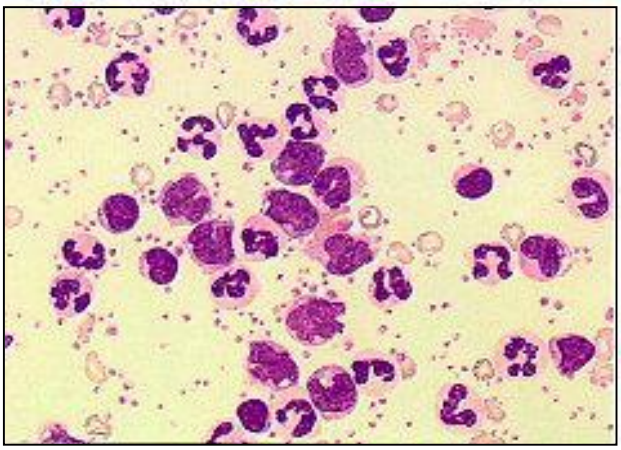


14719

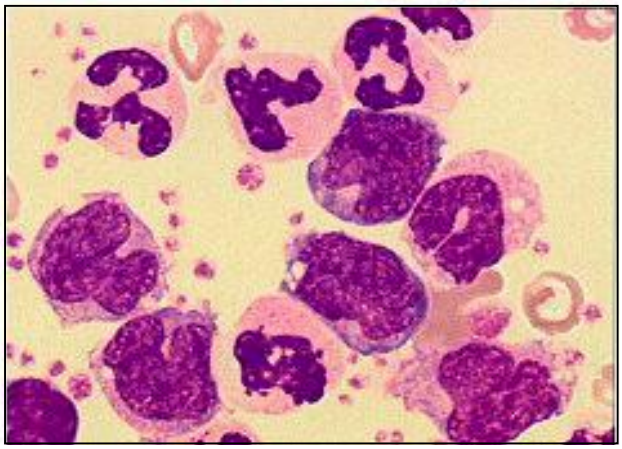


14717

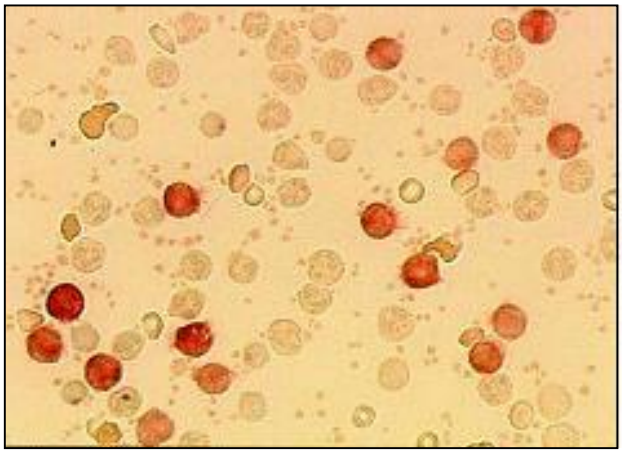
Cytochimie : Butyrate estérase : positivité des monocytes sanguins



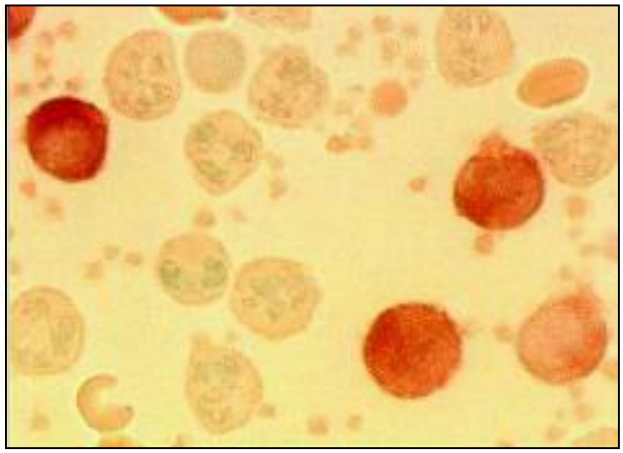
X 40 *14654*



14655



X 40 **ESTERASES** *14649*



X 40 **ESTERASES** *14865*

Cytogénétique :

46,XX [20]

Diagnostic proposé : code diagnostic H250

Leucémie myélo-monocytaire chronique

MYÉLÉMIE ET SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

La myélémie est définie par le passage dans le sang d'éléments cellulaires médullaires immatures de la lignée granuleuse, sans hiatus de maturation. Elle doit être interprétée en fonction des données clinico-biologiques associées

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

1/ Devant une myélémie (> 10 %) chronique,

il faut envisager en premier lieu un syndrome myéloprolifératif :

• leucémie myéloïde chronique montrant à l'hémogramme une leucocytose importante (comprise entre 25 et 100 000/mm^3 dans 25 % des cas et entre 100 et 300 000/mm^3 dans 50 % des cas) avec basophilie. La myélémie est comprise entre 25 et 65 %. Il existe fréquemment une thrombocytose (> 500 000/mm^3) avec anisocytose plaquettaire. La recherche de la translocation t(9;22) en cytogénétique standard est positive dans 95 % des cas ;

• splénomégalie myéloïde avec myélémie, anomalies morphologiques des hématies (hématies « en larme » ou dacryocytes), myélofibrose et ostéomyélosclérose.

Certaines myélodysplasies comme la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) peuvent présenter une myélémie mais l'hyperleucocytose est accompagnée d'une monocytose > 1 000/mm^3.

Enfin un envahissement médullaire par un lymphome ou par des métastases médullaires néoplasiques peut se révéler par une myélémie.

2/ La myélémie est transitoire, réactionnelle, peu importante (< 10 %) et isolée. Il peut s'agir d'une régénération médullaire après hémorragie aiguë, hémolyse. D'autres étiologies sont à rechercher :

- syndrome inflammatoire, intervention chirurgicale,
- infection bactérienne aiguë,
- tuberculose,
- prise médicamenteuse (corticothérapie, chimiothérapie ou facteurs de croissance).

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par la présence d'une anomalie chromosomique la t(9;22) ou le chromosome Philadelphie (Ph), de son équivalent moléculaire le réarrangement bcr/abl et par une évolution clinique en 3 phases : chronique, accélérée et de transformation aiguë (TA).

- Une splénomégalie est retrouvée dans 50 % des cas, le plus souvent modérée, parfois associée à une hépatomégalie

L'hémogramme montre une hyperleucocytose dépassant dans 85 % des cas 50 000 globules blancs/mm^3. La formule leucocytaire est très évocatrice, montrant 90 à 95 % d'éléments granuleux avec une polynucléose neutrophile (30 à 40 %), une éosinophilie (5 à 10 %), une basophilie (3 à 10 %), une myélémie constante, d'autant plus importante que la leucocytose est élevée et atteint 10 à 50 % des éléments. Elle est surtout constituée de métamyélocytes et de myélocytes, de quelques promyélocytes (3 à 5 %) et plus rarement de quelques myéloblastes (< 5 %). La morphologie de ces éléments granuleux est normale. Le reste de la formule est représenté par quelques lymphocytes et monocytes. L'anémie est absente ou très modérée. Une hyperplaquettose modérée (500 à 800 X 10^9/1) est habituelle. Une hyperplaquettose > 800 X 10^9/1 est rare, de même une thrombopénie.

Le caryotype montre la présence du chromosome Philadelphie. Il est effectué par la technique des bandes, sans stimulation, sur les cellules médullaires ou sur culture de cellules sanguines à condition qu'il y ait une myélémie. Il montre chez 90 à 95 % des patients l'existence d'une anomalie cytogénétique acquise: le chromosome Philadelphie Ph (22q) est un chromosome 22 raccourci, résultat d'une translocation réciproque entre les portions distales des bras longs des chromosomes 9 et 22, dite translocation standard t(9;22) (q34;qll). Chez 5 à 8 % des patients, il s'agit d'une translocation variante ou d'un Ph masqué par une translocation complexe impliquant plusieurs chromosomes ou d'autres anomalies cytogénétiques, ou enfin d'un caryotype apparemment normal.

Certains patients peuvent avoir des translocations complexes impliquant 3, 4 ou 5 chromosomes, incluant les chromosomes 22 et 9. Le Ph s'observe également dans 25 % des LA lymphoblastiques (LAL) de l'adulte, 5 % des LAL de l'enfant et dans quelques cas de LA myéloblastiques (LAM) mais il peut, en fait dans ces cas, correspondre à des anomalies moléculaires différentes de celles de la LMC.

Biologie moléculaire du Ph :

Le point de cassure sur le chromosome 9 se situe en 9834.1, au niveau de l'oncogène abl. Le point de cassure sur le chromosome 22 se situe en 22ql l.2, à un niveau variable sur une région dite bcr (breakpoint cluster région).

La translocation t(9;22) aboutit à la constitution sur le chromosome 22 d'un gène de fusion, hybride, comportant la partie 5' du bcr (avec les 11 ou 12 premiers exons), et la partie 3' de abl (avec les exons Ib à al1). Ce gène bcr/abl hybride est transcrit en un ARNm de 8,5 kb, lequel est traduit en une protéine hybride p210 avec 2 variantes différant de 25 amino-acides selon que l'exon b3 est incorporé ou non dans le gène hybride.

Biopsie médullaire :

Elle confirme le syndrome myéloprolifératif en montrant la disparition presque totale des vésicules adipeuses, l'hyperplasie des lignées granuleuse et mégacaryocytaire, la rareté des groupements d'érythroblastes. Par une coloration argentique, elle permet l'étude de la charpente réticulinique. Une discrète réticulofibrose s'observe dans 20 à 30 % des cas et une réticulofibrose franche d'emblée, dans moins de 10 % des cas.

Phase d'accélération :

Chez 60-70 % des patients, la crise blastique est précédée d'une phase d'accélération, qui dure en moyenne 18 mois et se caractérise par une résistance progressive au traitement. Des signes généraux apparaissent (fièvre, fatigue, malaise inexpliqué), le volume de la rate

augmente. Une anémie apparaît. Hyperleucocytose et/ou hyperplaquettose progressent. On observe une augmentation des basophiles et au myélogramme, une progression des blastes qui atteignent 10 à 30 % des éléments.

Phase de transformation aiguë (TA) :

C'est le mode naturel de terminaison de la maladie, après 3 ou 4 ans d'évolution précédée ou non d'une phase d'accélération.

Signes cliniques faisant évoquer une TA : fièvre, hémorragies, douleurs osseuses. Parfois des manifestations cliniques inhabituelles à la phase chronique révèlent la TA: nodules cutanés, tumeur osseuse, adénopathies, épanchement pleural, syndrome méningé.

Certains signes biologiques font évoquer la TA au cours de la surveillance : l'apparition d'une anémie et/ou d'une thrombopénie, d'une hyperplaquettose rebelle, une basophilie croissante, l'élévation du score des PAL, l'élévation du pourcentage des myéloblastes circulants (> 10 %), l'aggravation de la fibrose à la biopsie médullaire, l'apparition d'anomalies cytogénétiques surajoutées au Ph (duplication du Ph, Ph dicentrique, trisomie 8, trisomie 19, isochromosome 17).

Durant la phase chronique, le traitement conventionnel (Hydroxyurée) améliore indirectement le pronostic en éliminant les complications liées à l'hyperleucocytose mais il n'améliore pas la survie moyenne.

Seules les thérapeutiques permettant d'éradiquer le Ph peuvent modifier significativement l'évolution. Ce sont actuellement la greffe de moelle allogénique, l'interféron-alpha (IFN-a.), la greffe de cellules souches autologues. La guérison ne peut être que la conséquence de la suppression prolongée du Ph, y compris dans son expression moléculaire.

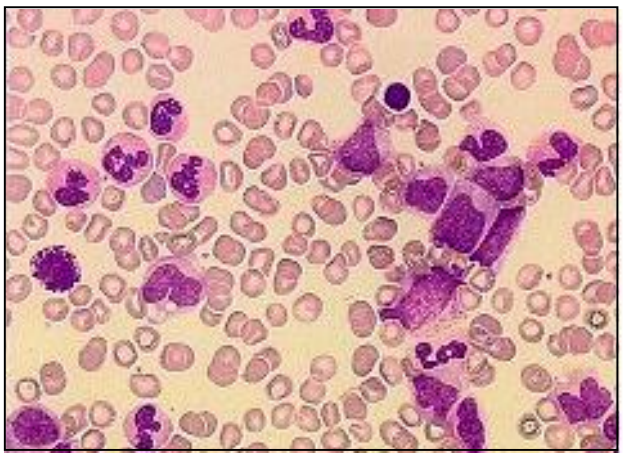
OBSERVATION CD 29

Renseignements cliniques :

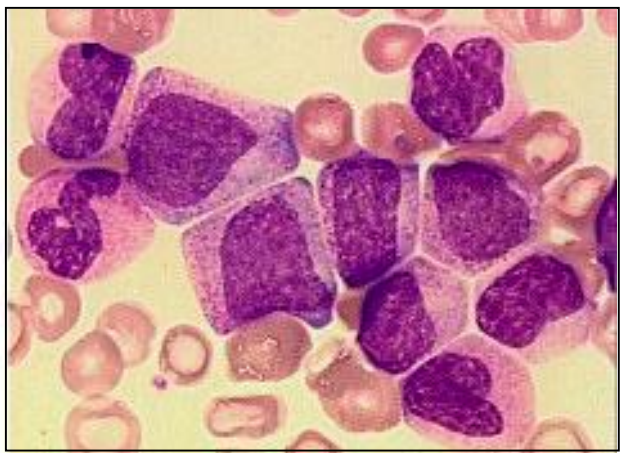
Homme de 57 ans ayant consulté pour douleurs épigastriques. A l'examen clinique, découverte d'une volumineuse splénomégalie isolée.

Description biologique :

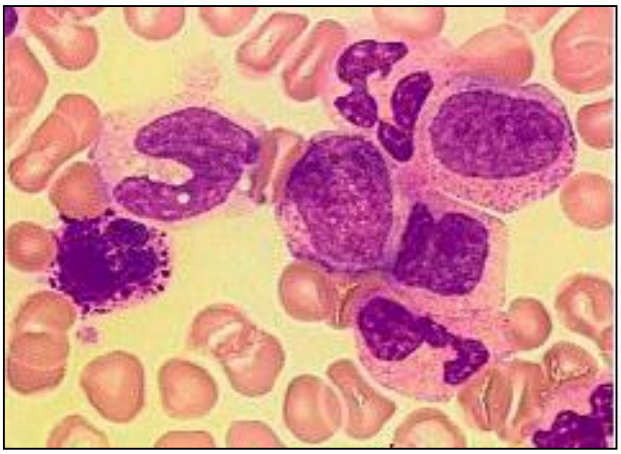
Hémogramme : hémoglobine 13,4g/dl, plaquettes 312 000/mm^3, lobules blancs 58 000/mm^3, neutrophiles 70 %, myélémie 20 %, basophiles 6 %.



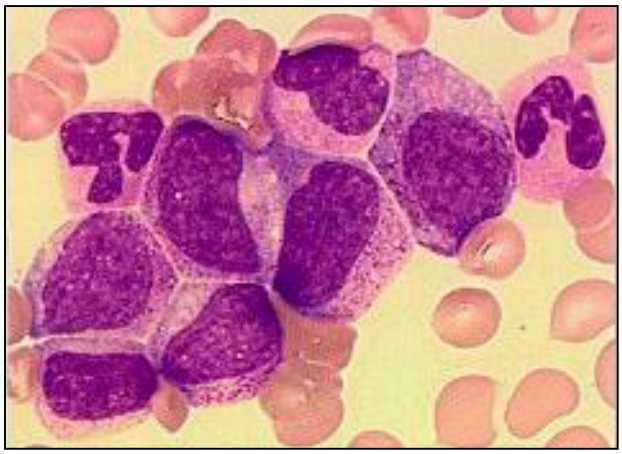
X 10 *14749*



14756

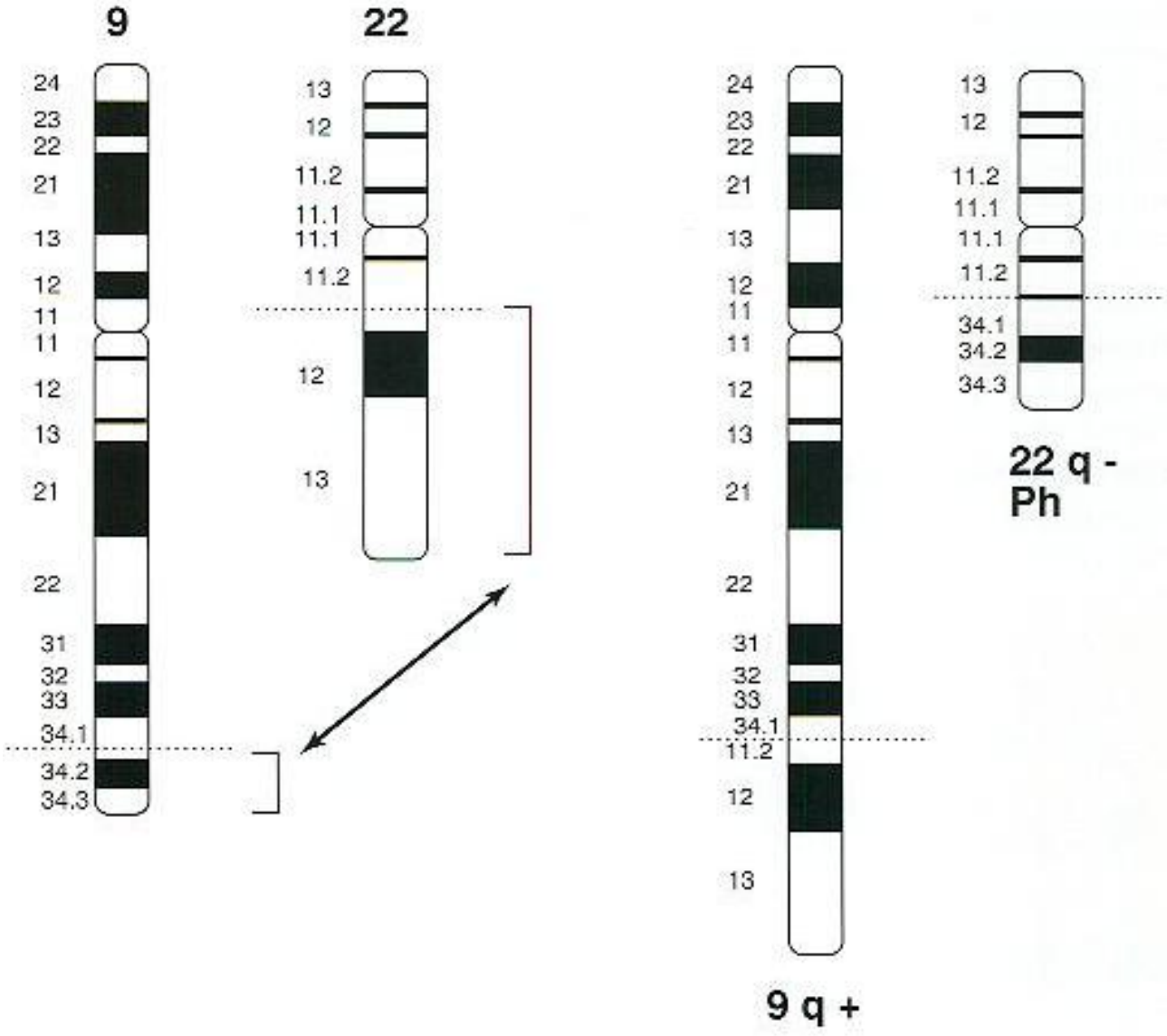


14759



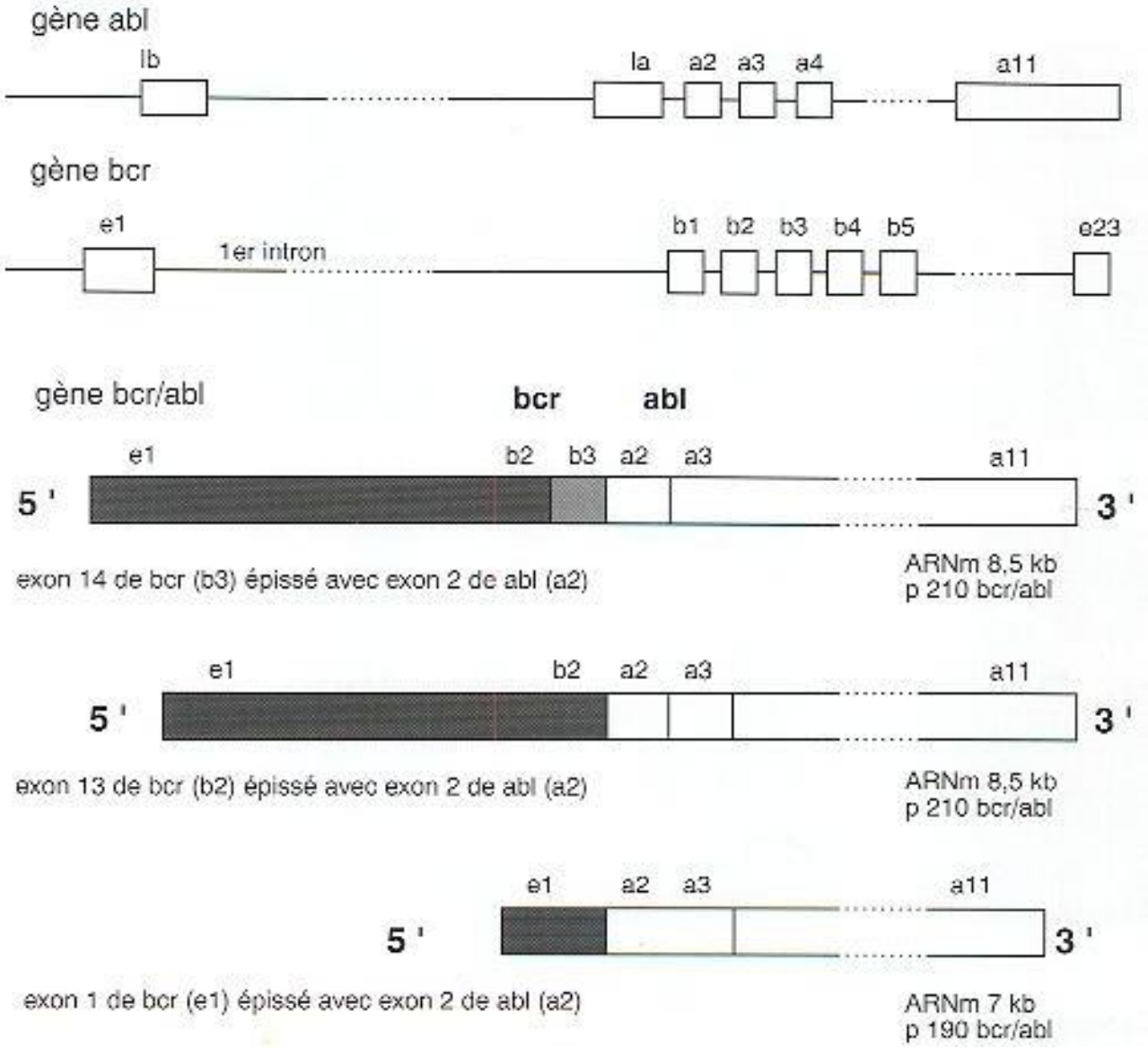
14758

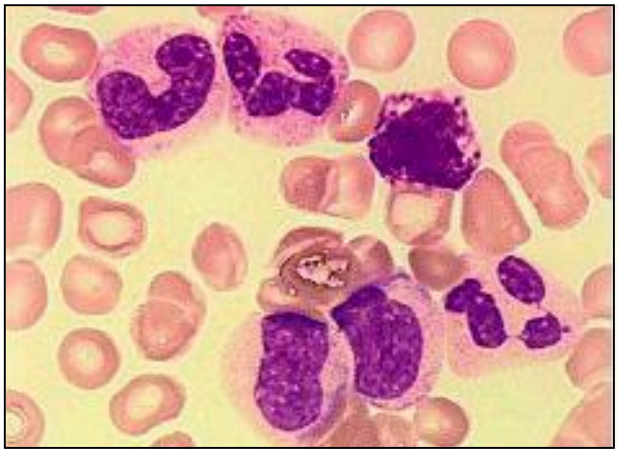
Translocation réciproque t(9;22)(q34;q11)



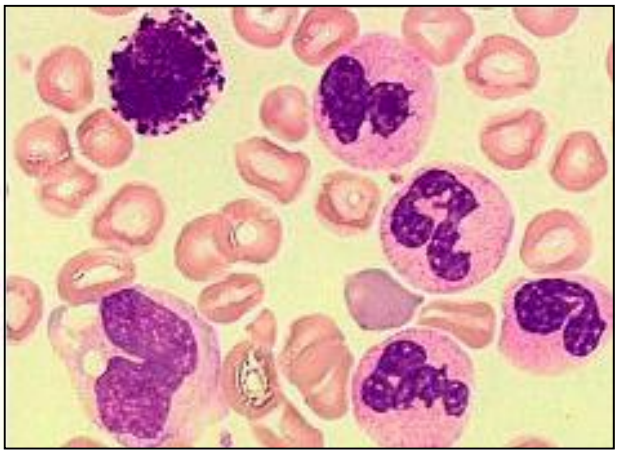
Les gènes abl, bcr, bcr/abl, les transcrits et la protéine de fusion p210$^{bcr/abl}$,

Le transcrit et la protéine p190 du Ph de la LAL



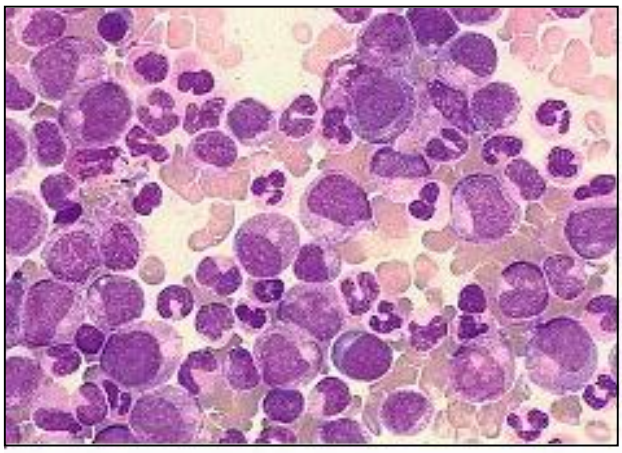


14755

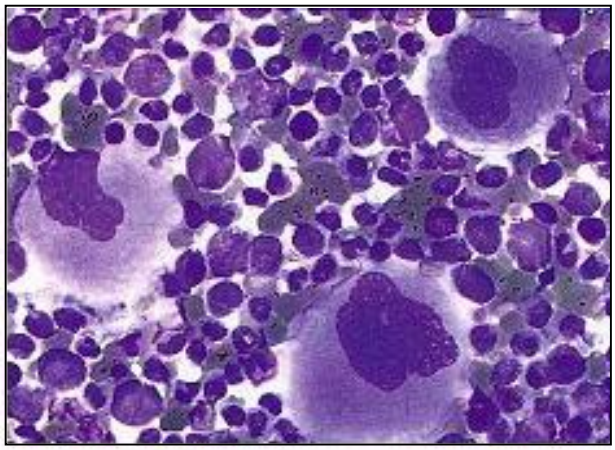


14754

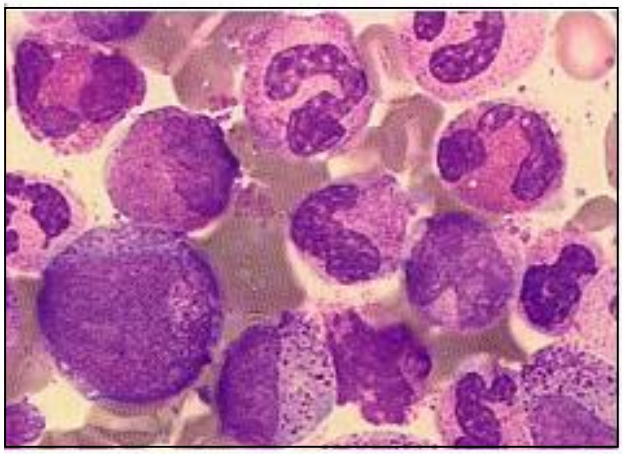
Myélogramme : moelle riche en cellules avec prédominance des éléments de la lignée neutrophile, sans excès de formes jeunes ; les mégacaryocytes sont présents en nombre augmenté et souvent regroupés en amas. Les érythroblastes sont diminués en proportion.



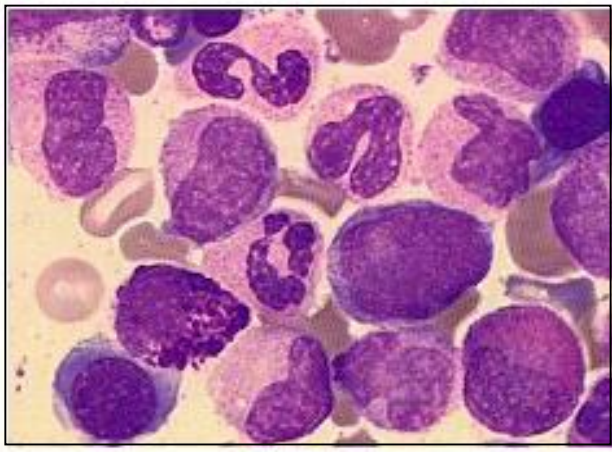
X 40 *14761*



X 40 *14772*

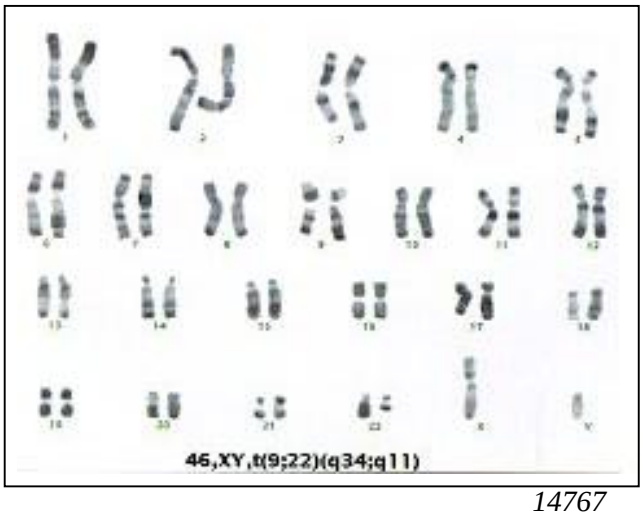


14773



14776

Cytogénétique : 46,XY,t(9;22)(g34;q11) [18]



14767

14769

Diagnostic proposé : code ADICAP H301

Leucémie myéloïde chronique

Thrombocytémie essentielle (TE)

La thrombocytémie est définie par un chiffre de plaquettes supérieur à 1 000 000/mm^3. La thrombocytémie essentielle est une entité appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Pour le Polycythemia Vera Study Group :

• les plaquettes sont > 600 000/mm^3,

• le volume globulaire total est normal (< 36 ml/kg pour un homme et < 32 ml/kg pour une femme),

• il n'existe pas de causes de thrombocytose secondaire ni d'ostéomyélosclérose,

• la translocation t(9;22) est absente en cytogénétique conventionnelle.

Il s'agit d'une pathologie touchant autant les hommes que les femmes. L'âge moyen lors du diagnostic est de 50 ans. L'affection se caractérise par :

- des thromboses artérielles et veineuses,

- des hémorragies dans 2/3 des cas, spontanées ou provoquées par un geste chirurgical,

- une splénomégalie modérée dans 80 % des cas,

- éventuellement une hépatomégalie.

La fréquence des signes fonctionnels retrouvés lors du diagnostic est la suivante : céphalées 48 %, asthénie 47 %, prurit 43 %, vertiges 43 %, sueurs 33 %, troubles visuels 31 %, amaigrissement 29%, paresthésies 29 %, dyspnée 26 %, arthralgies 26 %, douleurs épigastriques 24 %.

L'hémogramme met en évidence une thrombocytose (plaquettes > 600 000/mm^3 mais fréquemment 1 000 000/mm^3). Le nombre de leucocytes est normal dans 50 % des cas, lorsqu'il est augmenté (de 10 à 40 000/mm^3) il s'accompagne d'une polynucléose et d'une myélémie proportionnelle à la leucocytose. L'examen du frottis sanguin montre une anisocytose plaquettaire.

La biopsie ostéo-médullaire montre une moelle hyperplasique dans 40 % des cas avec de nombreux mégacaryocytes gros et hypersegmentés sans ostéomyélosclérose**.**

Le caryotype est normal dans 95 % des cas. Il n'est pas retrouvé de translocation t(9;22) en cytogénétique classique, bien que récemment quelques cas de Thrombocytémie Essentielle présentant cette translocation aient été décrits.

Un risque de transformation en leucémie aiguë myéloblastique ou mégacaryoblastique est décrit mais il serait imputable au traitement par Phosphore^{32}.

Les autres causes de thrombocytose comprennent :

• les syndromes myéloprolifératifs avec :

- la Leucémie Myéloïde Chronique mais il existe une hyperleucocytose avec myélémie et la translocation t(9;22) est retrouvée dans 95 % des cas en cytogénétique classique.

- la polyglobulie primitive (Polyglobulie de Vaquez) mais le volume globulaire total est augmenté, > 36 ml/kg chez l'homme, > 32 ml/kg chez la femme.

- la Splénomégalie Myéloïde se révélant rarement par une thrombocytose mais il existe dans ce cas des hématies « en larmes » ou dacryocytes, la biopsie ostéo-médullaire montre une ostéomyélosclérose, la translocation t(9;22) n'est pas retrouvée.

• les thrombocytoses secondaires ou réactionnelles à :

- des maladies infectieuses ou inflammatoires chroniques.

- des cancers.

- une asplénie ou hyposplénisme.

- une carence martiale.

- certaines prises médicamenteuses (Vincristine, Epinephrine, Lithium...).

Mais dans ces cas il n'existe pas de manifestations hémorragiques ni thrombotiques, la thrombocytose n'est pas majeure et l'étude des fonctions plaquettaires ne met pas en évidence d'anomalies.

• les syndromes myélodysplasiques :

- Anémie Réfractaire avec chromosome 5q-, mais l'anémie est macrocytaire arégénérative, le myélogramme montre des anomalies de maturation des trois lignées (dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse).

Le traitement de la TE utilise l'Hydroxyurée à des posologies adaptées à la thrombocytose.

OBSERVATION CD 30

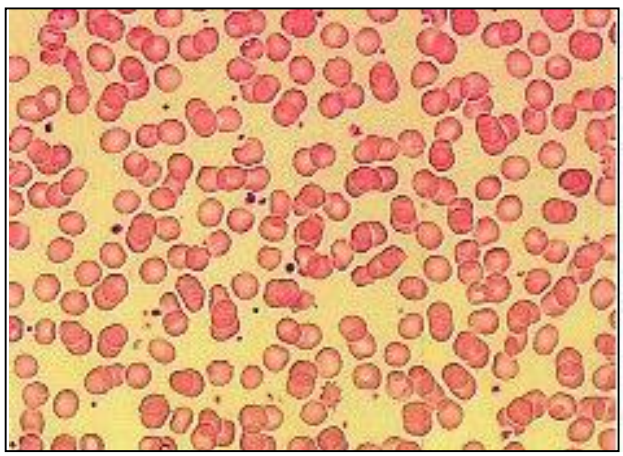
Renseignements cliniques :

Homme de 60 ans chez qui est découverte une hyperplaquettose sur un hémogramme fait lors d'un bilan motivé par des céphalées et des sensations paresthésiques du visage. L'examen clinique ne décèle pas d'hépatosplénomégalie.

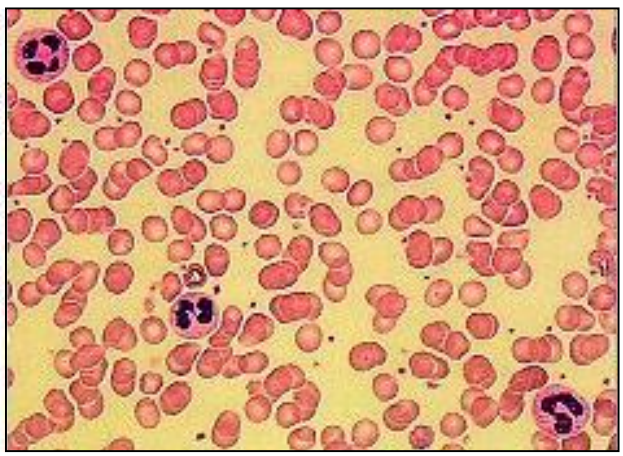
Description cytologique :

Hémogramme : hémoglobine 14,8g/dl, VGM 93 fl, globules blancs 6 400 mm^3 avec formule normale, plaquettes 993 000/mm^3.

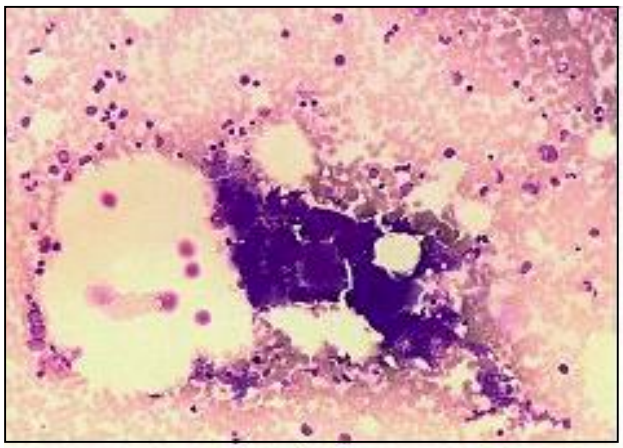
Myélogramme : moelle d'aspiration difficile avec frottis pauvre en cellules. Cette pauvreté contraste avec la présence de très nombreux amas plaquettaires et de nombreux mégacaryocytes dystrophiques et de taille volumineuse.



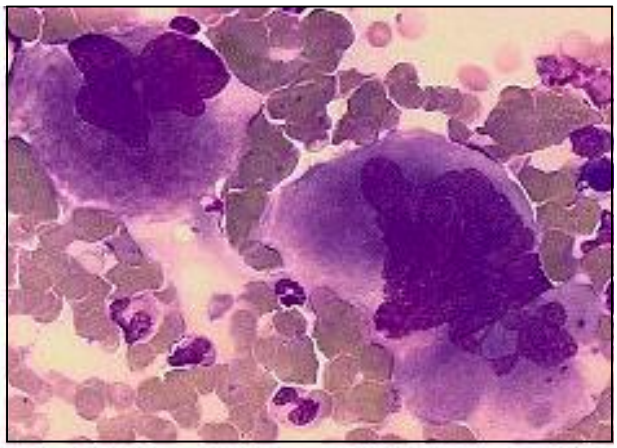
X 40 *14783*



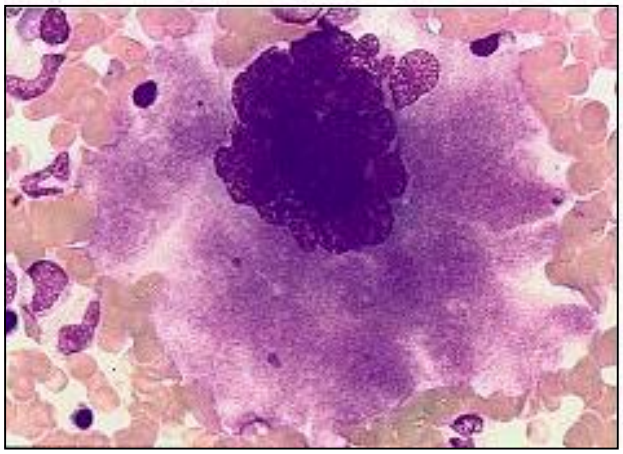
X 40 *14786*



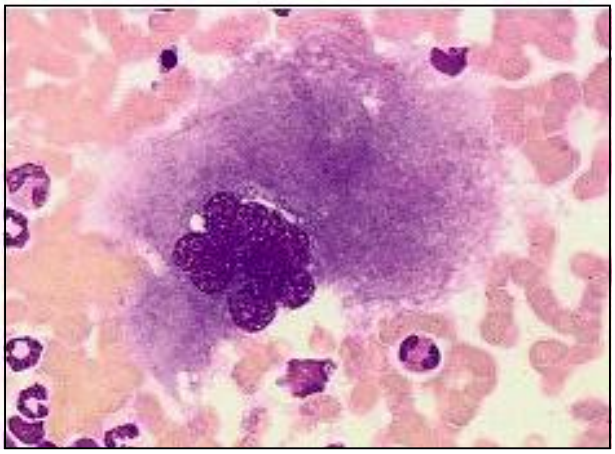
X 10 *14788*



14789



14791



14792

Examens complémentaires :

Cytogénétique: 46,XX [38]

Diagnostic proposé : code ADICAP H 340

Thrombocytémie essentielle

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

Leucémie Lymphocytaire Chronique B (LLC-B)

Une lymphocytose absolue (supérieure à 4 000/mm') et chronique (persistante plus de 6 mois) est dans la majorité des cas la traduction d'une LLC-B. Dans les cas typiques, les cellules lymphoïdes sont de petite taille, avec un noyau entouré d'un anneau de cytoplasme, bien visible quoique assez peu étendu. Le noyau et le cytoplasme ont un profil régulier, même si de petites irrégularités nucléaires puissent communément se voir. Le cytoplasme est homogène, faiblement basophile et dépourvu de grains. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé. Le noyau présente des renforcements sombres nettement séparés par des espaces plus clairs, donnant l'impression de mottes chromatiniennes ; les nucléoles ne sont pas ou peu visibles. Cette description schématique ne doit pas cacher qu'un certain degré de variation morphologique existe cependant d'un patient à l'autre, et en particulier il n'est pas exceptionnel de rencontrer un petit contingent de prolymphocytes qui n'excède pas 10 %. Il faut souligner d'ailleurs qu'au cours de l'évolution d'une LLC, le taux de ces cellules augmentent sans qu'il n'y ait de modification de l'expression des molécules de membrane.

Les frottis médullaires montrent une infiltration lymphocytaire d'importance variable. L'étude histologique de la biopsie médullaire permet de montrer un infiltrat lymphoïde, interstitiel, nodulaire, mixte ou diffus ; si ces différents aspects ont un impact sur le pronostic, ils ne sont pas pris en considération dans les protocoles thérapeutiques. De ce fait, cet examen n'apparaît pas comme indispensable.

Si la présence d'adénopathies superficielles est fréquente dans la LLC-B, la biopsie ganglionnaire n'est habituellement pas pratiquée. Une telle biopsie devient cependant nécessaire lorsque l'examen morphologique et/ou le phénotype immunologique s'écartent des constatations habituelles ou en cas de suspicion de transformation histologique en syndrome de Richter (lymphome à grandes cellules).

La LLC-B est classée en trois stades dans la classification de Binet :

- Le stade A est défini par une lymphocytose isolée, sans anémie, ni thrombopénie. L'examen clinique montre moins de trois territoires ganglionnaires atteints.

- Le stade B est défini par l'absence d'anémie et de thrombopénie. Il existe au moins trois aires ganglionnaires atteintes.

- Le stade C est défini par la présence d'une anémie et/ou d'une thrombopénie, quel que soit le nombre d'aires ganglionnaires atteintes.

La faible intensité des immunoglobulines de surface, l'expression des molécules CD5 et CD23 et la faible expression du CD22 caractérisent la LLC-B.

La présence d'anomalies cytogénétiques dans la LLC a un impact sur le pronostic: la médiane de survie des patients avec un caryotype normal est de 15 ans, elle est réduite de moitié (7,5 ans) chez les patients présentant des anomalies clonales. L'impact sur le pronostic est cependant dépendant du type d'anomalie cytogénétique. Les principales anomalies cytogénétiques sont la trisomie 12, les del (13)(ql2ql4), les anomalies du chromosome 14 comme la t(11;14)(q13;q32), les anomalies du chromosome 6 et les anomalies en 17p13. La présence d'une trisomie 12 a un impact négatif sur le pronostic : cet impact est plus réduit en cas d'anomalie du chromosome 13 ou du chromosome 14.

LLC de type « mixte » (LLC/LPL)

Certaines formes de LLC sont morphologiquement moins monomorphes que la forme typique, soit du fait d'un mélange de petits lymphocytes et de prolymphocytes (> 10 % et < 55 % des cellules lymphoïdes), (LLC/LPL), soit par l'existence d'un contingent (> 15 %) de cellules clivées ou lymphoplasmocytaires (LLC mixte atypique). Certaines données laissent suggérer une différence concernant le pronostic avec en particulier une moindre sensibilité au traitement des formes mixtes.

Dans les formes LLC/LPL, le phénotype peut être identique à celui d'une LLC dans environ 2/3 des cas ou d'une LPL dans 1/3 des cas. Les formes mixtes atypiques auraient une expression forte des SIg, du FMC7 et une expression plus fréquente du CD11c.

Les anomalies cytogénétiques ne seraient pas très différentes dans les formes mixtes et des t(11;14) ont été décrites. Cependant la présence d'une trisomie 12 serait plus fréquente dans les formes de LLC avec morphologie atypique. Le rôle de la mutation de la p53 n'est pas à exclure dans la transformation en syndrome de Richter.

Une étude récente concernant 270 patients atteints de LLC stade A dans la classification de Binet a montré que la morphologie avait un impact sur la progression de l'hémopathie et que cette progression était plus fréquente dans les formes LLC/LPL que dans les formes de LLC mixtes atypiques. L'impact de la morphologie était indépendant de la présence d'une trisomie 12.

OBSERVATION CD 31

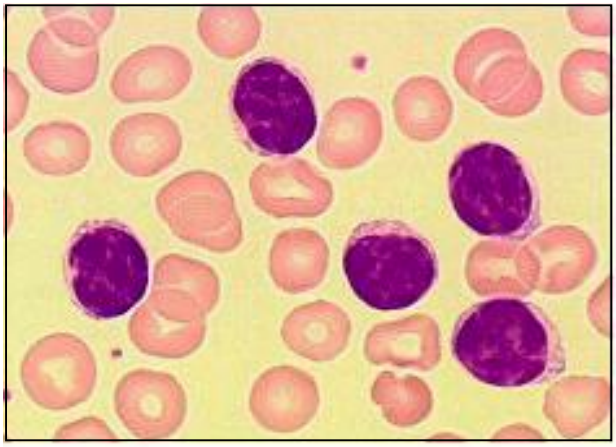
Renseignements cliniques :

Découverte fortuite en 1971 d'une hyperlymphocytose amenant à poser le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Hyperleucocytose à 12 000 globules blancs dont 60 % de lymphocytes. A ce stade, chez cette femme de 48 ans est porté le diagnostic de LLC de stade A dans la mesure où il n'existe ni anémie ni thrombopénie et où l'examen clinique ne trouve ni adénopathies superficielles ni splénomégalie.

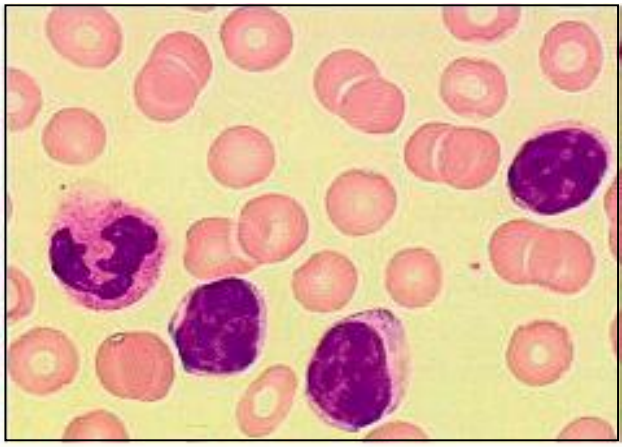
La décision d'abstention thérapeutique est prise sous surveillance régulière de l'hémogramme qui permet d'observer au cours des années une montée lente et progressive de la leucocytose avec en 1978: 30 000 globules blancs, en 1987: 60 000 globules blancs, en 1991 : 100 000 globules blancs. Cette progression s'accompagne du maintien du nombre de plaquettes et du taux d'hémoglobine, sans apparition de signes fonctionnels, ni de splénomégalie ou d'adénopathies.

Description cytologique :

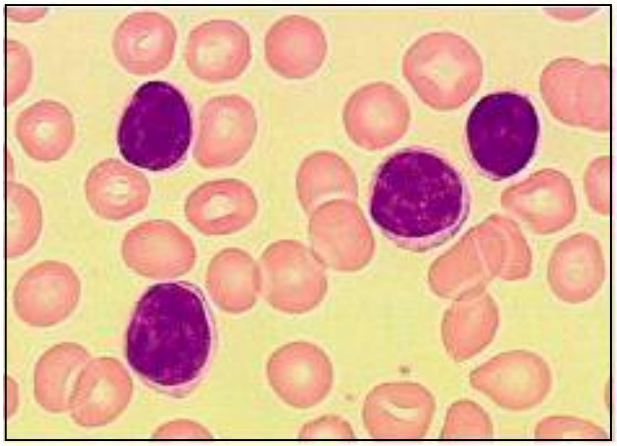
En 1994, la leucocytose est à 114 000 avec 99 % de lymphocytes, l'hémoglobine à 11,4g/dl, les plaquettes à 135 000/mm^3. La rate et les ganglions ne sont toujours pas palpables, mais la malade accuse une asthénie croissante nécessitant l'instauration d'un traitement par Chloraminophène. L'hémogramme présenté concerne la dernière numération avant le début du traitement.



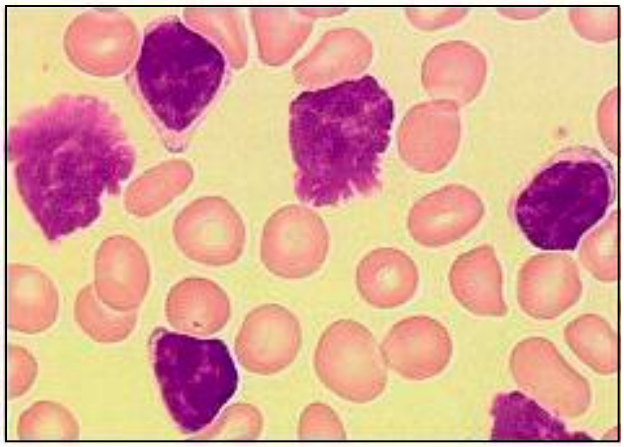
14733



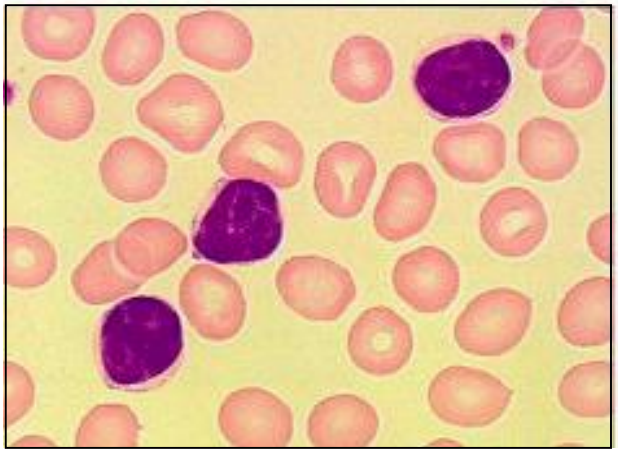
14735



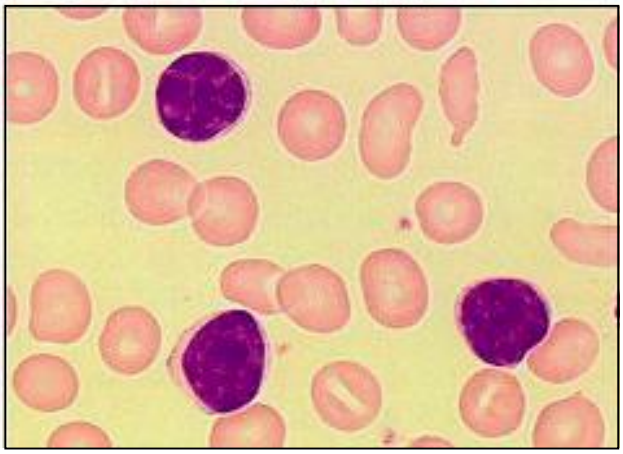
14737



14742



14738



14741

Examens complémentaires :

Immunophénotype : DR+ CD19+ CD20+ CD23+ CD5+ sIg+faible kappa. Score de Matutes 4

Cytogénétique : 46,XX [17]

Evolution : sous traitement par 6 mg de Chloraminophène, la leucocytose s'abaisse rapidement pour atteindre des chiffres normaux en moins de trois mois. Le traitement est interrompu et la lymphocytose s'élève à nouveau très progressivement pour atteindre 53 000 globules blancs en 1998 toujours sans thérapeutique.

Diagnostic proposé : code ADICAP H400

Leucémie lymphoïde chronique B (stade A)

Commentaires : exemple typique de leucémie lymphoïde chronique, caractérisée par l'uniformité de sa présentation cytologique, faite de petits lymphocytes mottés. Illustration de la stabilité évolutive que peut revêtir cette affection avec persistance du même aspect cytologique sur une période de plus de 20 ans sans intervention thérapeutique.

Leucémie prolymphocytaire (LPL-B)

La LPL est une entité rare se caractérisant par sa présentation hématologique et clinique qui comporte le plus souvent une forte leucocytose et l'existence d'une splénomégalie « isolée », sans adénopathie superficielle.

Les prolymphocytes sont les cellules prédominantes sur les frottis de sang périphérique (> 55 %). Ils sont morphologiquement caractérisés par leur grande taille et par la présence d'un noyau arrondi, possédant un volumineux nucléole bien visible. La chromatine nucléaire est assez dense et le rapport nucléo-cytoplasmique bas. Une transformation « prolymphocytaire » peut être exceptionnellement rencontrée au cours de l'évolution d'une LLC.

La prolifération est caractérisée par la forte intensité des immunoglobulines de surface, IgM ou IgM/D, l'expression des molécules de différenciation de la lignée B et en particulier le FMC7 et le CD22 et l'absence d'expression dans la plupart des cas du CD5, du CD23 et du CD25.

Dans une série de 13 cas de leucémies prolymphocytaires-B des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été mises en évidence : il s'agit d'un 14q+ dans 7 cas sur 13 dont deux cas de t(11;14)(ql3;q32), d'anomalies du chromosome 12, +12 dans 1 cas, del(12p) dans 2 cas et t(12;14)(q22;q32) dans un cas. Ont été aussi observées des t(14;17)(q32;qll), del(3)(pl3), del(1)(q32) ou del(2)(q21). Le rôle des mutations de la p53 particulièrement élevées dans les LPL-B (53 %) reste à déterminer.

OBSERVATION CD 32

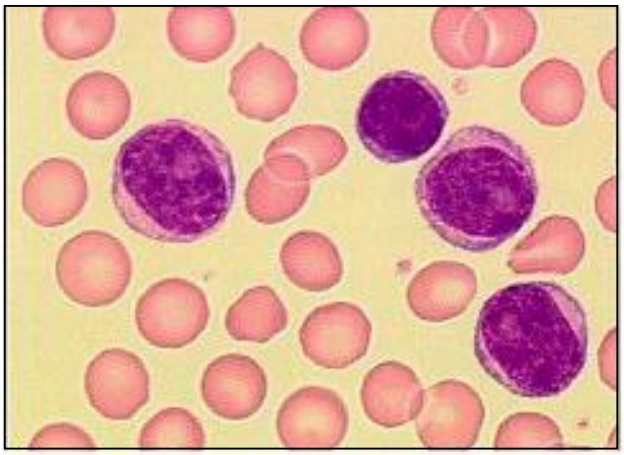
Renseignements cliniques :

Femme de 72 ans ayant consulté pour asthénie et douleurs épigastriques. L'examen clinique découvre une splénomégalie massive, isolée, sans adénopathies superficielles.

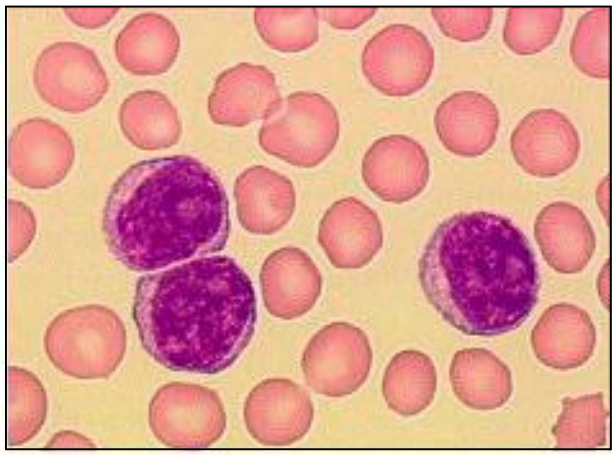
Renseignements biologiques :

Hémogramme : hémoglobine 12,5 g/dl, VGM 92 fl, plaquettes 154 000/mm^3, globules blancs 138 000/mm^3, dont 95 % de cellules lymphoides anormales.

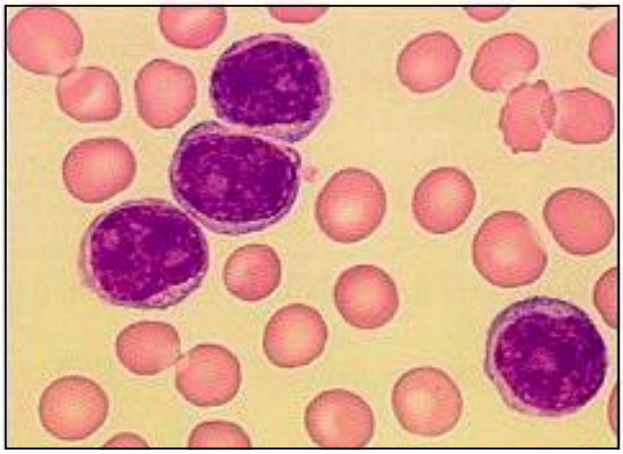
Description cytologique : les cellules lymphoïdes sont de taille moyenne, à noyau dans l'ensemble arrondi et régulier, avec une chromatine relativement mottée. Toutes ces cellules ont un nucléole unique particulièrement bien visible. Les cytoplasmes sont étendus, faiblement basophiles.



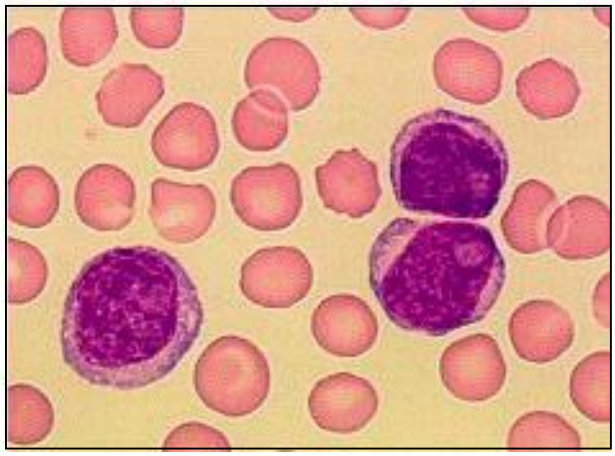
14684



14687

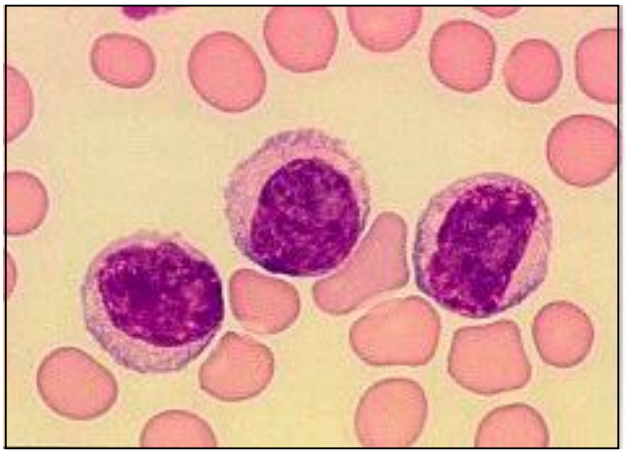


14689



14691

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique



14693

14694

Examens complémentaires :

Immunophénotype : DR+ CD19+ CD20+ CD22+ FMC7+ CD5+ CD10+ CD25+ sIgA sIgMu sIgDelta 76 sIgkappa +Forte. Score Matutes LLC 2

Diagnostic proposé : code ADICAP H405

Leucémie prolymphocytaire B

Leucémie à tricholeucocytes (HCL)

La leucémie à tricholeucocytes survient de façon préférentielle chez l'homme de la cinquantaine (8 cas sur 10). L'affection est caractérisée par l'absence d'adénopathie périphérique et la présence d'une splénomégalie isolée dans 75 % des cas. Les patients sont le plus souvent neutropéniques et monocytopéniques et l'évolution est dominée par le risque infectieux chez les sujets non traités. Les formes franchement leucémiques (> 10 000 globules blancs) sont rares (10 % des cas). Le diagnostic de plus en plus précoce de leucémie à tricholeucocytes repose actuellement sur l'identification de cellules sanguines anormales, les anomalies de l'hémogramme étant par ailleurs très discrètes.

Les tricholeucocytes sont de grande taille et ont un cytoplasme étendu possédant de fines projections cytoplasmiques. Sur les frottis, le cytoplasme est d'une basophilie faible et irrégulière. Des inclusions cytoplasmiques « granulo-lamellaires » ayant l'aspect de bâtonnets discrètement basophiles à zone centrale claire peuvent être vues avec difficulté et leur présence confirmée par étude ultrastructurale. Le rapport nucléo-cytoplasmique des tricholeucocytes est nettement bas et le noyau souvent excentré. Ce noyau est le plus souvent ovale ou arrondi mais il peut être parfois réniforme. La chromatine nucléaire a un aspect finement dispersé et les nucléoles sont peu ou pas visibles, de petite taille et en général uniques. L'atteinte de la moelle osseuse est constante dans la leucémie à tricholeucocytes mais cette moelle est d'aspiration difficile du fait de l'existence d'un fibrose réticulinique. Le matériel cellulaire obtenu par aspiration est donc réduit et habituellement peu représentatif sur les frottis de moelle. De ce fait, une biopsie de moelle osseuse est souvent nécessaire au diagnostic. L'histologie médullaire montre des degrés variables d'infiltration par les tricholeucocytes que l'on peut identifier sur coupe par leur forme nucléaire (ovalaire ou réniforme), l'aspect de leur chromatine et l'importance de la zone claire qui sépare

chaque noyau, conséquence de la grande taille des cytoplasmes peu visibles ou rétractés sur coupe. L'aspect histologique de la rate est également très caractéristique par la topographie de l'infiltration qui intéresse la pulpe rouge avec effacement de la pulpe blanche, formation de pseudo-sinus spléniques avec élargissement des cordons pulpaires. Moins utile depuis l'avènement des marqueurs immunophénotypiques, l'étude de ces cellules peut être complétée par la mise en évidence d'une activité Phosphatase-Acide-Tartrate Résistante (TRAP) qui, bien que non totalement spécifique, est cytochimiquement assez caractéristique de la leucémie à tricholeucocytes.

L'étude de l'expression des molécules membranaires montre une forte intensité des immunoglobulines de surface ; une expression des molécules de différenciation de la lignée B (CD 19) sauf le CD24, une expression modérée à forte du CD20, une expression très forte du CD11c et modérément intense du CD25. Deux autres marqueurs s'avèrent très utiles pour la détection des tricholeucocytes : le CD103 mis en évidence par cytométrie en flux qui est d'une grande spécificité et le DBA44 qui, utilisé sur coupes de paraffine et donc sur des biopsies médullaires, a un intérêt diagnostique et dans le suivi de la maladie résiduelle. Bien que la nature B des tricholeucocytes soit indiscutable et que leur morphologie soit vraisemblablement en relation avec leur état d'activation, leur place dans le développement de la lignée B n'est pas élucidée.

Les études cytogénétiques dans la leucémie à tricholeucocytes sont limitées. L'obtention de métaphases analysables a été obtenue dans l'étude de Haglund dans 30/36 cas et des anomalies cytogénétiques clonales ont été détectées dans 20 cas sur 30 (67 %). Les délétions et les inversions sont plus fréquentes que les translocations, avec remaniements du chromosome 5, trisomie, inversion péricentrique, délétion interstitielle en 5813. Des études récentes laissent suggérer une augmentation de l'expression (non seulement RNA messager mais aussi protéine) de la cycline D1 en absence de translocation t(11;14).

OBSERVATION CD 33

Renseignements cliniques :

Homme de 49 ans, suivi depuis 3 ans pour des douleurs des membres inférieurs ayant fait découvrir une déminéralisation rachidienne diffuse avec tassements vertébraux dorsolombaires.

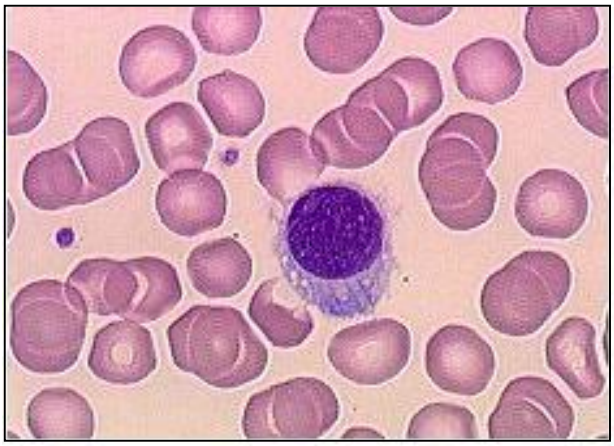
Echographie abdominale : pas d'hépatosplénomégalie.

Les radiographies du rachis lombaire montrent une déminéralisation diffuse avec plusieurs tassements vertébraux intéressant les vertèbres D8-D12, L1-L2-L3-L4. L'IRM du rachis dorso-lombaire montre des tassements étagés de D12, L1 et L2, prédominant en D12 sans compression médullaire ni épidurite.

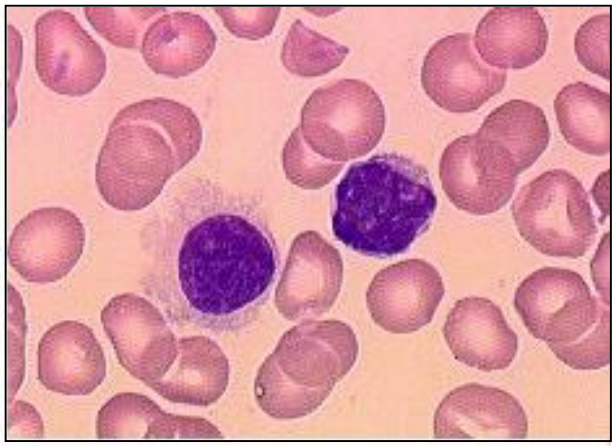
Ce patient présente par ailleurs une thrombopénie centrale restée inexpliquée pendant plusieurs années motivant sa consultation dans un service d'hématologie.

Description cytologique :

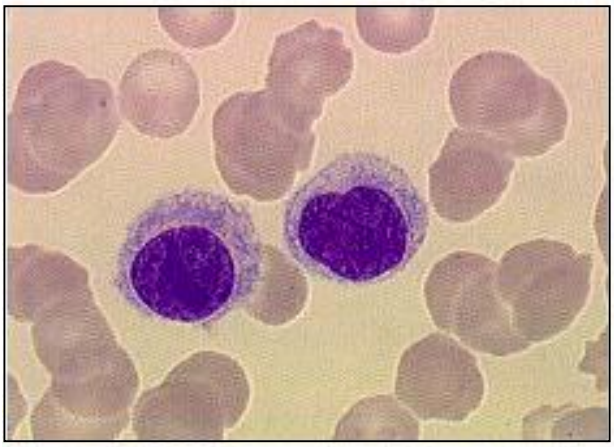
Hémogramme : hémoglobine 12,6 g/dl, plaquettes 178 000/mm^3, globules blancs 3 000/ mm^3 avec une neutropénie : polynucléaires 28 %, monocytes 2 %, cellules lymphoïdes 67 %. Parmi ces cellules lymphoïdes sont individualisées, sur les frottis de sang, un faible pourcentage de tricholeucocytes.



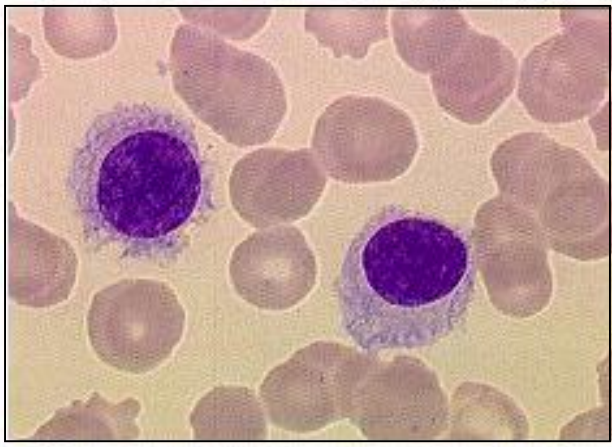
85



6447



2200

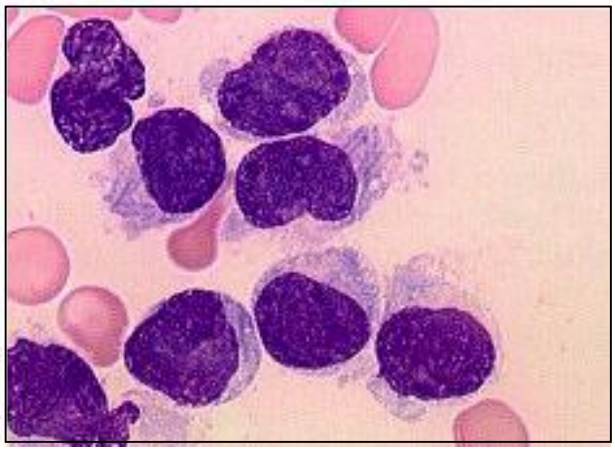


2201

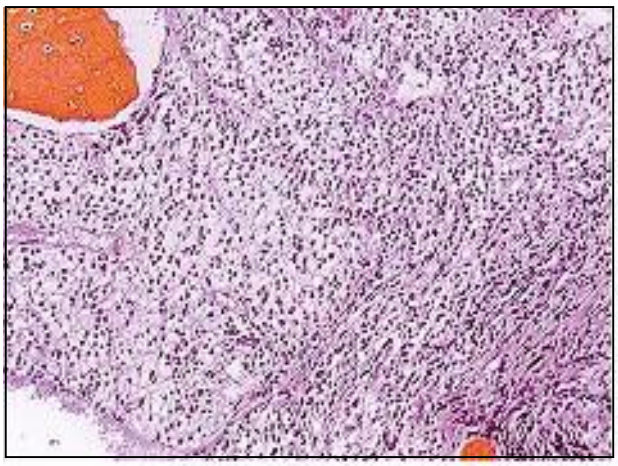
Examens complémentaires : le myélogramme montre la présence de tricoleucocytes sur les frottis.

Biopsie médullaire : infiltration importante par les tricholeucocytes.

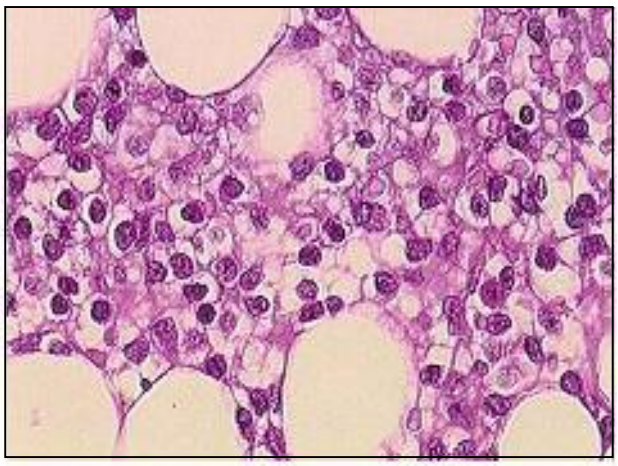
305



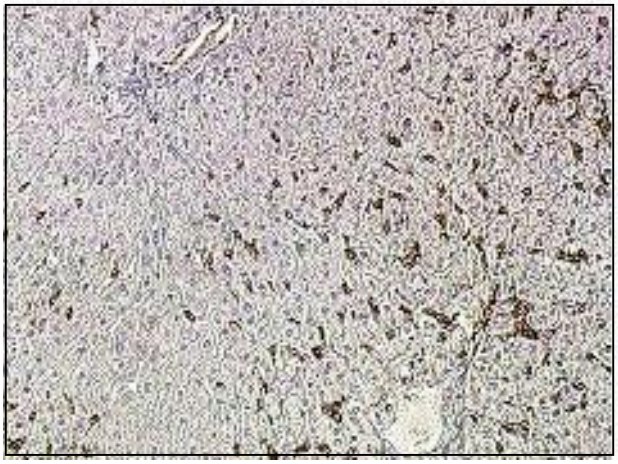
310



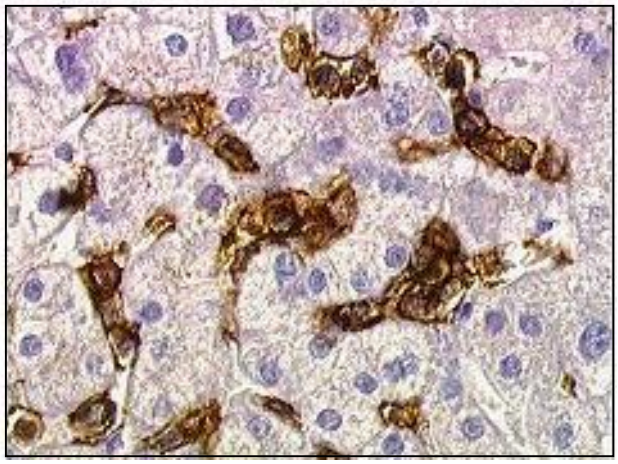
X 10 **BOM** *2170*



X 40 **BOM** *2192*



X 10 **B. FOIE DBA 44** *2195*



X 40 **B FOIE DBA 44** *2197*

L'électrophorèse des protides : hyper α2 à 10,2 g/dl sans de pic étroit.
Une biopsie du corps vertébral de L2 pratiquée en service de rhumatologie, montre un infiltrat interstitiel lymphoïde diffus occupant pratiquement 100 % de la cellularité et permettant de conclure à une localisation osseuse vertébrale de la leucémie à tricholeucocytes.

Diagnostic proposé : code ADICAP 0410

Leucémie à tricholeucocytes (avec manifestations ostéolytiques).

Commentaires : une déminéralisation osseuse avec atteinte du rachis lombaire et de la ceinture pelvienne représente une situation révélatrice rare et trompeuse de la leucémie à tricholeucocytes qui se manifeste cliniquement plus volontiers par des complications infectieuses liées à la neutropénie. Une neutropénie et une monocytopénie sont pratiquement constante dans cette affection et leur constatation doit inciter à un examen attentif du frottis à la recherche des cellules diagnostiques. Les tricholeucocytes sont très particuliers morphologiquement du fait de leur noyau arrondi, réniforme ou encoché, leur chromatine plus fine que celle des lymphocytes murs, l'absence de nucléoles évidents. Leur cytoplasme est étendu, et s'étalant facilement a tendance à avoir une basophilie très faible et irrégulière. On distingue assez fréquemment dans le cytoplasme des inclusions basophiles allongées assez caractéristiques. Le coté « chevelu » des cellules n'est pas toujours très évident sur les frottis et doit être recherché dans des zones assez épaisses de la lame. Cette recherche doit être d'autant plus attentive en cas de neutropénie, que les automates à for-

mules sanguines ne parviennent pas à séparer les tricholeucocytes des autres éléments lymphoïdes.

Leucémie à tricholeucocytes-« variante » (HCL-V)

Cette affection, qui parait fort rare, pose le problème même de son existence. Morphologiquement, les cellules qui caractérisent l'HCL-V sont intermédiaires entre les tricholeucocytes et les prolymphocytes. Les cellules ont un cytoplasme étendu, plus basophile que celui des tricholeucocytes mais présentant aussi de nombreuses projections cytoplasmiques ; 1e noyau a une chromatine nucléaire modérément condensée, avec surtout, à la différence des formes classiques, un volumineux nucléole comparable à celui des prolymphocytes. L'affection est de type chronique et se caractérise par l'existence d'une splénomégalie isolée, un chiffre élevé de leucocytes (habituellement > 50 000/mm^3), constatation très inhabituelle dans la leucémie à tricholeucocytes, et ceci, sans monocytopénie. Comparable en cela à la leucémie à tricholeucocytes, les cellules infiltrent la rate principalement dans la pulpe rouge. L'évolution clinique de cette affection parait moins sévère que celle de la LPL-B. Elle serait cependant insensible aux traitements par l'interféron alpha. Le phénotype de la leucémie à tricholeucocytes-variante diffère de la forme typique par l'absence d'expression du CD25.

Depuis la caractérisation du lymphome splénique à lymphocytes villeux, (voir ci-après), des formes frontières entre les deux hémopathies sembleraient pouvoir exister.

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

Lymphome splénique à lymphocytes villeux (SLVL)

C'est l'aspect morphologique des cellules lymphoïdes anormales qui permet de porter le diagnostic de SLVL. Si la définition du SLVL reste cytologique, en réalité le nombre de cellules villeuses nécessaire et suffisant pour porter sans ambiguïté le diagnostic reste imprécis. La publication initiale de Mélo et al. exigeait plus de 30 % de cellules villeuses pour affirmer le diagnostic. L'absence de critères cytologiques précis peut rendre cependant difficile l'interprétation et l'analyse des frottis sanguins. Dans certains cas indiscutables de SLVL, la présence d'un nombre restreint de cellules villeuses peut suffire à faire évoquer le diagnostic chez les patients qui ne présentent pas de leucocytose élevée.

Dans les cas habituels, les cellules villeuses sont légèrement plus grandes qu'un lymphocyte : la chromatine est dense ou mottée et, dans environ la moitié des cas, un nucléole souvent peu volumineux est bien visible. Le cytoplasme de la cellule est irrégulier et présente des villosités dont la répartition polaire est très caractéristique. L'aspect de ces cellules est au mieux observé sur des frottis sanguins d'excellente qualité colorés de façon standardisée, en évitant les artéfacts dus au séchage des lames par agitation. Les aspects cytologiques des cellules lymphoïdes villeuses anormales peuvent varier d'un patient à un autre. Certaines cellules, par exemple, peuvent être de plus grande taille, ailleurs les villosités sont moins marquées mais dans tous les cas, l'aspect cytologique est très différent de celui observé dans la leucémie à tricholeucocytes ou la leucémie à prolymphocytes.

Les données de l'hémogramme sont caractérisées par l'absence habituelle de neutropénie sévère et de thrombopénie contrastant avec l'importance de la splénomégalie. Contrairement à la leucémie à tricholeucocytes, il n'existe pas de monocytopénie. Si une lympho-

cytose absolue et durable (plus de six mois) est généralement présente, l'absence de lymphocytose est cependant observée dans environ un quart des cas.

La prédominance masculine initialement notée n'est pas observée dans toutes les études. Cliniquement, la présence d'une splénomégalie volumineuse contraste avec l'absence d'adénopathie superficielle et d'hépatomégalie. Dans la série initiale de Melo et al., 18 patients sur 22 présentaient une splénomégalie volumineuse dans 15 cas et dépassant le gril costal de plus de 7 centimètres. Dans une étude ultérieure comprenant 50 patients, seulement 2 ne présentaient pas de splénomégalie au moment du diagnostic, dont un pendant toute la durée du suivi. Dans la série de 100 cas du GFHC, l'absence de splénomégalie palpable a été notée dans environ 25 % des cas.

Les cellules villeuses lymphoïdes sont des cellules B caractérisées par la présence à leur surface de chaînes légères soit kappa, soit lambda sans prépondérance d'expression de l'une ou l'autre. Les cellules villeuses expriment le CD19, le CD20, le CD22, le CD24 et le FMC7. L'expression du CD23 est le plus souvent négative, comme celle du CD10 et celle du CD25. L'expression du CD5 est variable: elle est habituellement négative mais 20 % environ des lymphomes spléniques à lymphocytes villeux expriment le CD5, comme dans la leucémie lymphoïde chronique. Si l'expression du DBA 44 a été démontrée sur les tricholeucocytes, Salomon-Nguyen et al. ont montré, sur une série de 87 patients atteints de syndrome lymphoprolifératif chronique dont 24 patients ayant un SLVL, une positivité de DBA44 dans tous les cas de leucémie à tricholeucocytes mais aussi dans environ 80 % des cas de SLVL. En revanche, une négativité est observée habituellement dans les leucémies lymphoïdes chroniques et seuls 20 % des LPL sont positifs pour cet anticorps.

Malgré la difficulté d'obtention de mitoses dans les prolifération lymphoïdes chroniques, Oscier et al., ont montré l'existence d'anomalies chromosomiques clonales dans 87 % des cas de SLVL (27/31 patients). Quatre types d'anomalies chromosomiques acquises, clonales et récurrentes ont été décrites : une t(11;14)(q13;q32) a été détectée chez 5 patients, des anomalies en 7q ont été observées dans 7 cas, un isochromosome 17q et des anomalies en 2p11 dans 4 cas. Cinq patients présentaient des anomalies du chromosome 12 mais un seul avait une trisomie 12. Les études du GFHC portant sur 40 patients atteints de SLVL cytologiquement prouvé ont confirmé la présence d'une t(11;14)(q13;q32) dans environ 20 % des cas. L'étude de Jadayel et al. a montré chez 23 patients (16 avec un SLVL, 6 avec une LPL et 1 avec une forme mixte de LLC) un réarrangement de IGH/BCL$_1$ dans 4 cas dont deux avec une t(11;14)(q13;q32) identifiée à l'examen cytogénétique.

L'étude de la séquence des gènes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines, dans 5 cas de SLVL, a été réalisée par Zhu et al. Elle a montré des anomalies similaires à celles observées dans le myélome multiple des os avec d'une part, des mutations somatiques et d'autre part, une absence de variation intra-clonale, ce qui laisse suggérer le rôle des cellules lymphoïdes des centres germinatifs. En effet, les parties variables des immunoglobulines sont le produit de jonction des segments géniques V(D)J et la diversité des immunoglobulines est augmentée par les mutations somatiques survenant après exposition des cellules B à l'antigène.

OBSERVATION CD 34

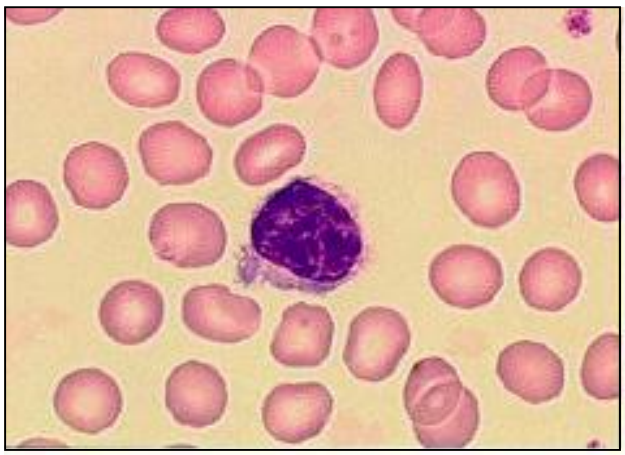
Renseignements cliniques :

Femme de 56 ans présentant une hépatosplénomégalie sans adénopathies superficielles, ayant fait découvrir une hyperlymphocytose.

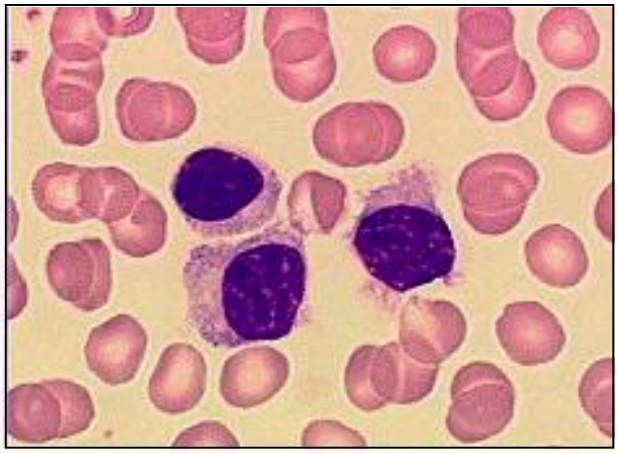
Echographie abdominale : foie normal, rate de volume modéré (13,5 cm dans son plus grand axe). Pas d'adénopathies intra-abdominales visibles.

Description cytologique :

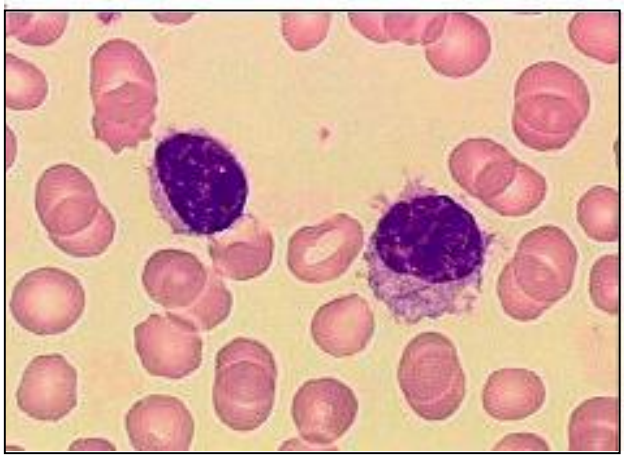
Hémogramme : hémoglobine 12,5 g/dl, plaquettes 125 000/mm^3, globules blancs 8 000/ mm^3, cellules lymphoïdes %. Sur les frottis un pourcentage important de lymphocytes ont la morphologie des lymphocytes villeux.



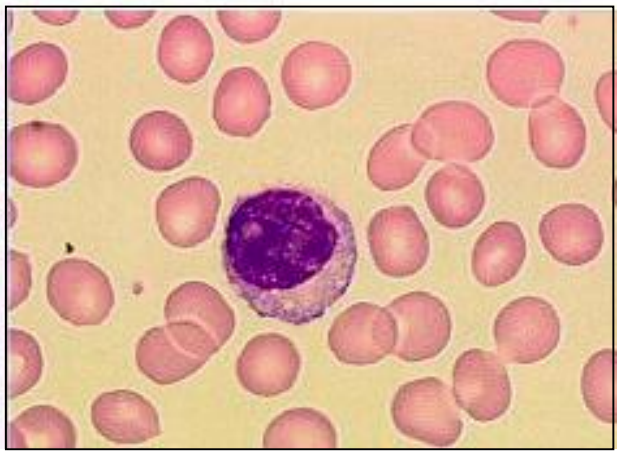
14279



14282

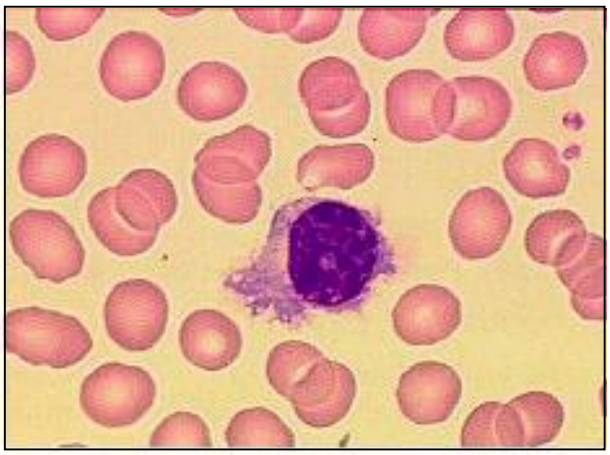


14283

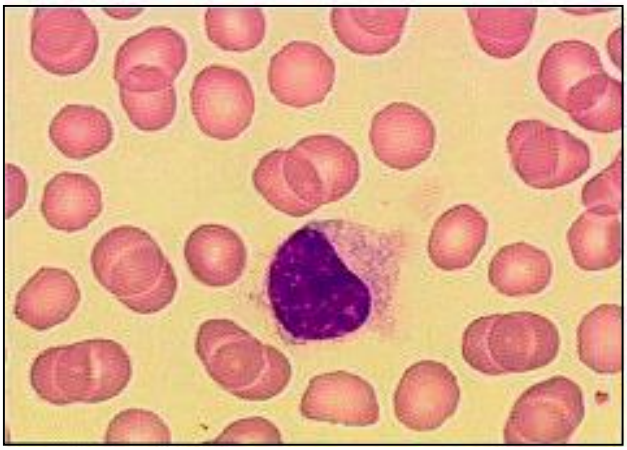


14284

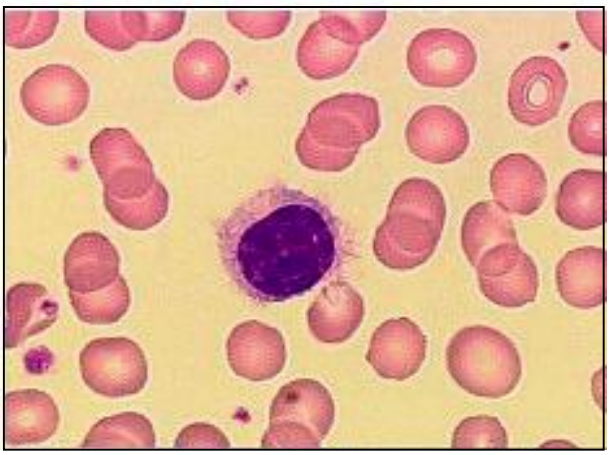
14285



14287



14288



14280

Examens complémentaires :

Myélogramme : infiltration lymphoïde modérée avec 20 % de cellules lymphoïdes anormales.

Biopsie médullaire : moelle riche avec infiltration lymphoïde à petites cellules, de topographie nodulaire et interstitielle.

Immunoélectrophorèse des protides sériques : 2 oligoclones l'un IgM kappa et l'autre IgG lambda.

Immunophénotype : CD19+ CD22+ CD11c+ faible CD23- CD5- CD25- Sig de type mu delta kappa d'intensité forte.

Diagnostic proposé : code ADICAP H412

Lymphome splénique à lymphocytes villeux

Commentaires :

Au sein des autres syndromes lympho-lymphoprolifératifs, cette entité possède morphologiquement des particularités qui la sépare des leucémies lymphoïdes chroniques. Bien qu'ayant des aspects nucléaires proches de celui des lymphocytes, les cellules anormales ont tendance à avoir un cytoplasme plus étendu avec, dans les cellules caractéristiques, des

prolongations cytoplasmiques irrégulières souvent localisées à un ou deux pôles de la cellule. Bien que moins marqué que celui du prolymphocyte, la cellule villeuse a tendance à avoir un nucléole bien visible. Elle se distingue enfin des tricholeucocytes par sa plus petite taille et surtout par le caractère motté de sa chromatine.

Phase leucémique des lymphomes folliculaires

Les lymphomes folliculaires représentent 20 à 30 % des lymphomes malins non hodgkiniens. La prolifération se développe à partir des cellules B des centres germinatifs des follicules lymphoïdes. L'atteinte nodale est le plus souvent diffuse. Les atteintes extra-ganglionnaires sont essentiellement médullaires, spléniques, hépatiques ou ORL (cavum). Les lymphomes folliculaires peuvent se transformer en un lymphome à grandes cellules ou évoluer vers un lymphome diffus de même type cellulaire. Une présentation leucémique initiale est rare mais pose le problème du diagnostic différentiel avec une LLC ou une phase leucémique du lymphome du manteau.

Les cellules circulantes sont des éléments lymphoïdes de petite taille souvent plus petits que des lymphocytes de LLC avec un rapport nucléo-cytoplasmique très élevé (cytoplasme habituellement limité à un anneau très fin). La chromatine nucléaire est dense, souvent uniformément condensée. Une encoche nucléaire bien visible est présente sous forme d'une fissure étroite dans un pourcentage variable des cellules circulantes (image typique en « grain de café »). Les nucléoles sont absents ou difficilement visibles. L'étude de la moelle osseuse par biopsie permet de constater habituellement une infiltration de type paratrabéculaire (au contact des lamelles osseuses), encore qu'une infiltration diffuse soit possible. La biopsie ganglionnaire est indispensable à la confirmation du diagnostic.

Le phénotype habituel des lymphomes folliculaires associe la présence d'Ig de surface de forte intensité, CD19+, CD20+, CD10+ et l'absence des molécules CD5 et CD23.

Environ 85 % des patients ayant un lymphome folliculaire et 20 % des patients ayant un lymphome de haut grade de malignité présentent une translocation chromosomique récurrente t(14;18)(q32;q21). Les études cytogénétiques initiales de 71 cas de lymphomes B ont montré la présence d'une t(14;18)(q32;q21) dans 10 cas de lymphome folliculaire. Il faut noter que cette anomalie n'est pas spécifique des lymphomes folliculaires mais qu'elle a été retrouvée dans certains cas de lymphome de haut grade de malignité. L'association à une del(13)(q) ou une del(6)(q) ou à une trisomie complète ou partielle du chromosome 7 ou 12 (ou les deux) augmente le risque de transformation histologique en grandes cellules. Des variantes de la translocation t(14;18) ont été décrites, en particulier les translocations t(2;18)(p11;q21) et t(18;22)(q21;q11). Les techniques d'hybridation in situ permettent de détecter cette translocation sur les cellules interphasiques. Le point de cassure a été cloné en 1984.

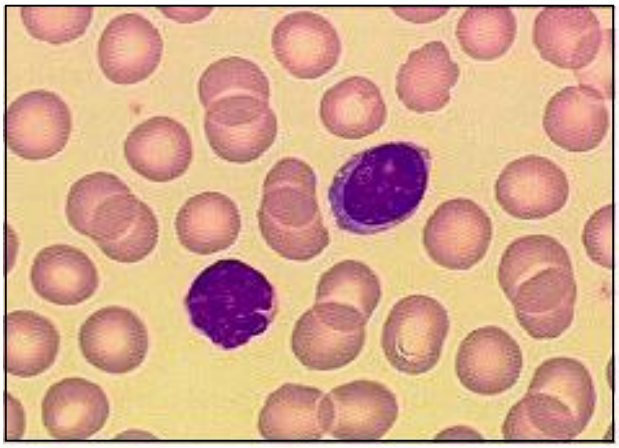
OBSERVATION CD 35

Renseignements cliniques :

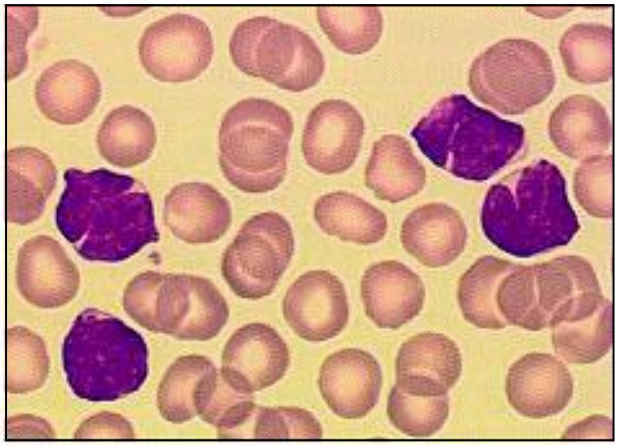
Homme de 43 ans venu consulter devant l'apparition d'anénopathies cervicales. L'examen clinique montre des micropolyadénopathies superficielles dans les aires cervicales, axillaires et inguinales sans splénomégalie ni hépatomégalie. Un scanner abdomino-pelvien montre la présence d'adénopathies volumineuses lombo-aortiques.

Description cytologique :

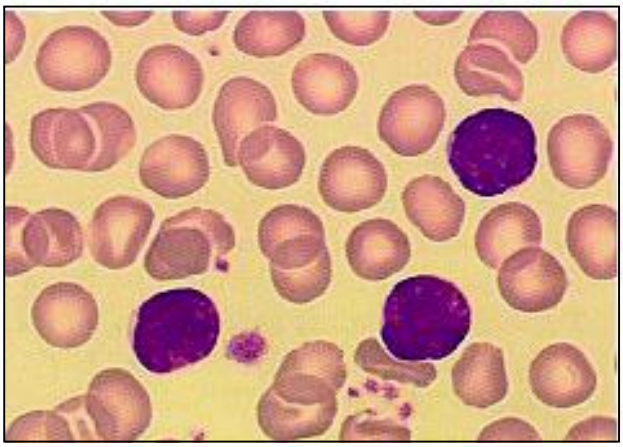
Hémogramme : hémoglobine 14,6 g/dl, plaquettes 228 000/mm^3, globules blancs 31300/mm^3 avec polynucléaires 28 %, cellules lymphoïdes 66 %, monocytes 4 %. L'aspect des cellules lymphoïdes (petite taille, faible extension du cytoplasme, étroites encoches nucléaires) fait évoquer le diagnostic de phase leucémique d'emblée d'un lymphome folliculaire.



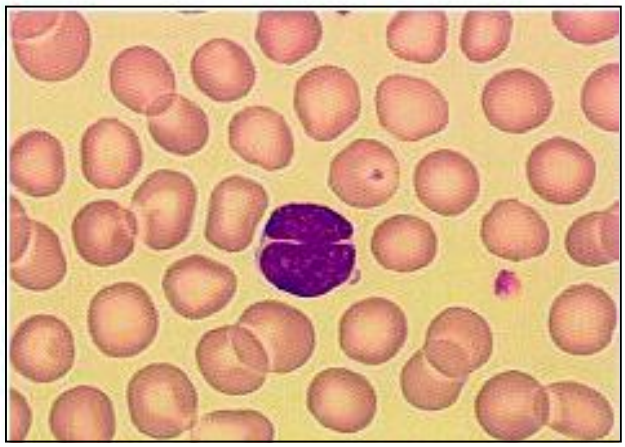
14302



14310



14304

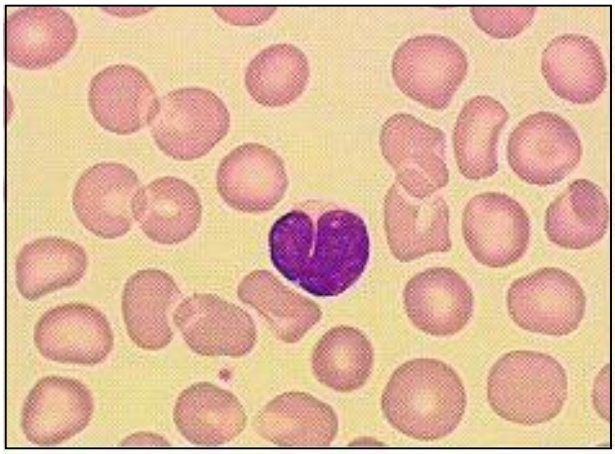


14309

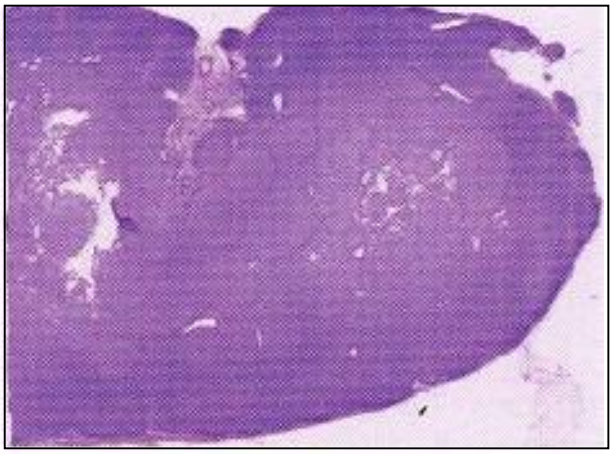
Examens complémentaires :

Immunophénotype des cellules du sang: CD19+ CD20+ CD22+ FMC7+ CD10+ CD38+ sIg gamma lambda.

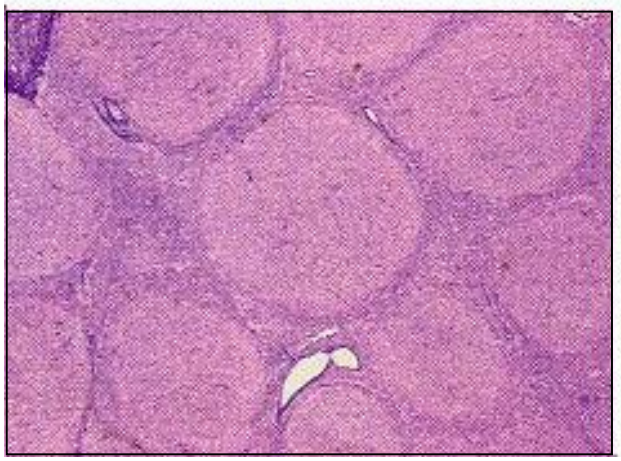
Biopsie ganglionnaire : à l'examen histologique l'ensemble de l'architecture ganglionnaire est remplacée par une prolifération d'architecture folliculaire. Celle-ci est constituée de façon prédominante par des cellules de petite taille. Les cellules de grande taille représentent 5 à 10 % de cette prolifération. Les cellules sont de phénotype B exprimant CD10 et BCL2, elles sont CD23 négatives.



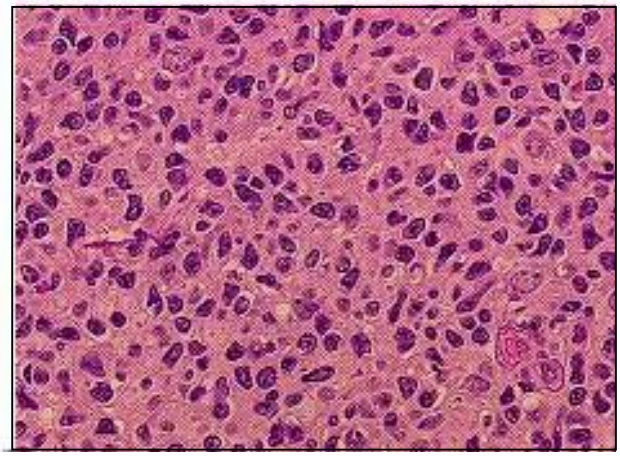
14306



B. GANGLION *14865*



X 10 **B. GANGLION** *14865*



X 40 **B. GANGLION** *14865*

Cytogénétique : 46 XY,t(14;18)(q32;q21) [12]

Diagnostic proposé : code ADICAP H413

Phase leucémique d'emblée d'un lymphome folliculaire.

Commentaires :

Les phases leucémiques d'emblée de certains lymphomes peuvent poser des problèmes diagnostiques différentiels difficiles avec les syndromes lymphoprolifératifs chroniques et notamment avec la leucémie lymphoïde chronique. Avant même les résultats de l'immunophénotype et de la cytogénétique, l'aspect cytologique des frottis de sang doit orienter vers le diagnostic exact. Les cellules anormales circulantes (centrocytes) sont particulières dans les lymphomes folliculaires par leur très petite taille, leur monomorphisme et surtout par deux aspects très caractéristiques : la très faible étendue des cytoplasmes qui peut donner aux cellules l'aspect de noyaux nus et l'existence d'encoches nucléaires étroites et profondes (aspect en « grains de café »).

Lymphome à cellules du manteau

Le lymphome à cellules du manteau représente environ 5 à 10 % des lymphomes malins non-Hodgkiniens et 25 % des lymphomes non folliculaires. Les localisations les plus fréquentes concernent les ganglions, la rate, l'anneau de Waldeyer, la moelle, le sang et des sites extra-nodaux, réalisant ainsi le tableau de polypose lymphomatoïde.

Les formes leucémiques, parfois d'emblée révélatrices et de mauvais pronostic, sont observées dans environ 10 % des cas. Un risque élevé de rechute neuro-méningée a été observé. Une étude récente concernant 80 patients a confirmé le mauvais pronostic de ce lymphome : la survie médiane était seulement de 43 mois. Les traitements par chimiothérapie intensive associé à l'autogreffe de moelle osseuse pourraient améliorer le pronostic. Les descriptions cytologiques sont peu nombreuses. Dans la forme habituelle, c'est l'hétérogénéité morphologique des cellules lymphoïdes qui apparaît comme très caractéristique. Les cellules sanguines sont le plus souvent de taille moyenne, avec une chromatine condensée, un nucléole fréquemment observé quoique inconstant et un profil nucléaire discrètement irrégulier, se présentant plus volontiers sous forme d'infléchissements que d'encoches nettes. Peuvent se voir également des cellules de plus grande taille, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et sans nucléole évident. Les études en microscopie électronique ont confirmé ces aspects. D'autres formes ont été décrites en particulier des formes à grandes cellules, parfois pseudotétraploïdes et des formes blastoïdes La biopsie médullaire montre habituellement une infiltration diffuse et monomorphe par des cellules plus grandes que les lymphocytes observés dans les LLC ; l'infiltration médullaire peut être de topographie nodulaire, intertrabéculaire, paratrabéculaire, interstitielle ou diffuse.

Les études histologiques ganglionnaires montrent une topographie nodulaire ou diffuse de l'infiltration tumorale. La présence d'une infiltration diffuse a un impact négatif sur le pronostic. Le point de départ de l'infiltrat tumoral est représenté par la zone du manteau située autour des centres germinatifs. Trois formes histologiques ont été décrites : la forme commune est la plus fréquente avec des cellules de petite taille ou de taille intermédiaire, un noyau irrégulier parfois clivé avec une chromatine finement dispersée et un nucléole peu visible ; la forme lymphoblastoïde (15 cas sur une série de 64 cas de lymphome du manteau) est particulièrement trompeuse et les cellules tumorales simulent des lymphoblastes ; enfin, la forme pléomorphe se traduit par la présence de cellules de taille grande et intermédiaire et la présence fréquente de plusieurs nucléoles. La forme à grandes cellules, associée à des anomalies de la p53 seraient de plus mauvais pronostic : 17 mois contre 43 mois. La perte d'expression et/ou les délétions de certains inhibiteurs des kinases cyclines-dépendantes pourraient être associées aussi à des formes agressives et ce, de façon indépendante du statut de la p53. L'absence de centres de prolifération est constante dans les lymphomes du manteau, à l'inverse de la LLC.

L'étude de l'expression des molécules membranaires est particulièrement utile pour le diagnostic. Les cellules tumorales expriment les molécules CD19, CD20, CD22 et CD5, mais n'expriment pas, contrairement à la LLC, la molécule CD23. De même, l'expression du CD10 est absente. L'intensité d'expression des immunoglobulines Ig M et Ig D est forte. L'expression de chaînes lambda est plus fréquente que l'expression des chaînes kappa.

L'association t(11;14)(ql3;q32) et lymphome du manteau a été identifiée par Van den Berghe dès 1979. Parmi 163 patients présentant un lymphome malin non hodgkinien associé à une anomalie cytogénétique, 13 patients avec un tableau de lymphome du manteau présentaient une t(11;14)(q11;q32). L'acquisition d'anomalies cytogénétiques supplémentaires, t(28)(p12;q24), une variante du lymphome de Burkitt, s'accompagnerait d'une progression de l'hémopathie. Les techniques de FISH devraient augmenter la fréquence de détection de l'anomalie cytogénétique. Le point de cassure de la t(11:14)(ql3;q32) a été cloné par Tsujimotto et al. Le gène bcl-1, localisé en 11q13 est juxtaposé au gène des chaînes lourdes des immunoglobulines. Le gène PRAD-1 identifié à partir d'un patient atteint d'adénome parathyroidien, est localisé en 11q13 ; il est situé à 110 kb en position télomérique par rapport à bcl-1. Il code pour une protéine de 295 acides aminés, la cycline D1 ou CCND1. Le réarrangement de bcl-1 peut être détecté par RT-PCR dans environ un cas sur deux.

OBSERVATION CD 36

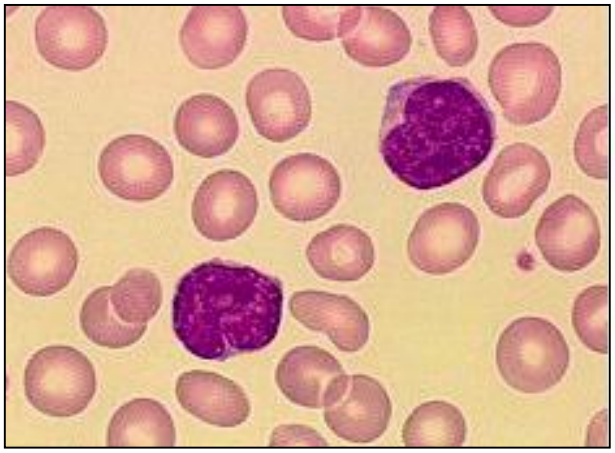
Renseignements cliniques :

Patiente âgée de 84 ans, hospitalisée pour une phase leucémique d'emblée de lymphome du manteau. La patiente présente un syndrome tumoral en particulier une hépatomégalie et une splénomégalie débordant le gril costal de deux travers de doigt. Il n'existe pas d'adénopathie superficielle.

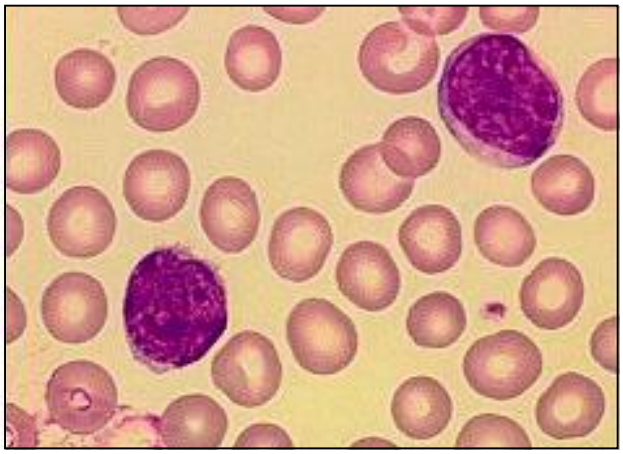
Description cytologique :

Hémogramme : Hb : 12,4 g/dl, leucocytes : 85,6 X 10^9/1 et plaquettes à 147 X 10^9/1. Il existe plus de 80 % de cellules lymphoïdes anormales. Ces cellules sont caractérisées par leur polymorphisme dans la taille, l'aspect de la chromatine et la basophilie du cytoplasme.

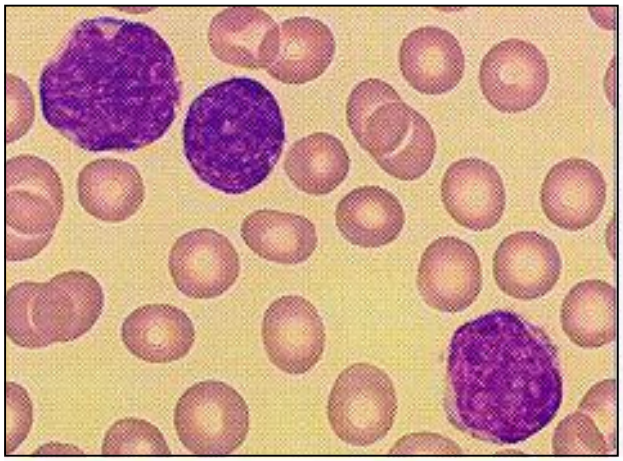
Malgré un traitement par chimiothérapie (mini CHVP), l'hémogramme et le syndrome tumoral sont restés inchangés. La patiente est rapidement décédée 8 mois après le diagnostic.



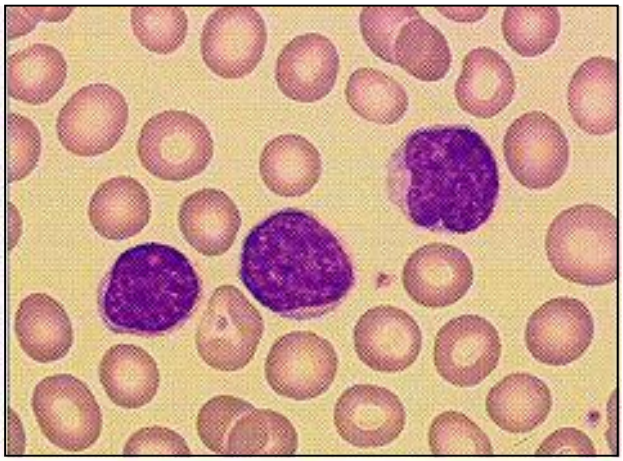
14176



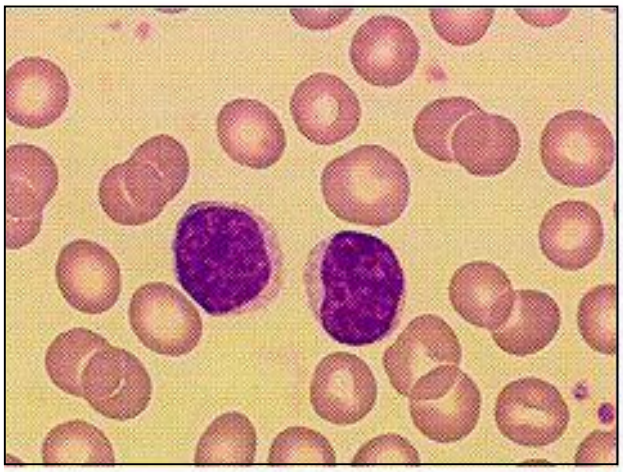
14177



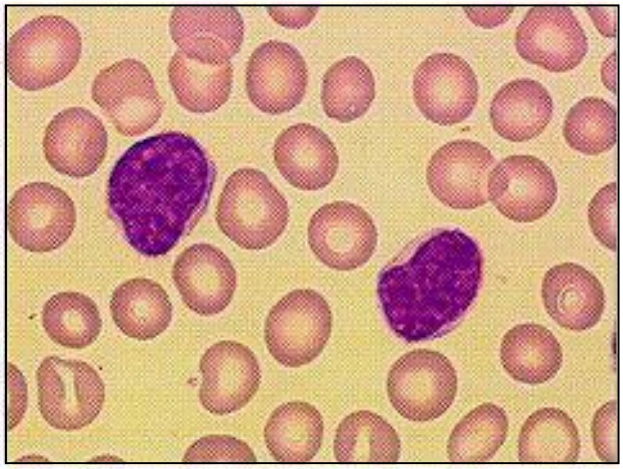
14179



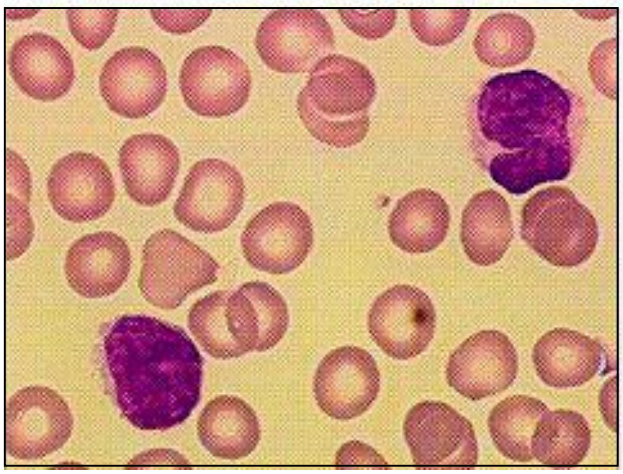
14180



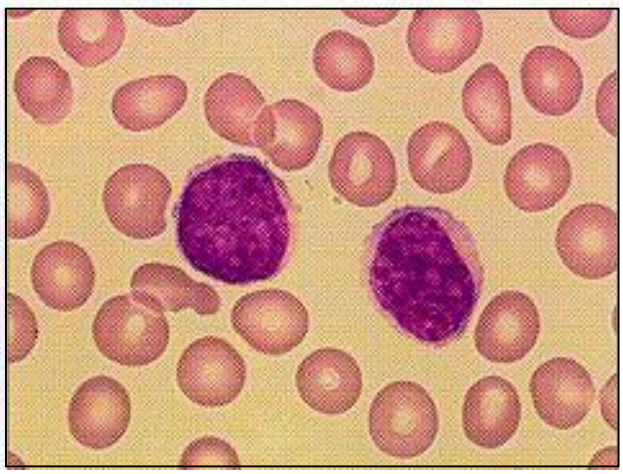
14181



14182



14183



14184

Examens complémentaires :

Immunophénotype : CD19+ CD5+ CD23-Ig de surface (fortes) isotype lambda. Score de Matutes : 1

Cytogénétique : cariotype complexe avec t(11;14)(g13;q32)

Biologie moléculaire : expression des cyclines D1,D2 et D3 par RT-PCR compétitive.

Diagnostic proposé : code ADICAP : H 414

Phase leucémique de lymphome à cellules du manteau

Commentaires :

Les phases leucémiques d'emblée du lymphome à cellules du manteau sont rares. Le diagnostic cytologique est parfois difficile (formes blastoïdes ou hyperploïdes). Le phénotype (CD5+ et CD23-), l'existence d'une translocation t(11;14)(ql3;q32) et l'expression forte de cycline D1 doivent aider à distinguer ces cas des autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques avec t(11;14).

Leucémie à plasmocytes

Le terme de « leucémie à plasmocytes » est utilisé pour de rares cas de patients ayant de novo une image leucémique sanguine, et non pas pour désigner le passage de plasmocytes dans le sang, tel qu'il peut survenir au cours de la phase terminale du myélome multiple. La leucémie à plasmocytes est habituellement une affection de survenue rapide pouvant faire penser à tout autre tableau de leucémie aiguë. La constatation d'une hépatosplénomégalie est fréquente et les lésions osseuses sont moins communes que dans le myélome tandis que l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale sont habituelles. Le plus souvent l'aspect cytologique est caractérisé par des cellules de petite taille qui peuvent aller de celle d'un lymphocyte mais avec une forte basophilie du cytoplasme jusqu'à celle d'un plasmocyte ; plus rarement les cellules ont au contraire l'aspect de blastes. Une étude immunologique est souvent nécessaire pour confirmer la nature plasmocytaire des cellules.

Les plasmocytes circulants n'expriment pas ou très peu les molécules de différenciation B, ainsi que les immunoglobulines de membrane. Par contre, elles ont des immunoglobulines intracytoplasmiques de forte intensité ; ils possèdent aussi d'autres caractéristiques communes avec les plasmocytes myélomateux comme la faible positivité du DR, la positivité du CD38, et, dans de rares cas, la positivité du CD 10.

Les anomalies cytogénétiques chez les patients antérieurement traités ou en rechute sont détectées dans 30 à 50 % des cas L'utilisation des facteurs de croissance et/ou les techniques de FISH ont permis chez les patients avec un myélome de faible masse tumorale ou ceux non antérieurement traités la détection d'anomalies cytogénétiques dans 80 % des cas. De nombreux chromosomes peuvent être touchés, et parmi les anomalies structurales les plus fréquentes, il faut citer :

- les anomalies du chromosome 1
- les monosomies complètes ou partielles du chromosome 13
- les anomalies en 14832 dont les t(11;14)(ql3;q32) ou les t(8;14)(q24;q32),
- les anomalies en 16q11,
- les anomalies en 19pl3.3,
- les anomalies en 22q11 et
- les délétions du bras long du chromosome 6

La présence d'anomalies cytogénétiques a un impact sur le pronostic au même titre que la β2 microglobuline sérique ou la CRP. L'hypodiploïdie et les anomalies en 22q11 seraient de mauvais pronostic. Peu de données concernent les leucémie à plasmocytes : sur une

série de la littérature, 8 patients sur 46 avec une leucémie à plasmocytes présentaient une t(11;14)(q13;q32). Des études récentes sur deux lignées plasmocytaires sur trois laissent suggérer, à l'inverse du lymphome du manteau, un défaut de recombinaison non au niveau VDJ mais au niveau du switch.

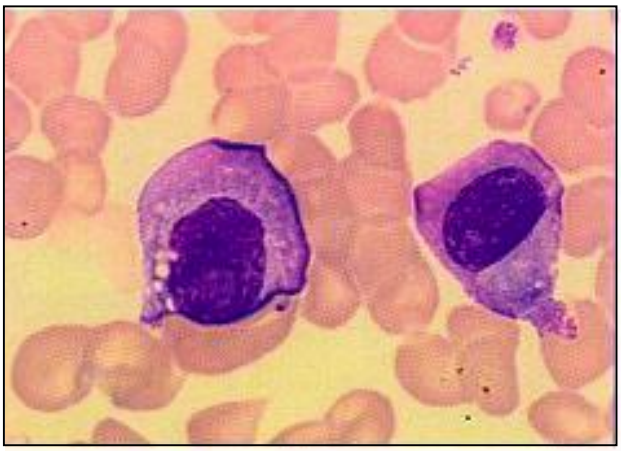
OBSERVATION CD 37

Renseignements cliniques :

A l'occasion d'une asthénie, un hémogramme révèle une anémie et des modifications de la formule sanguine chez une femme de 62 ans. A l'examen clinique, absence d'adénopathie, pôle de rate palpable.

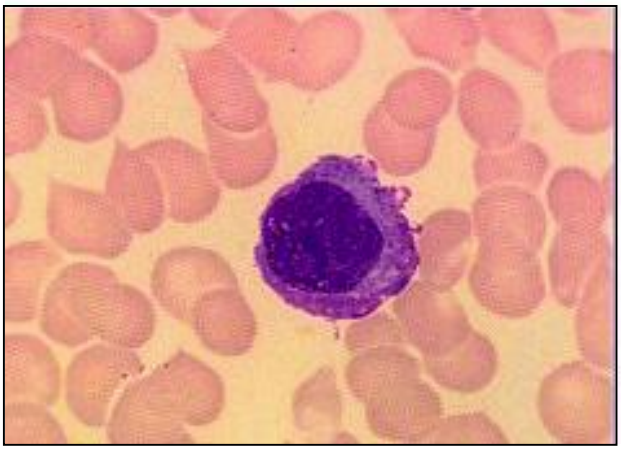
Description biologique :

Hémogramme: hémoglobine 10 g/dl, plaquettes 100 000/mm^3, globules blancs 6 000/mm^3, neutrophiles
45 %, lymphocytes 22 %, monocytes 4 %, plasmocytes anormaux 27 %.

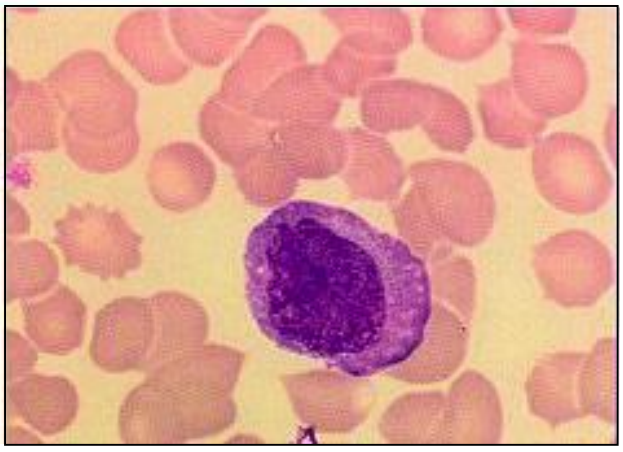


14971

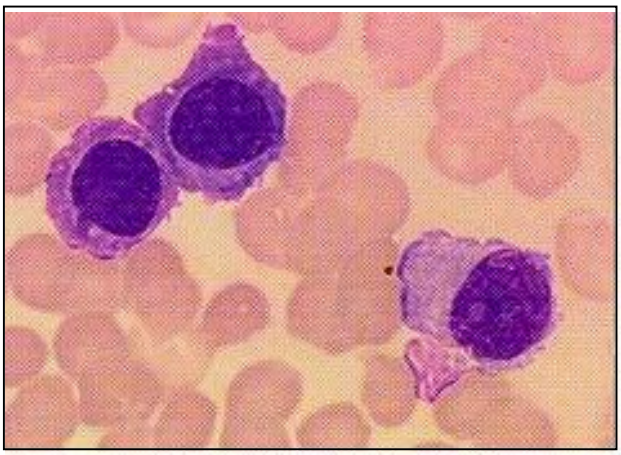
14974



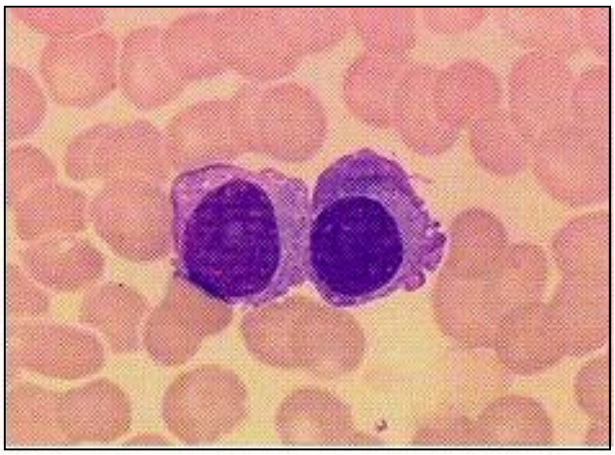
14973



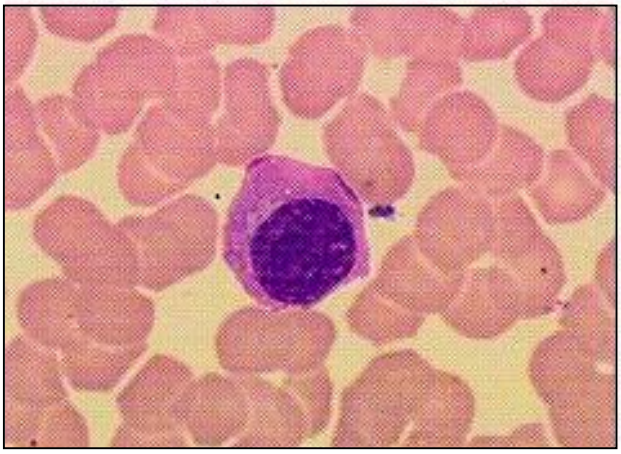
14972



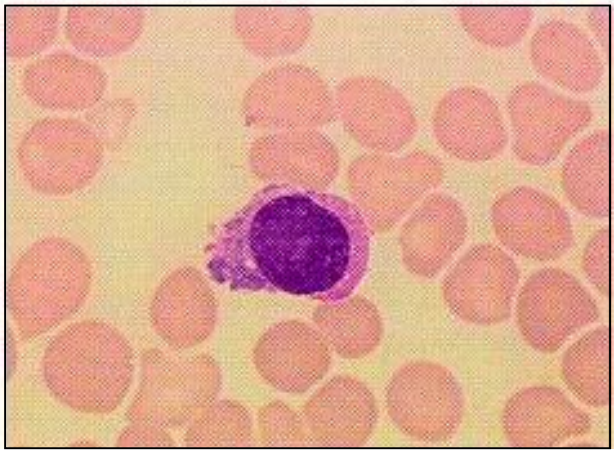
14975



14976



14977



14978

Immunophénotype : les cellules sont négatives pour les marqueurs T (CD2, CD3), les marqueurs myéloïdes (CD13, CD33) et les marqueurs B (CD19, CD23, CD 10, FMC7) et expriment le CD38 et les chaînes légères lambda cytoplasmiques.

Diagnostic proposé : code ADICAP H687

Leucémie à plasmocytes

CAHIER DE Formation BIOFORMA
version numérique

SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS T

Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)

En 1975, Brouet et al. identifient la LLC-T chez 11 patients dont six présentent une lymphocytose absolue avec des cellules lymphoïdes dont le cytoplasme contient des granulations azurophiles. La description de la LGL est ensuite complétée en 1977 par Mc Kenna. La définition de la LGL est hématologique : deux critères sont habituellement exigés pour effectuer le diagnostic de LGL, un nombre de lymphocytes granuleux (LG) supérieur à 2 x 10^9/1 et une augmentation de LG persistante plus de six mois. Les critères utilisés pour le

diagnostic de LGL ont été récemment actualisés et le diagnostic de LGL pourrait être porté dans des situations avec des LG à moins de 2 000/mm^3 ou des augmentations transitoires.

Les aspects cliniques des LGL sont dominés par le risque infectieux inhérent à la neutropénie souvent profonde, durable et les manifestations articulaires de polyarthrite rhumatoïde. La distinction entre LGL et syndrome de Felty est difficile : ces deux entités représentent probablement un spectre continu. D'autres localisations à LGL ont été décrites myocarde, rein, poumons ou tube digestif. Au cours des localisations hépatiques, il existe une infiltration des sinus hépatiques associée inconstamment à une infiltration portale. En cas d'atteinte splénique, il existe une infiltration de la pulpe rouge. Des prolifération à LGL sont aussi observées après splénectomie. Il faut séparer et opposer les formes T-CD3+ et les LGL CD3- : cliniquement, le syndrome tumoral est plus marqué et plus fréquent dans les LGL CD3-. Si les données de l'hémogramme (présence ou non et profondeur de la neutropénie, présence d'une lymphocytose) ne sont pas significativement différentes dans les deux groupes l'évolution semblerait plus défavorable dans les formes CD3-. Cependant, les études restent limitées et parfois contradictoires. Des formes leucémiques d'évolution rapidement fatale ont été observées. A l'inverse, des rémissions spontanées ont été aussi décrites. Dans les formes CD3+, le pronostic favorable a fait introduire le concept de TCUS (T-cell clonopathy of undetermined significance) par analogie aux dysglobulinémies monoclonales. La grande hétérogénéité morphologique des lymphocytes granuleux n'a pas permis d'établir de corrélation entre d'une part les aspects morphologiques (taille et nombre des grains, régularité ou non du noyau, importance de la basophilie du cytoplasme) et d'autre part les données immunologiques (formes T et NK par exemple). Ces cellules ont une forte positivité à la réaction cytochimique pour les phosphatases acides et la β-glucuronidase, mais sont faiblement positives ou même négatives pour celle des α-naphtyl acétate estérase (ANAE).

Les formes T ou CD3s+ sont les plus fréquentes et les cellules expriment les molécules membranaires CD5, CD7, CD8, TCR α β et beaucoup plus rarement TCR γδ L'existence de formes rares de LGL γδ pose le problème des relations avec les lymphomes hépatospléniques γδ Si le phénotype immunologique n'apparaît pas discriminatif, les aspects morphologiques (cellules lymphoïdes anormales de plus grande taille et à chromatine lâche), les aspects histologiques spléniques (atteinte de la pulpe blanche) et les aspects cytogénétiques (isochromosome 7q et trisomie 8) pourraient séparer ces deux entités. Une coexpression des molécules CD4 et CD8 a plus rarement été observée dans les LGL. Les cellules T-CD3+ peuvent aussi exprimer les molécules NK comme le CD16, CD57 mais n'expriment pas la molécule CD57. Les formes NK ou CD3s- sont beaucoup plus rares les cellules lymphoïdes anormales expriment plus rarement le CD5, le CD7 ou le CD8. Dans la série de 13 patients du GFHC, deux patients avaient une expression positive du CD3 intracytoplasmique contrastant avec une négativité d'expression de la molécule membranaire de surface du CD3. Contrairement aux LGL CD3+, les LGL CD3- expriment le CD16, le CD56 mais beaucoup plus rarement le CD57.

La nature clonale des LGL T-CD3+ est affirmée par les techniques de Southern Blot ou de PCR mettant en évidence un réarrangement des chaînes des récepteurs du lymphocyte T. A l'inverse, les LGL CD3- n'apparaissent pas clonales chez les femmes hétérozygotes pour les gènes liés au chromosome X. Ces données illustrent la différence qui doit être

faite entre clonalité et malignité ; les formes clonales T-CD3+, n'ayant pas obligatoirement une évolution cliniquement agressive et les formes non clonales LGL CD3- ayant parfois une évolution clinique agressive.

OBSERVATION CD 38

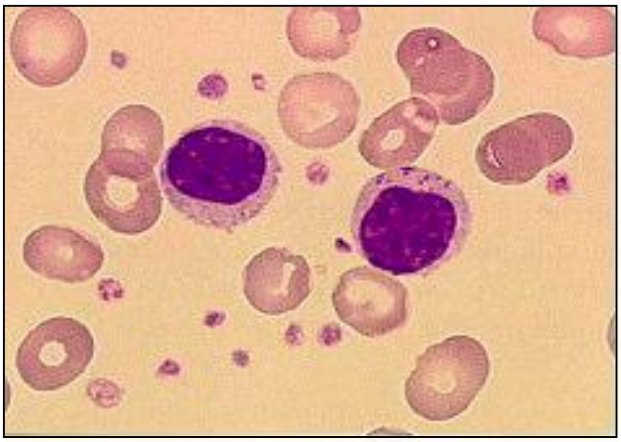
Renseignements cliniques :

Patiente de 41 ans présentant un tableau d'infections cutanées récidivantes. L'examen clinique révèle l'existence d'une splénomégalie modérée, sans adénopathie superficielle.

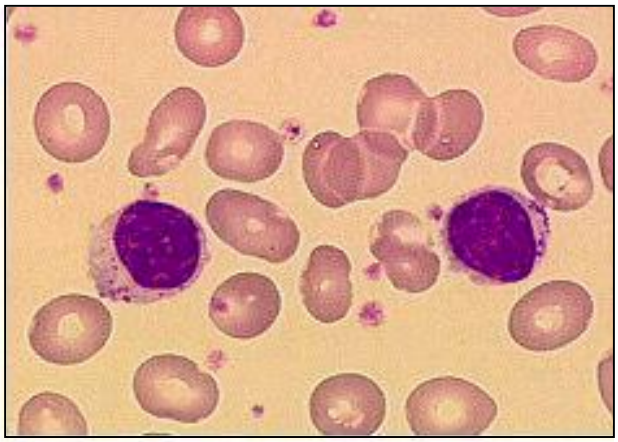
Renseignements biologiques :

Hémogramme : hémoglobine 6g/dl, plaquettes 92 000/mm^3, globules blancs 5 400/mm^3, neutrophiles 22 %, monocytes 6 %, lymphocytes 72 %.

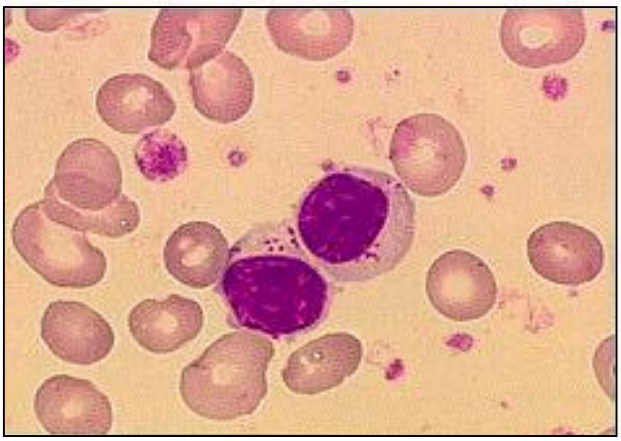
Description cytologique : la majorité des lymphocytes ont la morphologie de grands lymphocytes à grains (LGL).



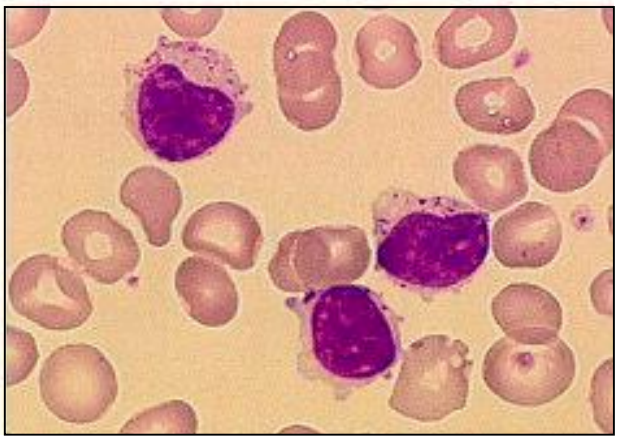
14695



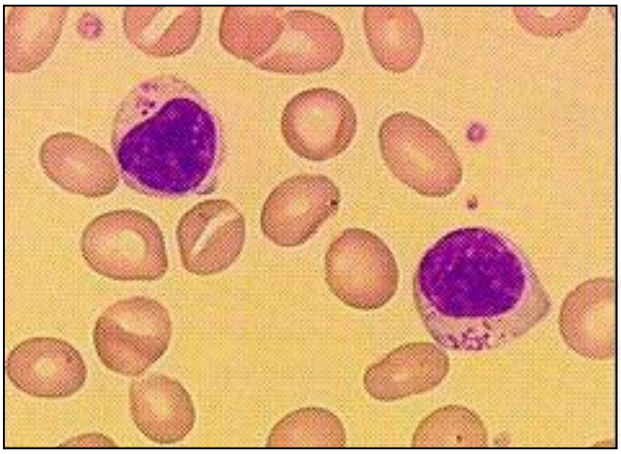
14696



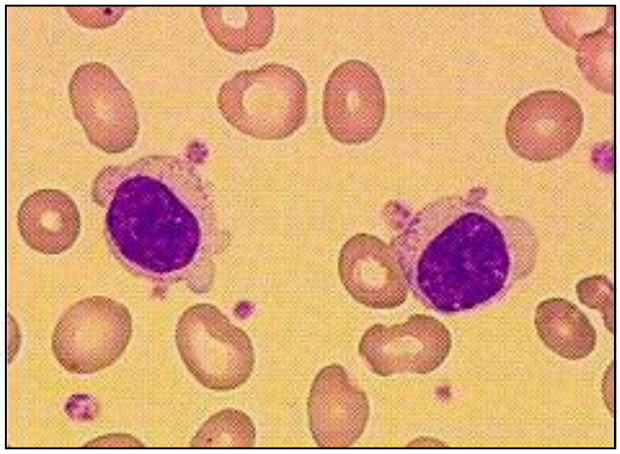
14697



14699



14700



14701

Immunophénotype : CD2+ CD3+ CD4- CD7+ CD8+ CD57+

Biologie moléculaire : réarrangement du TCR

Diagnostic proposé : code ADICAP : H 461

Leucémie à LGL (CD3+)

Leucémie prolymphocytaire T (T-LPL)

La T-LPL est une entité rare. Cliniquement, sur une large série de 78 patients (45 hommes, 33 femmes avec un âge médian de 69 ans), une splénomégalie, des adénopathies, une hépatomégalie et des lésions cutanées sont observés respectivement dans 73, 53, 40 et 27 % des cas. La leucocytose est élevée dans un grand nombre de cas, supérieure à 100 X 10^9/1 dans 75 % des cas.

Dans environ quelques cas de LPL-T, les cellules ressemblent à celles observées dans les LPL-B et ne peuvent pas être distinguées aisément sans l'utilisation des marqueurs immunologiques. Dans la majorité des cas de LPL-T, les prolymphocytes-T se distinguent cytologiquement des prolymphocytes-B par leur cytoplasme moins étendu, un rapport nucléocytoplasmique plus élevé et un contour nucléaire plus irrégulier. Deux aspects morphologiques ont été initialement définis par la régularité (55 % des cas) ou l'irrégularité(45 % des cas) des contours nucléaires. Dans quelques cas enfin les cellules sont plus petites et les nucléoles caractéristiques peuvent être difficilement visibles sans étude ultrastructurale. Dans tous les cas, les prolymphocytes-T ont une forte basophilie cytoplasmique, qui peut créer une certaine parentée morphologique trompeuse avec des cellules plasmocytaires. D'autres cellules peuvent faire évoquer un syndrome de Sézary. Dans l'étude du GFHC concernant 58 patients, quatre aspects morphologiques ont été individualisés en fonction de la présence ou l'absence de six critères (taille de la cellule, noyau irrégulier, chromatine mottée, nucléole unique volumineux, forte basophilie du cytoplasme, expansions cytoplasmiques). La forme typique (au moins trois critères) est la plus fréquente (67 % des cas de LPL-T), la forme pseudo LPL-B (22 % des cas de LPL-T) est difficile à distinguer sur le plan morphologique d'une forme LPL-B, la forme à noyau en trèfle (5 % des cas de LPL-T) peut prêter à confusion avec une leucémie/lymphome T de l'adulte et la forme pseudo-LLC très rare est observée dans moins de 5 % des cas de

LPL-T. L'existence même de la LLC-T est remise en cause : certains auteurs considérant que ces formes sont des LPL-T et d'autres considérant la LLC-T comme une véritable entité.

L'étude initiale de Matutes a montré sur 15 cas, un phénotype CD4+CD8- dans 11 cas, CD4+CD8+ dans 3 cas et CD4-CD8+ dans 1 cas. Une étude ultérieure de 78 cas de LPL-T a montré la présence des molécules CD2+, CD3+, CD5+ et CD7+. En cas de négativité du CD3 de surface, le CD3 intracytoplasmique était positif. Le phénotype était CD4+CD8-dans 65 % des cas, CD4+ CD8+ dans 21 % des cas et CD4- CD8+ dans 13 % des cas.

Les études cytogénétiques dans les LPL-T sont rares. Des anomalies cytogénétiques ont été détectées dans l'étude de Matutes 30 fois sur 36 : le chromosome 14 était atteint dans 76 % des cas avec toujours des points de cassure en q11 et q32. Une inv(14)(q11;q32) était présente 19 fois, une t(14;14)(q11;q32) dans 2 cas et des translocations plus complexes touchant 3 chromosomes dans 2 autres cas. Une trisomie 8q était présente dans 16 cas, une t(11;14)(q11;q32) dans un cas et une t(X;14)(q28;q11) chez un autre patient. L'étude du GFHC a montré la présence d'anomalies clonales chez 17. patients sur 24. Une inv(14)(q11;q32) ou une t(14;14)(q11;q32) étaient présentes dans 9 cas (53 %) et un i(8)(q10) dans 8 cas (47 %). Le bras court du chromosome 8 pourrait jouer un rôle important car les anomalies 8p ont été observées dans 12 cas sur 17 soit 70 % des cas. La t(X;14)(q28;q11) a été observée dans 3 cas. Les anomalies en 12p pourraient également être importantes et ont été détectées dans 59 % des cas. La fréquence des anomalies des chromosomes 8, 12 et 14 mériterait d'être évaluée par les techniques d'hybridation in situ.

La translocation t(X;14)(q28; q12) a permis d'identifier le gène MTCP 1, situé en Xq28. Ce gène code pour deux protéines p8MTCP1 et $p13^{MTCP1}$. La protéine cytoplasmique $p13^{MTCP1}$ semblerait jouer un rôle oncogénique. L'obtention de souris transgéniques exprimant $p13^{MTCP1}$ et développant tardivement des leucémies de type prolymphocytaires semblerait confirmer cette hypothèse. Le gène TCL1, localisé en 14832.1, code pour une protéine la protéine $p14^{TCL1}$. Il existe une homologie à l'échelon protéique entre $p14^{TCL1}$ et $p8^{MTCP1}$.

Il semblerait aussi exister un gène suppresseur des tumeurs dans la région 11q2-23 dans plus de 2/3 des LPL-T. Le gène ATM, gène muté dans l'ataxie télangiectasie, semblerait être un sérieux candidat.

OBSERVATION CD 39

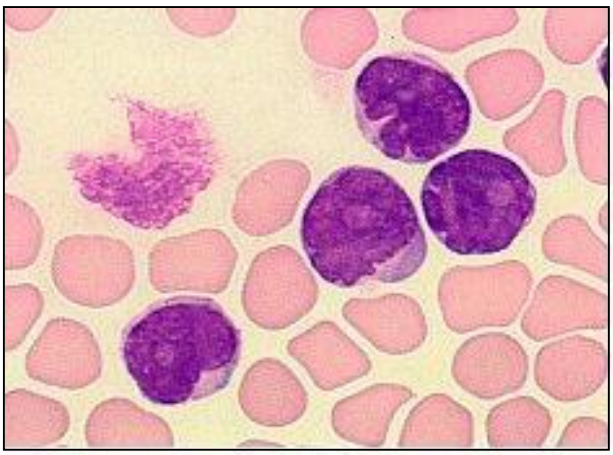
Renseignements cliniques :

Homme de 64 ans présentant une altération de l'état général avec perte de poids et sueurs nocturnes. A l'examen clinique il est constaté des adénopathies superficielles aisément palpables et une splénomégalie.

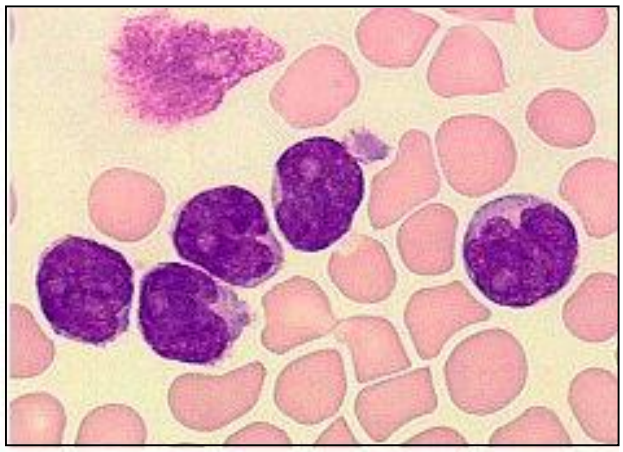
Description biologique :

Hémogramme : hémoglobine 12,5 g/dl, VGM 89 fl, plaquettes 135 000 /mm^3, globules blancs 180 000/mm^3cellules lymphoïdes anormales 96 %

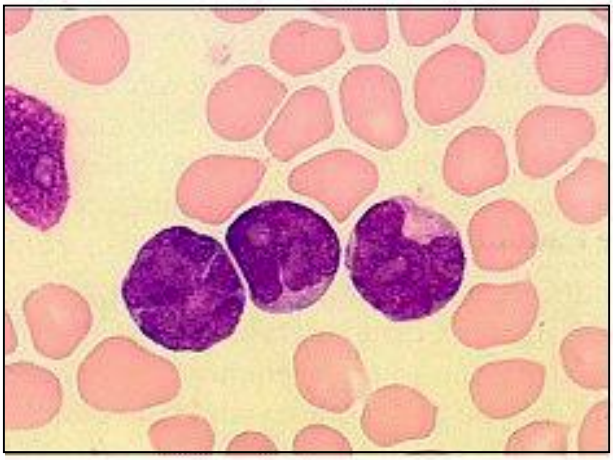
Aspect cytologique : prédominent sur le frottis des cellules lymphoïdes assez monomorphes, de taille moyenne et à noyau plus ou moins irrégulier, parfois fortement encoché. Toutes ces cellules ont un nucléole bien visible, en général unique. La chromatine nucléaire est relativement mottée ; les cytoplasmes ont une basophilie assez soutenue. L'aspect est caractéristique des leucémies prolymphocytaires T.



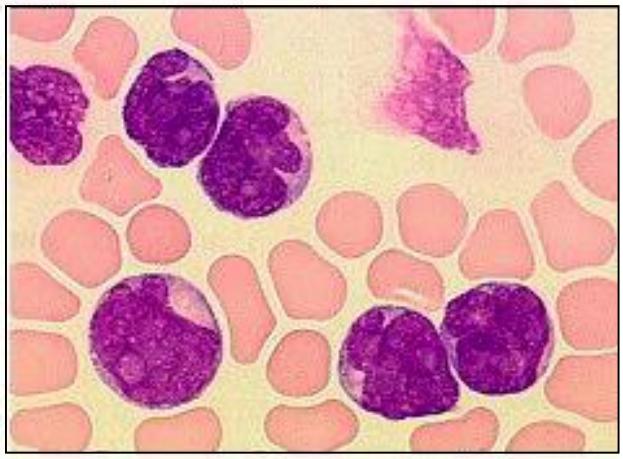
14915



14916

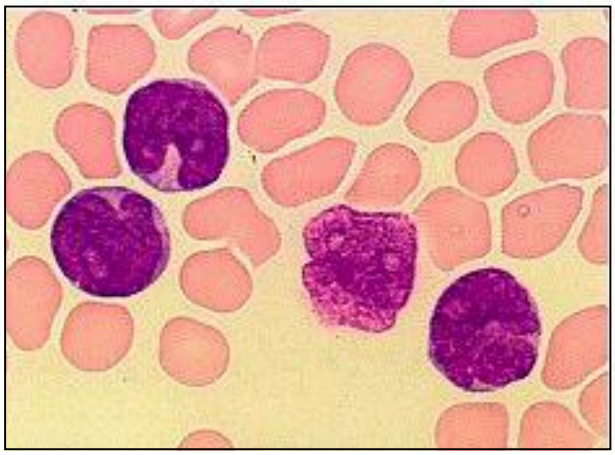


14917

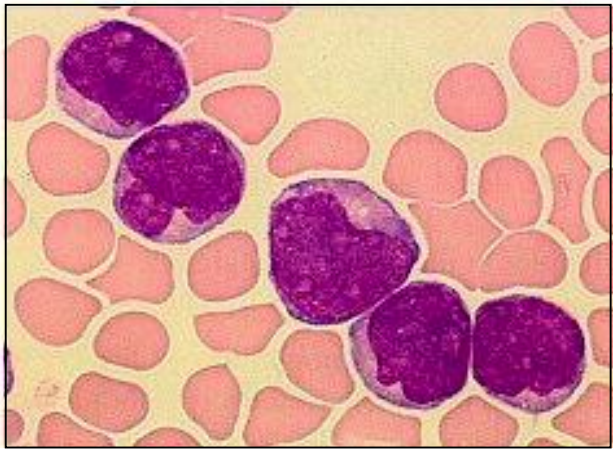


14918

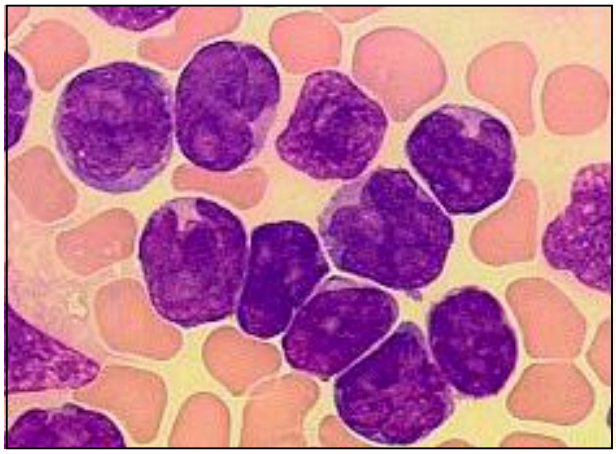
CAHIER DE Formation
BIOFORMA
version numérique



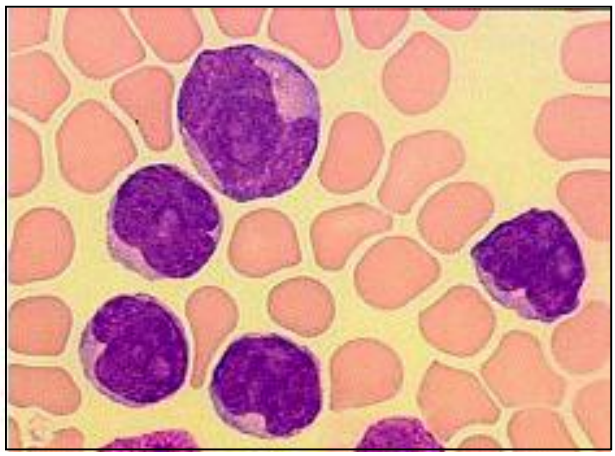
14919



14920



14921



14922

Immunophénotype : CD2+ CD3+ CD5+ CD7+ CD4+ CD8+ TCR αβ+

Cytogénétique : 47,XY,+8,inv(14)(q11q32) [12]

Diagnostic proposé : code ADICAP : H470

Leucémie prolymphocytaire T

Leucémies-lymphomes de l'adulte (ATLL)

L'ATLL a d'abord été observé chez les adultes dans principalement trois zones endémiques : les îles du Sud-Ouest du Japon, la zone Caraïbe et certaines régions d'Afrique. Cette hémopathie, initialement décrite par Takatsuki en 1977, est caractérisée dans sa forme aiguë par des polyadénopathies disséminées, un passage sanguin de cellules lymphoïdes anormales avec un envahissement médullaire, une hypercalcémie, des lésions osseuses, des lésions cutanées et des infections opportunistes en particulier des infections à Strongyloides stercoralis. Trois autres formes cliniques ont été aussi individualisées. La forme dite « smouldering » ("lente") se caractérise par l'absence de lymphocytose et d'hypercalcémie, la présence de localisations pulmonaires et/ou cutanées sans autre localisation viscérale, des LDH < 1,5 N et des cellules anormales sanguines circulantes (> 5 % des éléments lymphoïdes). La forme chronique se traduit par la présence d'une lymphocytose (> 4 X 10^9/1), des LDH < 2 fois la normale, une atteinte hématopoïétique (hépatique, splénique et ou médullaire) avec des atteintes pulmonaires, cutanées et une absence d'hypercalcémie. Dans la forme lymphomateuse, il existe une atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée sans lymphocytose et un nombre de cellules lymphoïdes anormales < 1 %.

Les auteurs japonais ont suspecté rapidement une origine infectieuse virale probable : le virus HTLV-1, rétrovirus de type C, a été isolé par l'équipe de Gallo aux Etats-Unis en 1980. Le pronostic de ces leucémies est particulièrement redoutable avec des médianes de survie de quelques mois.

Les cellules caractéristiques de cette affection ont des tailles très variables depuis celle d'un petit lymphocyte jusqu'à celle de cellules de grande taille au cytoplasme fortement basophile. Leur chromatine présente un aspect condensé et motté. On note que les

nucléoles visibles sont de petite taille par opposition à la LLP-T. Les contours nucléaires sont très irréguliers avec des aspects variables, volontiers foliés, « en fleur » ou « en trèfle ».

Le phénotype typique des ATLL est le suivant: CD2+ CD5+ CD3+ TCRαβ+ CD4+ DR+ CD25+ CD8- TCRγδ. Ce phénotype est celui de cellules T mures activées. Il existe cependant de rares cas caractérisés par la perte d'un pan-T (CD3 ou CD5) et des anomalies portant sur l'expression du CD4 et du CD8 : perte du CD4 et du CD8, coexpression du CD4 et du CD8 ou encore gain du CD8 et perte du CD4.

Des trisomies 3, 7 et 21, des del(6q) et (10p) ont été observées dans les ATL HTLV1 négatives.

OBSERVATION CD 40

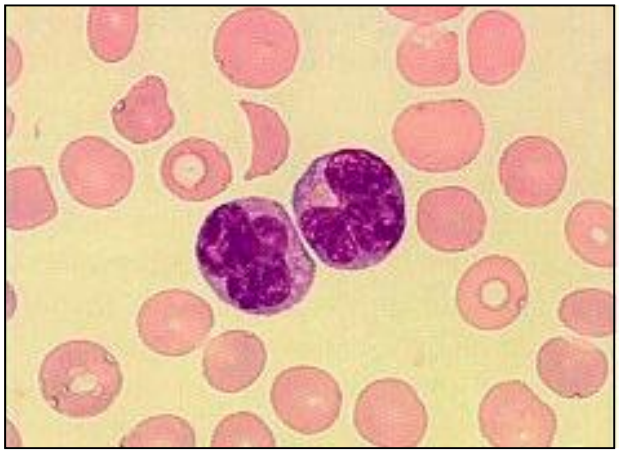
Renseignements cliniques :

Homme de 38 ans originaire des Antilles françaises, se présentant avec une éruption cutanée maculo-papulaire. A l'examen présence d'adénopathies superficielles cervicales axillaires et inguinales de taille modérée et d'une splénomégalie palpable.

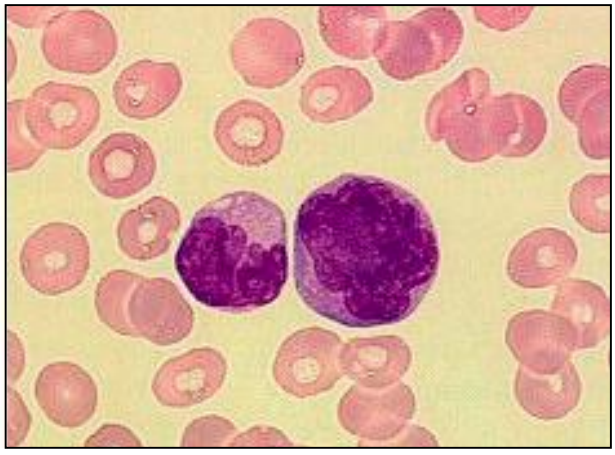
Description biologique :

Hémogramme : hémoglobine 12,3 g/dl, plaquettes 321 000/mm^3, globules blancs 56 000/ mm^3 avec 89 % de cellules lymphoïdes anormales.

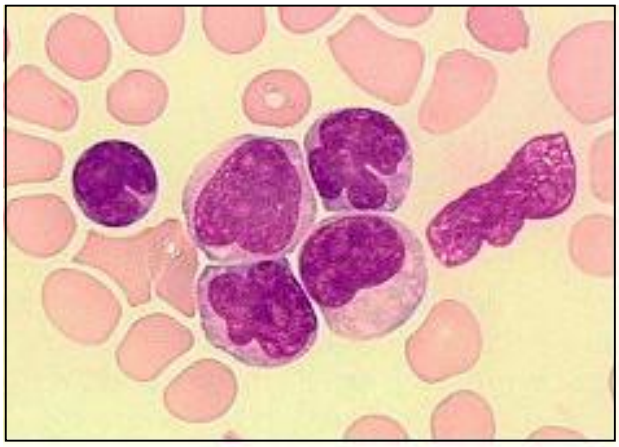
Description cytologique : passage sanguin de cellules lymphoïdes très polymorphes mais ayant en commun une très intense basophilie cytoplasmique. Leurs noyaux ont des profils plus ou moins irréguliers leur donnant parfois l'aspect typique « en fleurs ». La chromatine nucléaire est assez fortement mottée et les nucléoles sont absents ou peu visibles.



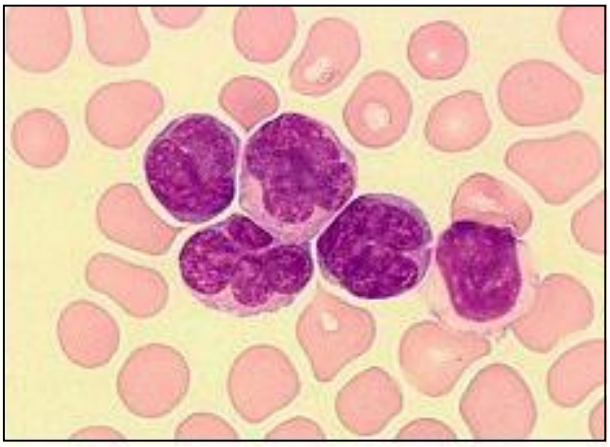
14669



14670

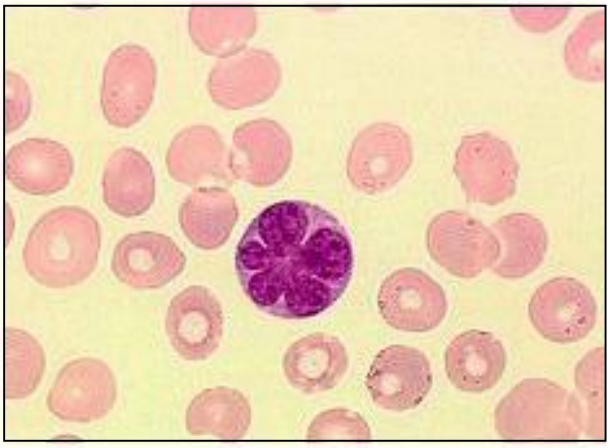


14671

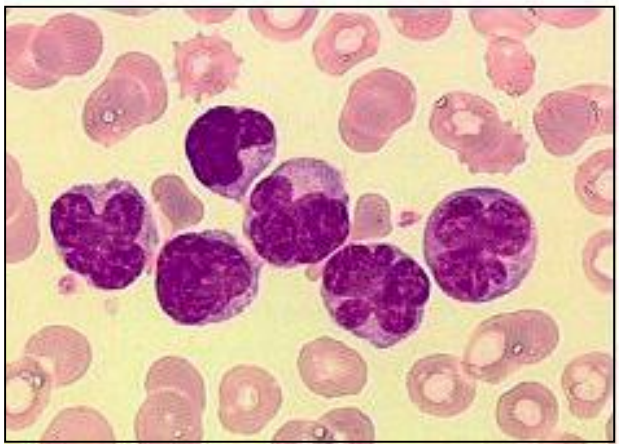


14672

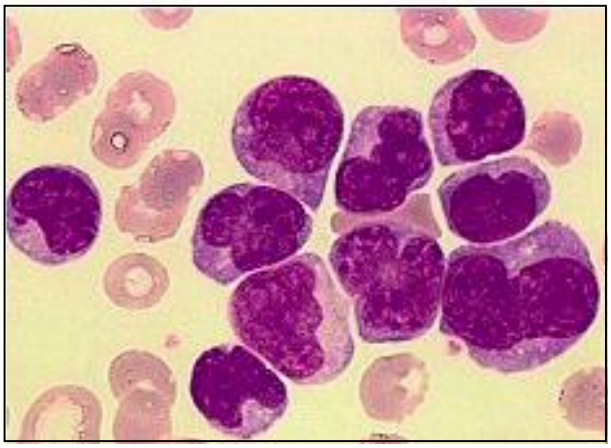
14673



14679



14677



14678

Immunophénotype : CD2+ CD4+ CD3+ TCRαβ+ CD16+ cCD3+

Sérologie positive pour le virus HTLV-1.

Diagnostic proposé : code ADICAP : H480

Leucémie-lymphome T de l'adulte

Le syndrome de Sézary est une variété particulière du mycosis fongoïde, se présentant habituellement dans sa forme d'érythrodermie exfoliatrice généralisée (« l'homme rouge »), correspondant à une infiltration lymphoïde de l'épiderme.

Ce syndrome est défini par la découverte dans le sang circulant de cellules tumorales d'une morphologie caractéristique, les « cellules de Sézary », dont existe une forme classique à grandes cellules et une variété à petites cellules, plus fréquente (cellules de Lutzner). C'est dans le syndrome de Sézary qu'a été démontrée pour la première fois l'origine cellulaire T d'une prolifération lymphoïde maligne. Les grandes cellules de Sézary peuvent être aussi grandes que des monocytes. Leur noyau est de grande taille, occupant les 4/5 de la surface cellulaire. Ces noyaux sont ronds ou ovalaires et ont une chromatine dense et mottée. Des sillons chromatiniens caractéristiques sont reconnus sur les noyaux des cellules étalées et cet aspect correspond à un aspect ultrastructural « cérébriforme ». Les nucléoles sont petits et rarement visibles. Le cytoplasme est clair, faiblement basophile, dénué de granulations, se présentant sous forme d'un anneau mince périnucléaire. Les cellules de Lutzner ont la taille de lymphocytes, avec un aspect chromatinien comparable à celui des grandes cellules.

Le phénotype habituel est le suivant: CD2+ CD5+ CD3+ CD4+ CD8- CD7- DR- CD25. Quelques cas de phénotype inhabituel ont été décrits.

Les syndromes de Sézary ont des cellules fréquemment hyperploïdes, avec des translocations, des délétions, del(1), del(6)(q23) ou des iso(17q).

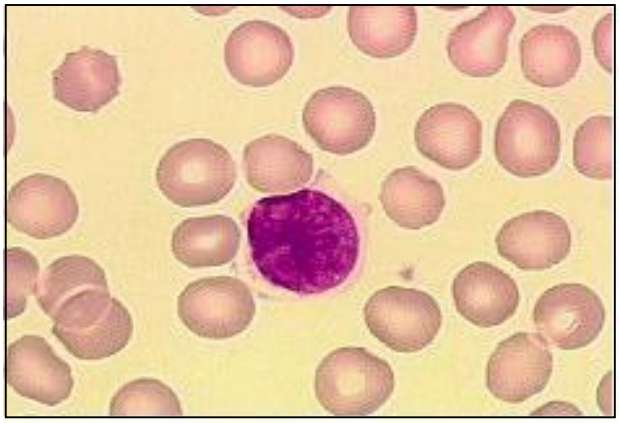
OBSERVATION CD 41

Renseignements cliniques : homme de 72 ans se plaignant d'un prurit ancien. A l'examen discrète éryhtrodermie diffuse, avec adénopathies cervicales et axillaires.

Renseignements biologiques :

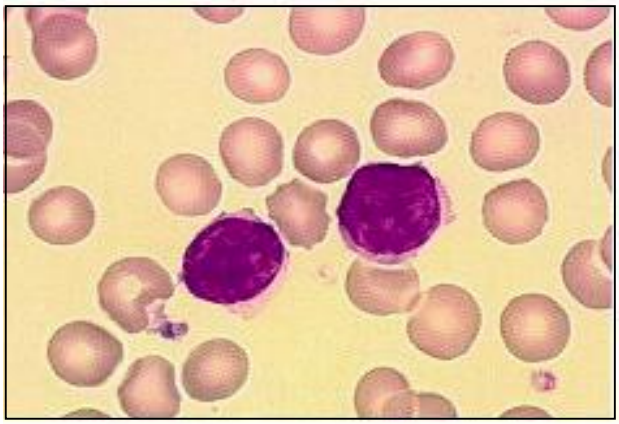
Hémogramme : hémoglobine 13,5 g/dl , plaquettes 310 000/mm^3, globules blancs 12 000/ mm^3 neutrophiles 38 %, monocytes 9 %, éosinophiles 3 %, cellules lymphoïdes 50 %.

Description cytologique : il existe un nombre élevé de cellules lymphoïdes avec une taille légèrement supérieure à celle des lymphocytes normaux et des particularités nucléaires à type de plicature de la chromatine et impression de « sillons » venant se surimposer au dessin de la chromatine. Cet aspect correspond aux cellules de Sézary, ici dans une forme à petites cellules (cellules de Lutzner).

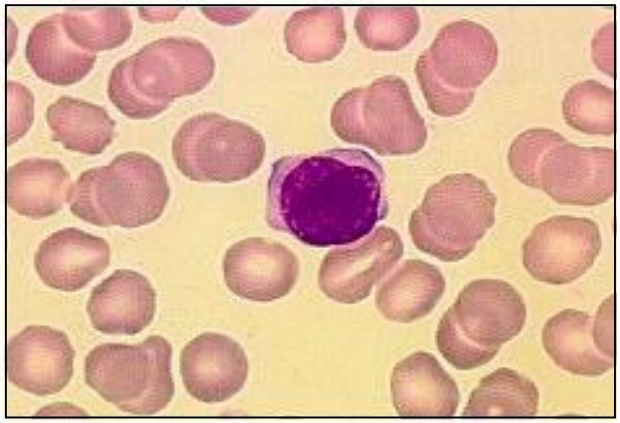


14659

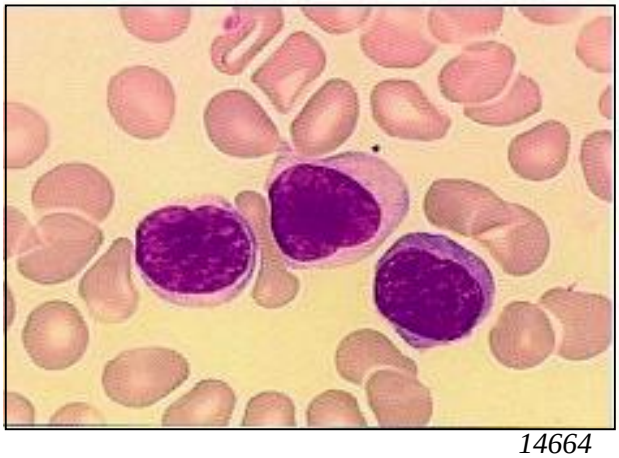
14660



14662

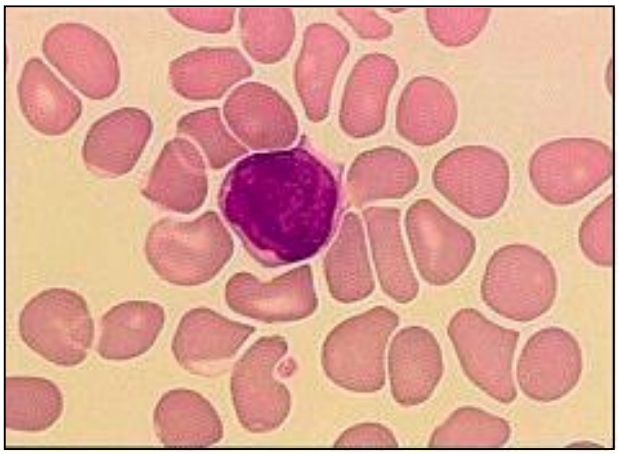


14663

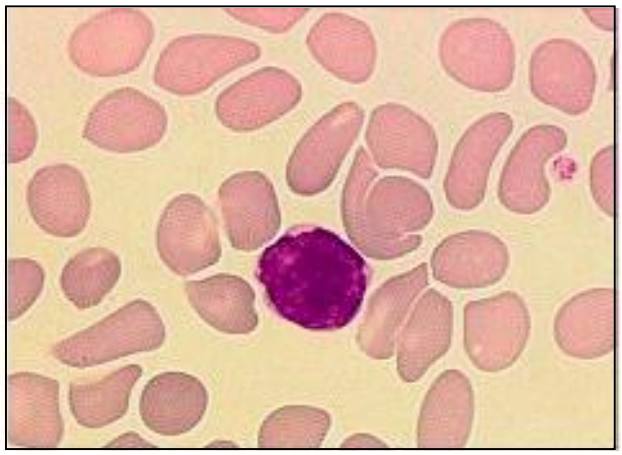


14664

14666



14667



14668

Immunophénotype : CD2+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ TCR αβ+ CD25-

Diagnostic proposé : code ADICAP : H 490

Syndrome de Sézary (variété à petites cellules)

CODIFICATION DU DIAGNOSTIC EN HEMATOLOGIE

THESAURUS additionnel du code A.D.I.C.A.P. pour l'Hématologie (version 1995)

Georges FLANDRIN, Françoise VALENSI, Elisabeth MACINTYRE
(Hôpital Necker Enfants Malades, Paris)

avec la collaboration de

Mircéa ADAM (Paris), Chantal BAYLE (Paris), Anne-Lise BENNACEUR (Paris), André BRIZARD (Poitiers), Paul-André BRYON (Lyon), Janine DUMONT (Paris), Odile FENNETEAU (Paris), Pascale FELMAN (Lyon), Richard GARAND (Nantes), Michel LESSARD (Brest), Anne-Marie MANEL (Lyon), Maria-Helena OCHOA-NOGUERA (Paris), Gérard SEBAHOUN (Marseille), Xavier TROUSSARD (Caen), Marc ZANDECKI (Lille),

et des membres du Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (G.F.H.C.).

LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOÏDES (LAL)

H001 LAL (SAI) (cytologiquement non sous-classée)

H002 LAL L1 (critères FAB)

H003 LAL L2 (critères FAB)

H004 LAL L3 (critères FAB) (LAL type Burkitt)

H005 LAL L3 pseudo-Burkitt (Burkitt-like)

H006 LAL avec granulations

H009 LAL immunophénotype inclassable

LAL LIGNEE B

H010 LAL lignée B inclassable

H011 LAL B-I (LAL pro-B) (CD19+ et (CD79a et/ou CD22+) (CD10-)

H012 LAL B-II (LAL commune) (CD 19+ et/ou CD79a et/ou CD22+) (CD 10+)

H013 LAL B-III (LAL pré-B) (CD19+ et/ou CD79a et/ou CD22+) (clgM+)

H014 LAL B-IV (B-LAL mature) (CD19+ et/ou CD79a et/ou CD22+) (clg ou SIg ou kappa ou lamba+)

H020 LAL lignée B avec marqueurs myéloïdes (score impossible)

H021 LAL lignée B avec marqueurs myéloïdes (score myéloïde < 2)

H022 LAL lignée B avec marqueurs lymphoïdes T (score lymphoïde T < 2)

H023 LAL lignée B phénotype B avec blastes pérox+

H029 LAL lignée B atypies autres (préciser en commentaire)

LAL LIGNÉE T

H030 LAL lignée T inclassable

H031 LAL T-I (LAL pro T) (cCD3+) (CD7+)

H032 LAL T-II (LAL pré T) (cCD3+) (CD2+ CD7+)

H033 LAL T-III (LAL T corticale) (c/mCD3+) (CD1a+)

H034 LAL T-IV (LAL T mature) (mCD3+, CD1a-)

H037 LAL T α/β (anti-TCR α/β+)

H038 LAL T γ/δ (anti-TCR γ/δ+)

H040 LAL lignée T avec marqueurs myéloïdes (score impossible)

H041 LAL lignée T avec marqueurs myéloïdes (score myéloïde < 2)

H042 LAL lignée T avec B marqueurs lymphoïdes (score lymphoïde B < 2)

H043 LAL lignée T phénotype T avec blastes pérox+

H049 LAL lignée T atypies autres (préciser en commentaire)

LA BIPHENOTYPIQUES

H050 LA Biphénotypique (SAI)

H051 LA Biphénotypique B+ My+ (score lymphoïde B et My > 2)

H052 LA Biphénotypique My+ T+ (score lymphoïde T et My > 2)

H053 LA Biphénotypique B+ T+ (score lymphoïde B et T > 2)

H054 LA Multiphénotypique B+ T+ My+ (score B, T et My > 2)

H055 LA Prolifération myéloïde avec marqueurs NK

H056 LA Prolifération myéloïde avec marqueurs T (score lymphoïde T < 2)

H057 LA Prolifération myéloïde avec marqueurs B (score lymphoïde B < 2)

AUTRES LEUCÉMIES AIGUËS

H080 LA indifférenciée (définie par immunophénotype)

H081 LAL associée à une hyperéosinophilie

LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES (LAM)
LAM MO (< 3 % Perox+)

H100 LAM MO (définition FAB) (SAI)

H102 LAM MO atypies autres (préciser en commentaire)

H107 LA aspect cytologique non lymphoblastique inclassable

H108 LAM type FAB non précisé (SAI)

H109 LA inclassable

LAM M1

H110 LAM M1 (définition FAB) (SAI)

H111 LAM M1 (pérox+ < 3 % : déficit/pérox) (immunophénotype My+)

H112 LAM M1 sans grains azurs (pérox+ et immunophénotype My+)

H113 LAM M1 (définition FAB) + érythro

H114 LAM M1 (définition FAB) + baso

H115 LAM M1 (définition FAB) + mono

H117 LAM M1 / LAM M2

H118 LAM M1 (définition FAB) + dysmyélopoïèse

H119 LAM M1 (définition FAB) atypies autres (préciser en commentaire)

LAM M2

H120 LAM M2 (définition FAB) (SAI)

H121 LAM M2 (définition FAB) hypothèse cytologique t(8;21)

H122 LAM M2 (définition FAB) + éosino

H123 LAM M2 (définition FAB) + érythro anormaux

H124 LAM M2 (définition FAB) + baso

H127 LAM M2 / AREBT

H128 LAM M2 (définition FAB) + dysmyélopoïèse

H129 LAM M2 atypies autres (préciser en commentaire)

LAM M3

H130 LAM M3 (définition FAB) (SAI)

H131 LAM M3-variante (microgranulaire)

H132 LAM M3 / LAM M3-variante (sang aspect variante, moelle aspect M3)

H133 LAM M3 atypique (hyperbasophile ou autre particularité)

H134 LAM M3 + baso

H139 LAM M3 atypies autres (préciser en commentaire)

LAM M4

H140 LAM M4 (définition FAB) (SAI)

H141 LAM M4 sans maturation granuleuse (blastes type M5B + type M1)

H142 LAM M4 (définition FAB) + éosino anormaux type inv16

H144 LAM M4 (définition FAB) + baso

H146 LAM M4 / LAM M2 (+ mono < limites FAB)

H147 LAM M4 / LAM M5-B

H148 LAM M4 (définition FAB) + dysmyélopoïèse

H149 LAM M4 atypies autres (préciser en commentaire)

LAM M5

H150 LAM M5 (type A/B non précisé) (définition FAB) (SAI)

H151 LAM M5-A (définition FAB) (SAI)

H152 LAM M5-B (définition FAB) (SAI)

H153 LAM M5 (définition FAB) + éosino

H154 LAM M5 (définition FAB) + baso

H156 LAM M5 / LAM M4 avec érythrophagocytose type t(8;16)

H158 LAM M5 (définition FAB) + dysmyélopoïèse

H159 LAM M5 atypies autres (préciser en commentaire)

LAM M6

H160 LAM M6 (définition FAB) (SAI)

H161 LAM M6 / SMD

H165 LA à précurseurs érythroblastiques précoces (M6-variante)

H166 LAM M6 / M6-variante

H168 LAM M7 / LAM M6

H169 LAM M6 atypies autres (préciser en commentaire)

LAM M7

H170 LAM M7 (définition FAB)

H171 Leucémie à méga des jeunes enfants

H179 LAM M7 atypies autres (préciser en commentaire)

LEUCÉMIES AIGUËS, VARIÉTÉS RARES

H180 LAM de type « secondaire » (« trilineage » = érythro + méga + autres lignées)

H181 LA en rechute (préciser en commentaire)

H185 LAM moelle pauvre (aspiration)

H186 LAM moelle hypoplasique (confirmée par biopsie)

H187 LAM avec myélofibrose (confirmée par biopsie)

H190 Leucémie à basophiles (basophiloblastes)

H191 « Leucémie à éosinophiles »

H192 Leucémie à mastocytes

H193 Mastocytose systémique

H195 Leucémie à cellules NK

H199 Autres affections systémiques (SAI) (préciser en commentaire)

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES (SMD)
CYTOPENIES REFRACTAIRES

H200 AR Anémie réfractaire sans excès de blastes (définition FAB)

H205 Neutropénie réfractaire (définition FAB)

H206 Thrombopénie réfractaire (définition FAB)

H209 AR autre association (préciser en commentaire)

AREB

H210 AREB anémie réfractaire avec excès de blastes (définition FAB)

H219 AREB autre association (préciser en commentaire)

AREB-T

H220 AREB-T (définition FAB > 20 % < 30 blastes)

H221 AREB-T / SMD + corps Auer

H229 AREB-T autre association (préciser en commentaire)

SMD VARIETES SPECIFIQUES AUTRES

H230 AR hypothèse cytologique type 5q (Méga monolobés)

H231 SMD / LA hypothèse cytologique type 17p (Pelger vacuoles)

H232 Leucémies / SMD avec méga et hyperplaquettose (cytologie type inv3)

H239 SMD (SAI) avec éosinophiles

ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES

H240 ARS AR avec sidéroblastes en couronne (définition FAB)

H241 ARS (définition FAB) sans dysmyélopoïèse

H242 ARS (définition FAB) + dysmyélopoïèse

H249 ARS autre association (préciser en commentaire)

LEUCÉMIES MYÉLO-MONOCYTAIRES CHRONIQUES

H250 LMMC Leucémie myélo-monocytaire chronique (définition FAB)

H255 LMMC / LAM4

H259 LMMC autre association (préciser en commentaire)

AUTRES TYPES DE SMD

H260 SMD Myélodysplasie moelle pauvre

H261 SMD Myélodysplasie avec myélofibrose

H262 SMD de type « secondaire » (« trilineage » = érythro + méga + autres lignées)

H263 SMD / LA type « secondaire » (« trilineage » = érythro + méga + autres lignées)

H265 SMD type FAB non déterminé, autre association

H266 LAM (acutisation de SMD)

H267 SMD moelle de rémission AML d'aspect SMD (TSMD/LAM)

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES PEDIATRIQUES

H280 Leucémie néo-natale (préciser en commentaire)

H281 LAM de l'enfant avec % faible de blastes (à distinguer de SMD)

H282 SMD de l'enfant (SAI)

H283 Syndrome myélo-monocytaire de l'enfant

H284 Syndrome myéloprolifératif de l'enfant

H285 SMD / LAM syndrome monosomie 7 de l'enfant

H286 Myélodysplasie / LAM transitoire de l'enfant au cours du Down syndrome (trisomie 21)

H289 Myélodysplasie de l'enfant (autre situation) (préciser en commentaire)

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS (SMP)

H300 LMC leucémie myéloïde chronique (cytogénétique non disponible)

H301 LMC typique Ph+ et/ou (bcr/abl+)

H302 LMC typique Ph- (bcr/abl+)

H303 LMC Ph+ et/ou (bcr/abl+), présentation hématologique atypique

H309 LMC autre association (préciser en commentaire)

H310 LMC + excès Blastes (« subaiguë d'emblée ») Ph+ et/ou (bcr/abl+)

H311 LMC en Acutisation (« crise blastique ») (SAI)

H312 LMC en Acutisation lymphoïde

H313 LMC en Acutisation myéloïde

H314 LMC en Acutisation monocytaire

H315 LMC en Acutisation mégacaryocytaire

H316 LMC en Acutisation érythroblastique

H317 LMC en Acutisation multiphénotypique

H318 LMC en phase accélérée (à distinguer de « crise blastique »)

H319 LMC en Acutisation autre problème (préciser en commentaire)

H320 LMC « atypique » (a-LMC) (définition FAB)

H321 SMC / SMP avec anomalie de condensation de la chromatine (SACD)

H322 « Leucémie à polynucléaires neutrophiles »

H329 Autre syndrome myéloprolifératif inclassable (préciser en commentaire)

H330 Polyglobulie vraie (maladie de Vaquez)

H331 Polyglobulie (crise blastique)

H332 Polyglobulie secondaire

H339 Polyglobulie autre association (préciser en commentaire)

H340 Thrombocytémie essentielle (SAI)

H345 Thrombocytose (SAI)

H349 Thrombocytémie essentielle autre association (préciser en commentaire)

H350 SMMF Splénomégalie myéloïde avec myélofibrose (SAI)

H351 SMMF forme débutante (moelle hyperplasique)

H352 SMMF myélofibrose collagène

H353 SMMF fibrose et insuffisance médullaire

H354 SMMF forme subaiguë ou transformation (excès de blastes)

H355 SMMF suspicion cytologique (pas d'histologie médullaire)

H359 Myélofibrose autre (préciser en commentaire)

H360 LAM (acutisation de syndromes myéloprolifératifs non définis)

SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS (SLP)
SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS B

H400 LLC leucémie lymphoïde chronique B (définition FAB)

H401 LLC Mixte (LLC/LPL) (définition FAB)

H402 LLC Mixte (pléïomorphe) (définition FAB)

H404 Leucémie lymphoplasmocytaire

H405 Leucémie prolymphocytaire B (type Galton) (définition FAB)

H406 Maladie de Waldenström

H407 LLC en transformation prolymphocytaire

H408 LLC en transformation / Syndrome de Richter

H410 Leucémie à Tricholeucocytes

H411 Leucémie à Tricholeucocytes variante (type Cawley)

H412 Lymphome Splénique à Lymphocytes Villeux (SLVL)

H413 Phase leucémique de Lymphome Folliculaire

H414 Phase leucémique de Lymphome du Manteau (intermédiaire)

H415 Phase leucémique de Lymphome à grandes cellules B

H416 Phase leucémique de Lymphome B non précisé

H425 Syndrome lymphoprolifératif B non classable

H430 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes LLC 5)
(Slg+ faible CD5+ CD23+ FMC7- CD22 faible ou négatif

H431 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes LLC 4)

H432 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes LLC 3)

H433 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes LLC 2)

H434 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes LLC 1)

H435 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes LLC 0)
(Slg+ forte ou modérée CD5- CD23- FMC7+ CD22 forte ou modérée)

H437 LLC CD5+ (phénotype incomplet)

H438 LLC CD5- (phénotype incomplet)

H440 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes tricho 4)
(CD11c+ CD25+ HC2+ CD103Bly7+)

H441 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes tricho 3)

H442 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes tricho 2)

H443 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes tricho 1)

H444 Syndrome lymphoprolifératif B (score Matutes tricho 0) (CD11c- CD25- HC2- CD103/Bly7-)

SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS T

H460 LGL Prolifération grands lymphocytes à grains (SAI)

H461 LGL cellules T

H462 LGL cellules NK

H463 LGL sans hyperlymphocytose

H470 LPL T Leucémie Prolymphocytaire T (type Catovsky) (SAI)

H471 LPL T Leucémie Prolymphocytaire T (cellules encochées)

H472 LPL T Leucémie Prolymphocytaire T (cellules rondes)

H473 LPL T Leucémie Prolymphocytaire T (cellules cérébriformes)

H480 ATLL Leucémie-Lymphome T de l'Adulte

H481 ATLL Leucémie-Lymphome T (forme « smoldering »)

H482 Sujet à sérologie HTLV1+ (rares cellules anormales sanguines)

H483 Sujet à sérologie HTLV 1+

H485 Phase leucémique de Lymphome T à grandes cellules

H486 Phase leucémique de Lymphome T (SAI)

H490 Syndrome de Sézary (SAI)

H491 Syndrome de Sézary à grandes cellules

H492 Syndrome de Sézary à petites cellules

H495 Syndrome lymphoprolifératif T non classable

SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS NON CLASSES

H498 Syndrome lymphoprolifératif non classable (immunophénotype non précisé)

H499 Phase leucémique de lymphome (type cytologique/immunophénotypique non précisé)

LYMPHOMES
LYMPHOMES B

H500 Lymphome lymphoblastique lignée B (R.E.A.L.)

H501 Lymphome à petits lymphocytes (R.E.A.L.)

H504 Lymphome lymphoplasmocytoïde (immunocytome) (R.E.A.L.)

H505 Lymphome lymphoplasmoplasmocytaire type Waldenström

H506 Lymphome lymphoplasmocytoïde riche en grandes cellules

H510 Lymphome à cellules du manteau (SAI) (R.E.A.L.)

H511 Lymphome à cellules du manteau (forme typique)

H512 Lymphome à cellules du manteau (forme « prolymphocytaire »)

H513 Lymphome à cellules du manteau (forme blastique)

H514 Lymphome à cellules du manteau (forme à grandes cellules)

H517 Lymphome à cellules du manteau topographie diffuse (R.E.A.L.)

H518 Lymphome à cellules du manteau topographie nodulaire (R.E.A.L.)

H519 Lymphome à cellules du manteau (autres formes)

H530 Lymphome centrofolliculaire folliculaire (SAI) (R.E.A.L.)

H531 Lymphome centrofolliculaire Grade I (« petites cellules ») (R.E.A.L.)

H532 Lymphome centrofolliculaire Grade II (« mixtes ») (R.E.A.L.)

H533 Lymphome centrofolliculaire Grade III (« grandes cellules ») (R.E.A.L.)

H534 Lymphome centrofolliculaire à grandes cellules multilobées

H535 Lymphome centrofolliculaire avec différenciation plasmocytaire

H539 Lymphome centrofolliculaire avec atypies autres

H540 Lymphome centrofolliculaire diffus à petites cellules (R.E.A.L.)

H550 Lymphome type MALT (extranodal de la zone marginale) (SAI) (R.E.A.L.)

H551 Lymphome type MALT pseudocentrocytique

H552 Lymphome type MALT lymphoplasmocytaire

H554 Lymphome type MALT autre aspect

H560 Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (monocytoïde) (R.E.A.L.)

H565 Lymphome splénique de la zone marginale (SAI) (R.E.A.L.)

H566 Lymphome splénique de la zone marginale autre forme

H570 Lymphome diffus à grandes cellules B (SAI) (R.E.A.L.)

H571 Lymphome diffus à grandes cellules B non clivées

H572 Lymphome diffus à grandes cellules B polymorphes

H573 Lymphome diffus à grandes cellules B immunoblastiques

H574 Lymphome diffus à grandes cellules B pseudométastatiques CD30+

H575 Lymphome diffus à grandes cellules B autre (multilobées, différenciation plasmocytaire)

H576 Lymphome diffus à grandes cellules B riche en cellules T

H577 Lymphome diffus à grandes cellules B transformation d'emblée

H578 Lymphome primitif du médiastin B à grandes cellules (R.E.A.L.)

H580 Lymphome de Burkitt (R.E.A.L.)

H581 Lymphome B de type Burkitt (Burkitt-like) (R.E.A.L.)

H589 Lymphome B non classable

LYMPHOMES T

H600 Lymphome lymphoblastique lignée T (R.E.A.L.)
H601 Lymphome prolymphocytaire T (type Catovsky) (R.E.A.L.)
H602 Mycosis Fongoïde (R.E.A.L.)
H603 Lymphome T périphérique (SAI) (R.E.A.L.)
H604 Lymphome T périphérique mixte
H605 Lymphome T périphérique à grandes cellules
H606 Lymphome T périphérique riche en cellules épithélioïdes (type Lennert)

H610 Lymphome T γ/δ (R.E.A.L.)
H611 Lymphome T angio-immunoblastique (R.E.A.L.)
H612 Lymphome angio-centrique (R.E.A.L.)
H613 Lymphome T intestinal (R.E.A.L.)
H614 Lymphome type ATLL (R.E.A.L.)
H615 Lymphome anaplasique à grandes cellules (T ou nul) (R.E.A.L.)

H619 Lymphome T non classable

AUTRES LYMPHOMES

H622 Lymphome NK

H625 Lymphome histiocytaire
H626 Lymphome à petites cellules non classable
H627 Lymphome à grandes cellules non classable

H629 Lymphome non classable

H630 Syndrome lymphoprolifératif des transplantés
H631 Lymphome au cours du SIDA
H632 Sarcome de Kaposi

MALADIE DE HODGKIN

H640 Hogdkin (maladie de) (type non spécifié)
H641 Hodgkin (maladie de) à prédominance lymphocytaire
H642 Hodgkin (maladie de) scléronodulaire
H643 Hodgkin (maladie de) scléronodulaire I
H644 Hodgkin (maladie de) scléronodulaire II
H645 Hodgkin (maladie de) à cellularité mixte
H646 Hodgkin (maladie de) avec déplétion lymphocytaire
H647 Hodgkin (maladie de) riche en lymphocytes

AUTRES AFFECTIONS LYMPHOIDES

H660 Lymphocytose B polyclonale à lymphocytes binucléés
H661 Lymphocytose réactionnelle (SAI)
H662 Syndrome mononucléosique (SAI)
H663 Plasmocytose sanguine
H669 Autres syndromes lymphoïdes (préciser en commentaire)

MYELOME

H670 Myélome (SAI)
H671 Myélome IgG
H672 Myélome IgA
H673 Myélome IgM
H674 Myélome IgD
H675 Myélome IgE
H676 Myélome non excrétant
H677 Myélome non sécrétant
H678 Myélome à chaînes légères kappa
H679 Myélome à chaînes légères lambda

H680 Myélome aspect morphologique particulier (préciser en commentaire)

H686 Plasmocytome

H687 Leucémie à plasmocytes (SAI)

H688 Leucémie à plasmocytes, petites cellules

H689 Leucémie à plasmocytes, grandes cellules

H690 Maladie des chaînes lourdes mu (plasmocytes vacuolés)

H691 Maladie des chaînes lourdes alpha

H692 Maladie des chaînes lourdes gamma

H693 Gammapathie monoclonale bénigne (SAI)

H695 Amylose

H696 Plasmocytose réactionnelle

H699 Autre pathologie plasmocytaire (préciser en commentaire)

ANOMALIES ERYTHROCYTAIRES

H700 Dysérythropoïèse congénitale (SAI)

H701 Dysérythropoïèse congénitale Type I

H702 Dysérythropoïèse congénitale Type II

H703 Dysérythropoïèse congénitale Type III

H704 Dysérythropoïèse acquise

H705 Sphérocytose héréditaire (Minkowsky-Chauffard)

H706 Elliptocytose constitutionnelle

H707 Pyropoïkilocytose

H708 Acanthocytose

H709 Autres anomalies de la membrane érythrocytaire

H710 Anémie hémolytique (SAI)

H711 Anémie hémolytique auto-immune

H720 Hémoglobinurie paroxystique nocturne (Marchiafava-Micheli)

H730 Anémie arégénérative

H731 Anémie microcytaire sidéropénique

H732 Anémie microcytaire non sidéropénique

H733 Anémie macrocytaire

H734 Anémie mégaloblastique

H739 Anémie, autres situations (SAI) (préciser en commentaire)

H740 Aplasie médullaire

H741 Erythroblastopénie

H742 Maladie de Fanconi

H743 Maladie de Blackfan Diamond

H750 Thalassémie

H755 Drépanocytose

H760 Autres anomalies de l'hémoglobine

H770 Autres anomalies érythrocytaires

ANOMALIES PLAQUETTAIRES

H780 Microangiopathie thrombotique

H781 Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

H782 Thrombopénie autre (SAI)

H783 Anomalie de May-Hegglin

H789 Autres anomalies plaquettaires (SAI)

ANOMALIES. GRANULEUX ET MACROPHAGES

H800 Maladie de Gaucher

H801 Maladie de Niemann-Pick

H802 Autre maladie de surcharge (SAI)

H803 Mucopolysaccharidose (SAI)

H804 Trouble du métabolisme intracellulaire de la Vitamine B12 et Folates

H805 Maladie de Chédiak-Higashi

H806 Cytopathies mitochondriales (SAI)

H810 Neutropénies constitutionnelles (SAI)

H811 Agranulocytose génétique infantile (Kostman)

H812 Neutropénies cycliques

H813 Maladie de Schwachman

H814 Neutropénies immunes (allo ou auto-immunes)

H815 Autres anomalies de la lignée granuleuse (SAI)

H819 Autres cytopénies (SAI) (préciser en commentaire)

H820 Syndrome d'activation macrophagique

H821 Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale

H822 Syndrome des histiocytes bleu de mer

H830 Histiocytose X Histiocytose Langerhansienne (SAI)

H831 Histiocytose X (forme localisée) (Granulome éosinophile)

H832 Histiocytose X (forme localisée) (Hand-Schüller Christian)

H833 Histiocytose X (forme disséminée) (Letterer-Siwe)

H834 Histiocytose sinusale de Rosai-Dorfman

H835 Histiocytose sinusale autre

H839 Autres anomalies des macrophages (SAI)

H840 Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

H841 Sujet sérologie HIV+

H842 Déficits immunitaires constitutionnels (SAI)

H845 Syndrome de déficit immunitaire autre (SAI)

H849 Syndrome d'hyperéosinophilie

AUTRES SITUATIONS
MOELLE OSSEUSE (problèmes spécifiques)

H850 Moelle osseuse d'aplasie post-thérapeutique
H851 Moelle osseuse de réparation post-thérapeutique
H852 Moelle osseuse normale de rémission post-thérapeutique
H853 Moelle osseuse autres situations post-thérapeutiques (préciser en commentaire)
H854 Moelle osseuse modification sous facteur de croissance
H855 Moelle osseuse modification suites de greffe de moelle
H859 Moelle osseuse autres modifications induites (préciser en commentaire)
H860 Moelle osseuse post-agranulocytose
H861 Moelle osseuse Nécrose médullaire
H862 Moelle osseuse Transformation gélatineuse
H863 Moelle osseuse modifications morphologiques Parvovirus B19
H864 Moelle osseuse aspect myélodysplasique au cours du SIDA
H869 Moelle osseuse autres situations

ADENOGRAMME (problèmes spécifiques)

H880 Adénogramme aspect non informatif
H881 Adénogramme adénite purulente
H882 Adénogramme nécrose
H883 Adénogramme hyperplasie folliculaire
H884 Adénogramme hyperplasie des zones T
H885 Adénogramme hyperplasie immunoblastique
H886 Adénogramme hyperplasie composite
H887 Adénogramme lymphadénopathie dermatopathique
H888 Adénogramme suspicion de maladie de Kikuchi
H890 Adénogramme parasitose
H891 Adénogramme suspicion de Tuberculose

H892 Adénogramme suspicion de Sarcoïdose

H893 Adénogramme adénite épithélioïde et gigantocellulaire (SAI)

H894 Adénogramme adénite épithélioïde + abcès (griffes du chat)

H895 Adénogramme suivi de patient HIV+

H896 Adénogramme kyste lymphoépithélial ou amygdaloïde

H897 Adénogramme glande salivaire

H898 Adénogramme glande sudoripare idrosadénoïde

H899 Adénogramme autres situations (préciser en commentaire)

METASTASES ET CANCERS

H900 Métastase (non spécifiée)

H901 Neuroblastome

H902 Rhabdomyosarcome

H903 Carcinome nasopharyngé

H904 Sarcome d'Ewing

H909 Autre tumeur de l'enfant (préciser en commentaire)

H910 Carcinome anaplasique à petites cellules

H911 Adénocarcinome

H912 Carcinome épidermoïde

H913 Mélanome

H914 Séminome

H919 Autre tumeur / Tumeur d'origine (métastase) (préciser en commentaire)

PARASITOSES ET INFECTIONS

H950 Parasitose (SAI)

H951 Parasitose Leishmaniose

H953 Parasitose Paludisme (SAI)

H954 Parasitose Paludisme (variété préciser en commentaire)

H959 Parasitose autre (préciser en commentaire)

H960 Mycose (SAI)

H969 Mycose autre (préciser en commentaire)

H970 Infection bactérienne (SAI)

H979 Infection bactérienne autre (préciser en commentaire)

H980 Infection virale (SAI)

H989 Infection virale autre (préciser en commentaire)

AUTRES SITUATIONS GENERALES

H990 Antécédent de chimiothérapie
H991 Antécédent de radiothérapie
H992 Antécédent de chimiothérapie + radiothérapie
H993 Exposition à un risque mutagène (solvants, etc.)
H994 Association à une autre exposition toxique ou thérapeutique
H995 Association à une autre néoplasie
H996 Echantillon normal (voir code organe)
H997 Prélèvement non informatif
H998 Autres situations non définies
H999 Suspicion diagnostique (diagnostic non confirmé)

(* SAI = sans autre information)

TABLE DES MATIERES

ANÉMIES ET AFFECTIONS BÉNIGNES 9

Les Thalassémies

CD 1 Béta Thalassémie homozygote 9
CD 2 Béta Thalassémie Hétérozygote 11
CD 3 Alpha Thalassémie 13

Drépanocytose

CD 4 Drépanocytose 15

Sphérocytose héréditaire

CD 5 Sphérocytose héréditaire 18

Anémie mégaloblatiques

CD 6 Anémie mégaloblatiques 21

Purpura thrombotique Thrombocytopénique

CD 7 Purpura thrombotique Thrombocytopénique 25

Syndromes mononucléosiques

CD 8 Syndromes mononucléosiques 28

Anomalie de May-Hegglin

CD 9 Anomalie de May-Hegglin 31

Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés

CD 10 Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés 34

LEUCÉMIES AIGUËS 37

Leucémies aiguës lymphoïdes

CD 11 Leucémies aiguës L1 39
CD 12 Leucémies aiguës L2 Ph+ 41
CD 13 Leucémies aiguës L3 (TYPE Burkitt) 43

Leucémies aiguës myéloïdes

CD 14 LAM M 1 myéloblastique 46
CD 15 LAM M2, avec t(8;21) 48
CD 16 LAM M3, promyélocytaire 51
CD 17 LAM M3-variante (microgranulaire) 53
CD 18 LAM M4, aiguë myélo-monocytaire 55
CD 19 LAM M4-éosino 57
CD 20 LAM M5-a, monoblastique 60
CD 21 LAM M5-b, aiguë monocytaire 62
CD 22 LAM M6, érythroleucémie 64
CD 23 LAM M7, mégacaryoblastique 66
CD 24 LAM multilineage (« secondaire ») 68

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES 72
CD 25 Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) 72
CD 26 Anémie réfractaire type 5q- (méga monolobés) 75
CD 27 Anémie réfractaire sidéroblastique 77
CD 28 Leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) 79

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS 83
CD 29 Leucémie myéloïde chronique 85
CD 30 Thrombocytémie essentielle 90

SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS 92

Syndromes lymphoprolifératifs B

CD 31 Leucémie lymphoïde chronique 93
CD 32 Leucémie prolymphocytaire B (type Galton) 95
CD 33 Leucémie à tricholeucocytes 98
CD 34 Lymphome splénique à lymphocytes villeux 103

CD 35 Lymphome folliculaire (présentation leucémique) 105
CD 36 Lymphome à cellules du manteau (présentation leucémique) 109
CD 37 Leucémie à plasmocytes 112

Syndromes lymphoprolifératifs T

CD 38 Leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL) 115
CD 39 Leucémie prolymphocytaire T (type Catovsky) 117
CD 40 Leucémie-Lymphome T de l'Adulte (ATLL) 120
CD 41 Syndrome de Sézary 122

CODIFICATION DU DIAGNOSTIC EN HEMATOLOGIE 125

CD-ROM CAHIER DE FORMATION BIOFORMA
MODE D'EMPLOI

SOMMAIRE

Présentation et démarrage de votre «CD-ROM »
Déroulement d'une consultation
Pour consulter un dossier
Pour composer une requête
Recherche par liste
Recherche par mot-clé
Recherche multicritère
Visualiser les images
Fonctions avancées
Définition des champs de la fiche documentaire

Support technique et informations sur les produits :

ICG Mémoire directe, 12 rue Blaise Pascal 92200 Neuilly-sur-Seine France
Tél : 33 14192 00 51, Fax: 33 1 4192 0051, E-mail : icgsys@compuserve.com

PRESENTATION ET DEMARRAGE DE VOTRE «CD-ROM»

Contenu

Votre CD-ROM contient 41 dossiers regroupant une banque de quelques centaines d'images, principalement de vues microscopiques et macroscopiques, qui constitue une base de référence pour un organe ou un appareil.
Chaque image est associée à une fiche documentaire qui s'appuie sur la codification ADICAP FAB.
Cette fiche contient, entre autres, la désignation de l'organe et les modalités du prélèvement, les code lésions avec les libellés en clair, ainsi qu'une légende et un commentaire.
Chacun des champs de cette fiche documentaire pourra être utilisé pour rechercher des images.

Configuration matérielle minimum :

Micro-ordinateur de type PC Pentium équipé de Windows 95/98 ou NT et d'un lecteur de CD-ROM.
Mémoire centrale : 32 Mo conseillés.
Ecran SVGA ou plus en 800x600-16bits minimum et 1024x768-24bits conseillés.
Le fonctionnement est toutefois possible sur un écran VGA dans un mode «dégradé ».

Installation et démarrage de votre «CD-ROM»

- Fermez toutes les applications.
- Introduisez le CD-ROM dans le lecteur et attendez que le menu principal s'affiche.
- Si votre CD-ROM se trouve déjà dans le lecteur, ouvrez le «Poste de travail» et double-cliquez sur l'icône du lecteur de CD-ROM «D:»
- Vous pouvez également ouvrir le menu «Démarrer - Exécuter...» de Windows 95 et tapez : « D:\medical.exe».
  («D» représente le nom du lecteur de CD, cette lettre peut être différente selon votre configuration.)

DEROULEMENT D'UNE CONSULTATION

Ouvrez une sélection correspondant à l'un des dossiers du CD-ROM :

- Recherche dans le répertoire des dossiers

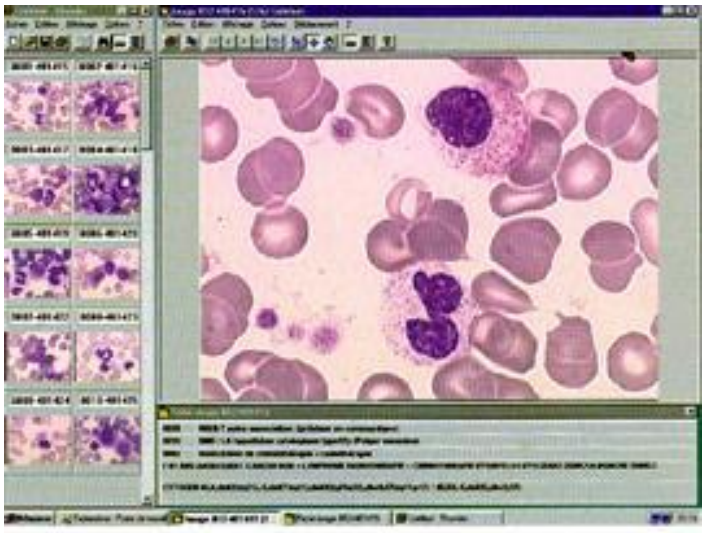
Ou alors, définissez votre requête et recherchez les images :

Plusieurs modes de recherche sont possibles

- Recherche par liste
- Recherche par mot-clé
- Recherche multicritère : plusieurs mots-clés ou expressions

Ensuite, visualisez les images :

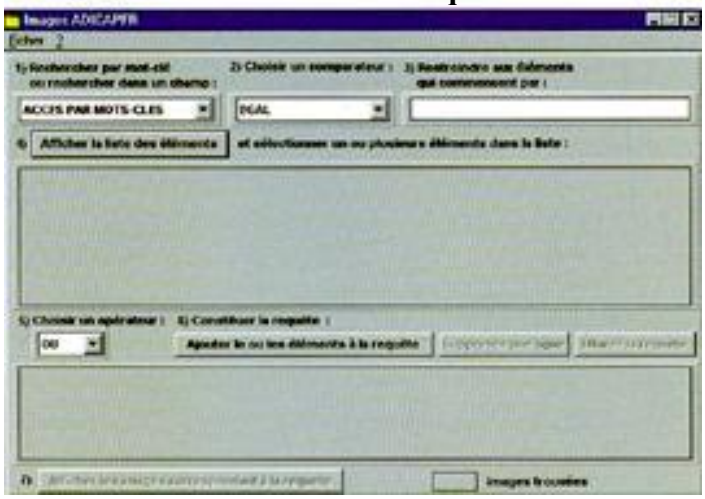
- Les images sont présentées sous forme d'une sélection d'imagettes (fenêtre de sélection)
- Une fenêtre permet de visualiser chaque image en haute définition
- Une autre fenêtre permet de visualiser la fiche documentaire pour chaque image (fiche réduite ou fiche complète)



POUR COMPOSER UNE REQUETE

Cliquez sur l'icône «Jumelles» de la fenêtre de sélection :

Présentation du «Module de recherche» ou «Requêteur»



1) Choix du mode d'accès aux images : «Accès par mots-clés» ou «Recherche dans un champ»
2) Comparateur (Égal, Différent, etc...)
3) Zone de saisie du mot-clé
4) Commande d'affichage de la liste des éléments de la base de données
5) Opérateur logique (pour une recherche multicritère)
6) Commande d'ajout d'un élément à la requête
7) Commande d'affichage des images correspondant à la requête

RECHERCHE PAR LISTE

- Choisissez un champ en cliquant dans la case n°1 «Champ», par exemple «Libellé Lésion»
- Cliquez sur le bouton n°4 «Afficher la liste des éléments»
- Consultez cette liste en utilisant les flèches, puis sélectionnez une lésion en cliquant sur la ligne correspondante
- Cliquez sur le bouton n°6 «Ajouter l'élément choisi à la requête» (vous pouvez également double-cliquer sur la ligne correspondante)
- Cliquez sur le bouton n°7 «Afficher les images correspondant à la requête»

Remarque 1 :
La liste des éléments qui est affichée lorsque vous cliquez sur le bouton n°4 dépend du contenu de la case n°3 «Restreindre aux éléments qui commencent par...». Si vous ne voulez pas restreindre cette liste, effacez le contenu de cette case.

> Exemple : Si vous choisissez «Libellé Lésions» et que vous tapez «ADENO» dans cette case n°3, la liste des lésions affichée sera restreinte aux lésions dont le libellé commence par «ADENO» :
> ADENOCARCINOME BIEN DIFFÉRENCIÉ
> ADENOCARCINOME INVASIF, etc...

Remarque 2 :
La liste des éléments dépend également du «Comparateur» qui est affiché dans la case n°2. Prenez soin de sélectionner l'opérateur «EGAL» pour consulter une liste simple.

Remarque 3 :
Après avoir exécuté une requête une première fois, le logiciel de requête mémorise votre requête pour que vous puissiez éventuellement la modifier. Prenez soin d'effacer votre requête avant de commencer à en rédiger une nouvelle.
Vous pouvez supprimer un élément isolé de la requête en sélectionnant cet élément puis en cliquant sur le bouton «Supprimer une ligne» ou en tapant sur la touche «Suppr» du clavier.

RECHERCHE PAR MOTS -CLES

Tapez un mot-clé

- Choisissez «Accès par Mots-clés» en cliquant dans la case n°1
- Tapez un «Mot-clé» dans la case n°3 «Restreindre...»
- Cliquez sur le bouton n°6 «Ajouter l'élément choisi à la requête»
- Cliquez sur le bouton n°7 «Afficher les images correspondant à la requête»

Tapez le début d'un mot-clé

- Choisissez «Accès par Mots-clés» en cliquant dans la case n°1
- Tapez le début d'un «mot-clé» dans la case n°3 «Restreindre ...»
  Exemple : Si vous tapez «ADENO» dans la case n°3, la liste des mots-clés affichée sera restreinte aux mots-clés commençant par «ADENO» :
  ADENOCARCINOME, ADENOPATHIE, etc...
- Cliquez sur le bouton n°4 «Afficher la liste des éléments» ou appuyez sur «Entrée»
- Consultez cette liste en utilisant les flèches, puis sélectionnez un élément en cliquant sur la ligne correspondante. Si aucun élément n'est sélectionné, c'est l'ensemble de la liste qui est pris en compte.
- Cliquez sur le bouton n°6 «Ajouter l'élément choisi à la requête»
- Cliquez sur le bouton n°7 «Afficher les images correspondant à la requête»

Remarque 1 :
Si rien ne s'affiche lorsque vous cliquez sur le bouton n°4 ou n°7, cela veut dire que le mot-clé que vous avez tapé dans la case n°3 «Restreindre...» n'existe pas.
Essayez une autre orthographe ou essayez de ne taper que le début du mot-clé.

Remarque 2 :
Si vous désirez consulter l'ensemble du glossaire disponible, effacez le contenu de la case n°3 «Restreindre...» et cliquez sur le bouton n°4 «Afficher la liste».

Remarque 3
La liste des mots-clés dépend du «Comparateur» qui est affiché dans la case n°2. Prenez soin de sélectionner l'opérateur «EGAL» pour consulter une liste simple.

Attention
Seuls les mots utilisés dans les «Libellés des lésions», ainsi que dans les champs «Légende» et «Commentaires» peuvent servir pour cette recherche par mot-clé.

RECHERCHE MULTICRITERE

Pour effectuer une recherche multicritère, il suffit d'ajouter plusieurs éléments à la requête en ayant soin de choisir «l'opérateur logique» dans la case n°5 avant d'ajouter un élément à la requête.
Chaque critère peut utiliser un champ différent de la fiche.

1°) Répétez cette séquence d'opérations autant de fois que nécessaire :

- Choisissez «un champ» en cliquant dans la case n°1
- Tapez éventuellement un «mot clé» dans la case n°3 «Restreindre aux éléments...»
- Cliquez sur le bouton n°4 «Afficher la liste des éléments»
- Consultez cette liste en utilisant les flèches, puis sélectionnez un élément en cliquant sur la ligne correspondante.
- Choisissez l'opérateur logique n°5 (Et / Ou)
- Cliquez sur le bouton n°6 «Ajouter l'élément choisi à la requête»

2°) Cliquez sur le bouton n°7 «Afficher les images correspondant à la requête»

Exemple 1 :
Ou «Libellé Lésion» EGAL «ADENOCARCINOME BIEN DIFFÉRENCIÉ»
Ou «Libellé Lésion» EGAL «ADENOCARCINOME INVASIF»
Cette requête permet d'afficher toutes les images d'ADENOCARCINOME BIEN DIFFÉRENCIÉ plus toutes les images d'ADENOCARCINOME INVASIF.

Exemple 2 :
Ou «Libellé Lésion» EGAL «ADENOCARCINOME BIEN DIFFÉRENCIÉ»
Et «Libellé document» EGÀL «FORT GROSSISSEMENT»
Cette requête permet d'afficher seulement les images d'ADENOCARCINOME BIEN DIFFÉRENCIÉ qui ont été prises au fort grossissement.

Remarque importante :

Après avoir exécuté une requête une première fois, le logiciel mémorise votre requête afin que vous puissiez éventuellement la modifier. Prenez soin d'effacer votre requête avant de commencer à en rédiger une nouvelle. Vous pouvez supprimer un élément isolé de la requête en sélectionnant cet élément puis en cliquant sur le bouton «Supprimer une ligne» ou en tapant sur la touche «Suppr» du clavier.

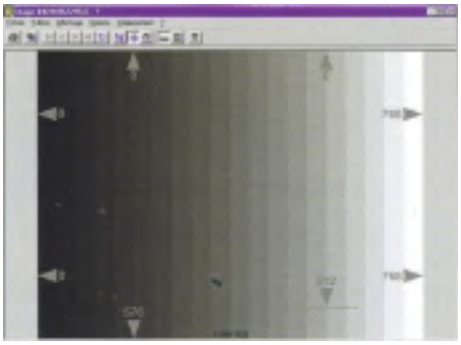
VISUALISER LES IMAGES

L'ensemble des images correspondant à votre requête est appelée «Sélection». Elle se présente de la manière suivante

- Toutes les imagettes dans la «Fenêtre Sélection»
- Une image Haute Définition dans la «Fenêtre Image»
- La «Fiche Documentaire Réduite ou Complète» dans la «Fenêtre Fiche»

Remarque

Vérifiez que la luminosité et le contraste de votre écran soient correctement réglés en affichant la «Charte de gris» Dans la fenêtre Image, menu «Options - Charte de gris».
Lorsque la charte de gris s'affiche, réglez le contraste de votre écran à une valeur moyenne, puis réglez la luminosité de manière à obtenir un noir le plus «profond» possible en distinguant toutefois une légère différence dans les deux valeurs de gris les plus sombres.
Adaptez ensuite le réglage du contraste en fonction du niveau d'éclairement de la pièce où se situe votre ordinateur. Choisissez une ambiance lumineuse plutôt douce sans «éclairage incident» directement sur l'écran.



VISUALISER LES IMAGES

Faire défiler les images

Pour faire défiler les images Haute Définition dans la «Fenêtre Image», utilisez les commandes de déplacement

Ces commandes sont, respectivement

- Première image de la sélection
- Image précédente
- Image suivante
- Dernière image de la sélection
- Diaporama automatique (Pour arrêter, cliquer de nouveau sur ce bouton : Marche - Arrêt)
  (Réglage de la temporisation dans le Menu «Options - déplacement»)

La «Fiche résumée» est également affichée pour chaque image Haute Définition.
Pour afficher une image Haute Définition précise, double-cliquez directement sur l'imagette.

«Fiche Documentaire Complète» ou «Fiche Documentaire Réduite»

Pour afficher ou masquer la «Fiche Documentaire Complète», cliquez sur l'icône

Pour afficher ou masquer la «Fiche Documentaire Réduite», cliquez sur l'icône

Affichage d'une image Haute Définition en plein écran

Pour afficher une image en plein écran, cliquez sur l'icône appropriée de la «Fenêtre Image»

Remarque :

Ceci est une fonctionnalité standard de Windows 95 également applicable à la «Fenêtre de Sélection».

Pour revenir au mode d'affichage standard, cliquez sur l'icône

Rapport d'affichage 1/1 ou adapté à la fenêtre

Vous pourrez remarquer que l'image Haute Définition est agrandie en fonction de la dimension de la «Fenêtre Image».Pour faciliter la lecture de texte à l'image, il peut être utile d'afficher l'image à sa taille nominale au rapport 1/1.
Pour afficher l'image au rapport 1/1 (en général en 768x576), cliquez sur l'icône

Pour revenir à l'affichage standard, cliquez sur l'icône voisine :
(c'est à dire, en fonction de la taille de la fenêtre) :

FONCTIONS AVANCEES

Sauvegarder la sélection d'images sur le disque dur

Vous pouvez sauvegarder la sélection d'images sur le disque dur en cliquant sur l'icône «Disquette» de la fenêtre «Sélection» :

Ouvrir une sélection d'images existante

Vous pouvez ouvrir une sélection d'images existante sur le disque dur en cliquant sur l'icône «Ouvrir» de la fenêtre «Sélection» :

Copier / Coller une image dans un autre document (Word, PowerPoint, etc...)

Vous pouvez recopier une image dans un autre document en utilisant les fonctions «Copier / Coller» standard de Windows 95.
Pour cela, affichez l'image désirée dans la «fenêtre Image» et cliquez sur l'icône «Copier».
Ouvrez votre document Word ou Powerpoint et cliquez sur «Edition-Coller».

MODE «EDITEUR»

Sélectionnez le menu «Options - Mode Éditeur»

Comparer, réorganiser et trier des sélections d'images :

- Triez les images en faisant glisser les imagettes
- Supprimez une image en sélectionnant l'imagette et en appuyant sur «Suppr.» au clavier.
- Ouvrez une deuxième «Fenêtre de Sélection» ou une deuxième «Fenêtre Image»
- Organisez votre écran : (Voir le manuel d'utilisation de Windows 95)

- Déplacez les fenêtres en les attrapant par la «Barre de titre» (Barre bleue)
- Redimensionnez les fenêtres en les attrapant par les côtés ou par les coins

- Déplacez une image d'une sélection dans l'autre en faisant glisser l'imagette.
- Copiez une image d'une sélection dans l'autre en faisant glisser l'imagette et en appuyant simultanément sur la touche «CTRL» du clavier

Si vous possédez l'environnement de production «ICG Systèmes»

- Vous pouvez installer des images sur votre disque dur (Enregistrer sous...) et vous pourrez alors
  - Visualiser les images sur votre ordinateur sans la présence du CD-ROM
  - Enrichir votre base de données personnelle
  - Ajouter des images issues du CD-ROM à vos propres sélections
  - Constituer des dossiers «HTML» pour vos applications de communication

DEFINITION DES CHAMPS DE LA FICHE DOCUMENTAIRE

- Accès par mots-clés : tous les mots isolés de
  - Libellé Lésion Classification des Pathologies (ADICAP/FAB)
  - Légende Proposition de diagnostic
  - Commentaire Données cliniques liées au patient
- Lésions Classification des Pathologies (ADICAP, FAB)
- Organe Organe d'où provient le prélèvement
- Prélèvement Modalités du prélèvement
- Technique Colorations, techniques spéciales
- Document Type de document (grossissement, tableau, etc...)
- Fournisseur Nom de la personne ayant fournis l'image
- Responsable Nom de la personne responsable du choix de l'image et de sa documentation
- Diapo / Lame Origine du document
- Référence N° de lame ou de patient

- Date Date du prélèvement ou de la création de l'image

Imprimé en France
Impression EGOPRIM R.C.S. Paris B 334 570 470

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

Cahiers de formation déjà parus

N° 1 : *HÉMATOLOGIE*
N° 2 : *IMMUNOANALYSE*
N° 3 : *PARASITOLOGIE*
N° 4 : *BACTÉRIOLOGIE*
N° 5 : *HORMONOLOGIE GAZOMÉTRIE*
N° 6 : *G.B.E.A.*
N° 7 : *IMMUNO-ALLERGIE (1)*
N° 8 : *HÉMOGLOBINES GLYQUÉES LIPIDES*
N° 9 : *DOSAGE DES MÉDICAMENTS Tome 1*
N° 10 : *HÉMATOLOGIE CAS ILLUSTRÉS*
N° 11 : *AMIBES ET FLAGELLÉS INTESTINAUX*
N° 12 : *LES MALADIES A PRIONS*
N° 13 : *AUTOIMMUNITÉ ET AUTOANTICORPS*
N° 14 : *L'EXPLORATION DE LA THYROÏDE*
N° 15 : *DÉPISTAGE DE LA TRISOMIE 21*
N° 16 : *IMMUNO-ALLERGIE (2)*
N° 17 : *VIRUS DES HÉPATITES A (VHA) et E (VHE)*
N° 18 : *DOSAGE DES MÉDICAMENTS Tome II*
N° 19 : *VAGINITES ET VAGINOSES*
N° 20 : *HÉMOSTASE ET THROMBOSE*
N° 21 : *VIRUS DES HÉPATITES B (VHB), delta (VDH), C (VHC), autres*
N° 22 : *SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES*
N° 23 : *PARASITES SANGUINS*
N° 24 : *BIOCHIMIE PEDIATRIQUE*
N° 25 : *LES MOISISSURES D'INTÉRÊT MÉDICAL*

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m. privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A., et C.A.N.A.M.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes. (S.d.B., S.N.M.B., et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privés et hospitaliers, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros, ou épuisés en version papier, seront disponibles à la consultation sur le site Internet **www.bioforma.net** à partir de 2002.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6 500 exemplaires.