

Association de Biologie Praticienne

70 avenue des Gobelins 75013 PARIS - Tél : 01 43 31 94 87 - Fax : 01 43 37 39 92

Email : secretariat@orange.fr

Confrontations en Cytologie hématologique

Pr Marc Zandecki & Dr Franck GENEVIEVE - CHU d'Angers – www.hematocell.fr.st

Année 2011 – Correction du 2ème envoi (Mai 2011)

315/375 réponses reçues par Internet

2011 . 2-1 Sphérocytose héréditaire.

Plus de 99% de bonnes réponses (la réponse était incluse dans le préambule). La démarche complémentaire est en général correcte. Pour celles et ceux qui ont utilisé cette lame pour leur contrôle de qualité interne, La formule leucocytaire retrouvait en moyenne (sur 315 résultats) : 46 % de neutrophiles, 40 % de lymphocytes, 8 % de monocytes, 5% d'éosinophiles, et 1% de basophiles. Bonnes réponses de complément sur le bilan d'hémolyse = savoir proposer un diagnostic et ses examens complémentaires.

2011 . 2-2 Leucémie myélo-monocytaire juvénile

Le diagnostic a été souvent bien cerné puisque 75% des réponses proposent une JMML, une LMMC ou une LAM avec participation monocyttaire (M4 ou M5). Dans les cas plus hésitants, la démarche est souvent bonne, soulignant l'association des cytopénies, de l'hyperleucocytose, de l'importante monocytose et de cellules anormales en faveur d'une hémopathie maligne. Dans certains cas les blastes n'ont pas été vus, dans d'autres les monocytes dystrophiques ont été comptés en blastes, ce qui explique les écarts observés (moyenne des blastes = 6.8%, min= 0%, max = 64%) (moyenne des monocytes= 33%, min=0%, max = 67%). Les 10% de propositions en faveur d'une LAL étaient moins recevables, n'intégrant pas la monocytose. Seulement 18% des réponses rapportent la présence de dacryocytes.

2011 . 2-3 Leucémie aiguë myélo-monocytaire (LAM4 FAB)

Les blastes ont été évalués en moyenne à 23% (min=0%, max=55%) et les monocytes à 22% (min=0%, max=41%). 15% des réponses sont en faveur d'une LMMC ou d'une évolution blastique de myélodysplasie, hypothèses valables si le nombre de blastes a été évalué en deçà de 20%. Si plus de 80% des réponses proposent le diagnostic de LA, seulement la moitié concluent à une LAM4 ou une LAM5, montrant que la monocytose absolue, bien que correctement évaluée, n'a pas été prise en compte dans la démarche diagnostique par nombre des participants. Du fait de la morphologie peu différenciée des blastes, beaucoup se sont arrêtés à la « suspicion de LA », alors que la monocytose importante permettait au moins d'aller jusqu'au diagnostic de LAM, précision de haute importance dans la prise en charge clinique et thérapeutique.

2011 . 2-4 Monocytose absolue (> 1 G/L) chronique évoquant dans le contexte une Leucémie MyéloMonocytaire Chronique (LMMC).

Vous êtes 59 % à avoir évoqué une pathologie en rapport avec les monocytes (LMMC certaine, probable, possible, monocytose) ou un syndrome myélodysplasique. La monocytose vraie (moyenne = 13 % soit 1.3 G/L) et chronique (NFS idem 3 mois auparavant) n'a pas été exploitée, et bon nombre d'entre vous se sont engagés vers le bilan de la thrombopénie. La démarche au laboratoire devant une thrombopénie chronique "avec monocytose chronique" aboutissait au diagnostic de LMMC. La LMMC du sujet âgé a une incidence fluctuant de 0.5 à 5 / 100 000 H/an dans la littérature : les situations un peu frustes ne sont pas rares, et contribuent peut-être à sous estimer l'incidence de cette maladie. Toute anomalie de l'hémogramme nécessite une explication, au moins un minimum d'attention. Exemple de réponse convenable (biologiste libéral) : " Monocytose pouvant correspondre à une LMMC débutante. Néanmoins, étant donnés les antécédents du patient, on se contentera d'une simple surveillance itérative de la NFS pour voir l'évolution de cette monocytose".

Participation conséquente, malgré de gros soucis informatiques (migration du site vers une nouvelle plate-forme, avec nécessité de reprogrammation de nombreux liens). Pour les prochaines réponses aux envois, suivez la démarche que vous avez réalisée si elle a abouti, sinon connectez-vous à www.abioprat.com puis dans la page d'accueil la touche "saisie des résultats" (en haut et à droite) vous permet d'arriver directement sur le site Hematocell du CHU d'Angers; en cliquant sur la touche intitulée "confrontations ABP en hématologie cellulaire"vous faites apparaître la page de saisie de vos résultats).

Cette fois encore, malgré certaines difficultés de diagnostic, les biologistes libéraux font jeu égal avec ceux du secteur public. Félicitations à toutes et tous, et merci pour votre fidélité, votre assiduité, et vos remarques le plus souvent pertinentes (qu'il n'est hélas pas possible de reprendre en détail, mais qui montrent un bon niveau de qualité en Hématologie)

Bien confraternellement.

Dr Franck GENEVIEVE

Pr Marc ZANDECKI

Dossier 2011. 2-1: Sphérocytose héréditaire

Données clinico-biologiques:

Un homme de 54 ans présente une sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard) : il est suivi à la consultation spécialisée des maladies du sang. Son hémogramme est le suivant : leucocytes = 8.1 G/L (formule normale), hémoglobine = 13.8 g/dL, VGM = 91 fL, CCMH = 37.1 g/dL, PLT = 257 G/L. Il n'a pas été splénectomisé. Son grand-père (décédé), son père et un de ses frères sont atteints de la même maladie : il est venu aujourd'hui avec son fils, âgé de 21 ans, dont il constate qu'il est de plus en plus « jaune » avec les années.

L'hémogramme du fils est le suivant : leucocytes = 9.9 G/L, hémoglobine = 13.5 g/dL, VGM = 87 fL, CCMH = 36.9 g/dL, PLT = 191 G/L, N° réticulocytes = 108 G/L. Un bilan d'hémolyse est également prescrit.

Avec l'hémogramme, que pouvez-vous évoquer pour ce jeune homme ? Quels résultats peut-on attendre de son bilan d'hémolyse (bilirubine totale et libre, haptoglobine, LDH, test de Coombs direct) ?

Résultats attendus:

- **Sphérocytose héréditaire (5 à 10% de sphérocytes)**
- **Anomalie membranaire érythrocytaire constitutionnelle**
- **Anémie hémolytique**
- (Présence de 5-10 % d'échinocytes)

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	70 %	7.0
Polynucléaires éosinophiles	2 %	0.2
Polynucléaires basophiles	0 %	0
Lymphocytes	18 %	1.7
Monocytes	10 %	1.0

Commentaire:

Examen du frottis sanguin :

Environ 5 % de sphérocytes caractéristiques (petits et très denses), et environ 5 % de GR en cours de sphérisation (diamètre plus petit que celui du GR, densité en Hb augmentée, mais persistance d'un petit centre clair). La CCMH est souvent à la limite supérieure de la normale, voire un peu augmentée (jusque 41 g/dL sur certains automates).

On voit également 5 - 10 % d'échinocytes (le patient n'était pas à jeun quand il a été prélevé).

Une recherche très attentive montre de très rares (< 1/ 5000 GR) hématies en champignon: ceci, et uniquement dans le contexte d'une probable sphérocytose héréditaire, aide au diagnostic et oriente vers une anomalie de la protéine bande 3.

Bilan d'hémolyse :

Bilirubine totale : 103 µmol/L (N < 17)
Bilirubine libre : 94
Haptoglobine : < 0.2 g/L (N = 1.5 - 3 g/L)
LDH : 489 U/L (N < 410)
ASAT : 19 (N < 46)
ALAT : 21 (N < 60)
Gamma GT : 34 (N < 44)
Test de Coombs direct : négatif.

Commentaire :

Les antécédents familiaux, l'ictère, la présence de sphérocytes, et le bilan d'hémolyse perturbés font évoquer le diagnostic de sphérocytose héréditaire.

Dans la sphérocytose héréditaire, le mécanisme de sphérisation est identique quelle que soit la protéine défectueuse (spectrine, ankyrine, protéine 4.2 et bien évidemment bande 3). Les GR produits par la moelle osseuse ont une morphologie normale, mais perdent rapidement, en quelques heures ou quelques jours, une partie de leur membrane par vésiculation : les GR deviennent sphériques, rigides, et sont alors phagocytés par les macrophages de la rate. Plus la phagocytose est importante, plus la régénération médullaire (N° réticulocytes) est importante.

De nombreux examens permettent le diagnostic de la sphérocytose héréditaire : l'ektacytométrie (étude de la déformabilité du GR) et l'électrophorèse en gel de polyacrylamide permettent le diagnostic de certitude (quelques laboratoires très spécialisés). Le test de fragilité osmotique (ou résistance globulaire aux solutions hypotoniques) est un bon examen, mais long et avec faux positifs et faux négatifs, et inapplicable avant l'âge de 6-12 mois. Les

autres tests sont abandonnés (autohémolyse, test au glycérol). L'identification de l'anomalie génique par biologie moléculaire est possible mais n'a pas d'intérêt clinique.

Aujourd'hui le test de dépistage, très sensible et spécifique, est le test EMA par cytométrie de flux. Les GR du patient (un simple tube de sang EDTA suffit) sont incubés dans de l'éosine maléimide (EMA), composé fluorescent que se lie presque spécifiquement à la protéine bande 3 membranaire. Dans la sphérocytose, quelle que soit la protéine anormale en cause (bande 3 ou non), il y a perte « globale » de membrane par vésiculation, et donc diminution de la quantité totale de protéines membranaires (donc de bande 3) dans au moins une partie des GR. La quantité d'EMA fixée sur les GR est diminuée, et la baisse de fluorescence est mesurée par rapport à un témoin avec un cytomètre de flux.

La sphérocytose héréditaire est la plus fréquente des anémies hémolytiques constitutionnelles en Europe du nord : 1/ 5000 naissances.

La découverte est possible à tout âge, mais surtout chez l'enfant ou l'adolescent (déficit en spectrine plus souvent diagnostiqué dans l'enfance-adolescence, et déficit en bande 3 plus souvent chez l'adulte), devant une anémie chronique ou un ictère (plus ou moins prononcé), parfois devant une splénomégalie (la plupart des grands enfants et des adultes) ou une asthénie chronique.

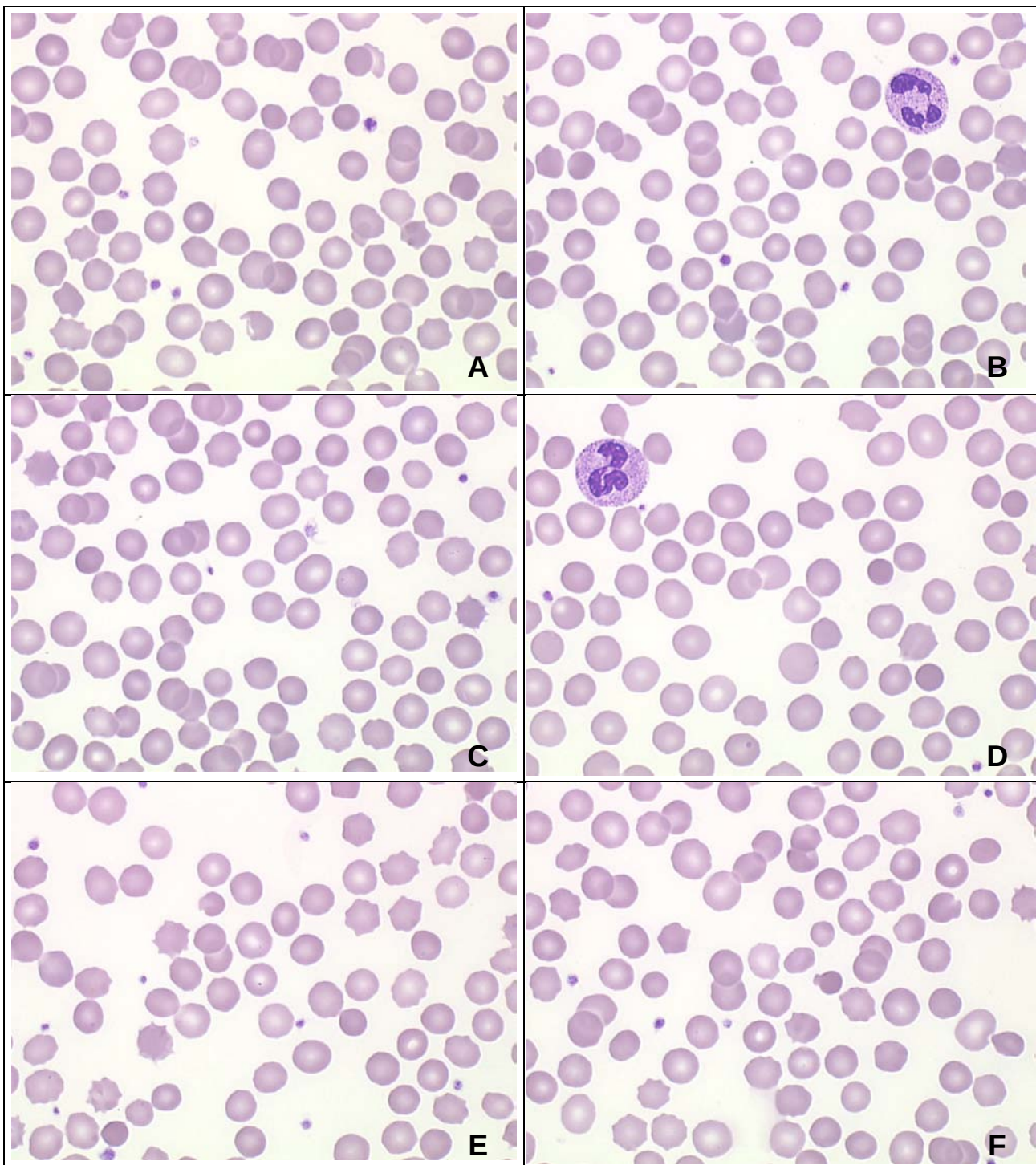
Parfois aussi lors de l'enquête familiale parce qu'un membre de la famille est atteint : c'est le cas pour notre patient.

Elle peut rester longtemps méconnue : 1/3 des cas sont diagnostiqués à l'âge adulte.

Bien qu'il n'y ait pas de recommandations internationales, on peut catégoriser les patients selon la symptomatologie et l'hémoglobine sanguine :

- Forme asymptomatique (20 % des cas): Hb = N, N° réti = N
- Forme minime (25 %): Hb > 11 g/dL, N° réti < 250 G/L
- Forme modérée (50 %): 8 250 G/L
- Forme sévère (5-10 %): Hb < 8 g/dL, N° réti > 300 G/L

Notre patient présente donc une forme minime : Hémoglobine et N° réti normales, mais présence d'un ictère. Comme pour le père, un simple suivi est proposé.



Dossier 2011. 2-1: Sphérocytose héréditaire

Environ 5 % de sphérocytes caractéristiques (petits et très denses), et environ 5 % de GR en cours de sphérisation (diamètre plus petit que celui du GR, densité en Hb augmentée, mais persistance d'un petit centre clair). La CCMH est souvent à la limite supérieure de la normale, voire un peu augmentée (jusque 41 g/dL sur certains automates).

On voit également 5 - 10 % d'échinocytes (le patient n'était pas à jeun quand il a été prélevé).

Une recherche très attentive montre de très rares (< 1/ 5000 GR) hématies en champignon: ceci, et uniquement dans le contexte d'une probable sphérocytose héréditaire, aide au diagnostic et oriente vers une anomalie de la protéine bande 3 (Image F)

Dossier 2011. 2-2: Leucémie myélo-monocytaire juvénile (JMML)

Données clinico-biologiques:

Cet enfant masculin de 4 mois né à terme (poids de naissance 3,6 kg, 51cm) présente depuis quelques jours une fièvre élevée accompagnée d'épisodes de vomissements et de diarrhée intermittente. L'inefficacité du traitement initial conduit l'enfant aux urgences de pédiatrie de l'hôpital : il est apyrétique à l'admission et l'examen clinique objective une intense pâleur cutanéomuqueuse, une fréquence cardiaque à 123/min, TA 116/59, un abdomen souple occupé en quasi-totalité par un syndrome tumoral fait d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie importantes débordant respectivement le rebord costal de 7 cm et de 6 cm. Les aires ganglionnaires périphériques sont libres. Absence de syndrome hémorragique cutanéomuqueux. L'examen neurologique est normal, l'enfant présente un bon tonus axial et un bon développement psychomoteur, il n'y a pas de syndrome dysmorphique.

L'hémogramme montre : GB : 39.5 G/l; Hb 6.9 g/dl ; VGM : 82 fl ; CCMH : 33% ; TCMH : 27.3 pg ; Plq : 43 G/l; Reticulocytes : 56 G/l

Le bilan d'hémostase est normal, les anomalies biochimiques se limitent à des LDH à 781 UI/l (<560), une CRP à 138 mg/l, le ionogramme sanguin, les paramètres hépatiques et rénaux étant normaux.

Les sérologies CMV, HIV, HSV, HCV, HBV, PVB19, EBV, Chlamydia, mycoplasme sont négatives.

Votre analyse du frottis sanguin associée à ces données cliniques vous permettent-elles d'orienter le diagnostic ? (vous disposez d'un frottis réalisé après transfusion de deux culots érythrocytaires et deux concentrés plaquettaires, Hb = 12 g/dl et Plq = 78G/l, autres paramètres inchangés)

Résultats attendus:

Hypothèses recevables

- Leucémie myélo-monocytaire juvénile (JMML)
- Leucémie aiguë myélo-monocytaire (LAM4 FAB)
- Syndrome myéloprolifératif dysplasique

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	18 %	7.1
Polynucléaires éosinophiles	2 %	0.8
Polynucléaires basophiles	1 %	0.4
Lymphocytes	43 %	17.0
Monocytes	25 %	9.9
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	1 %	0.4
Métamyélocytes neutrophiles	2 %	0.8
Myélocytes neutrophiles	3 %	1.2
Blastes	5 %	2.0
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	10 %	3.6

Commentaire:

L'hémogramme initial montre une anémie profonde, normochrome, normocytaire, arégénérative, une thrombopénie marquée, une hyperleucocytose.

Le frottis sanguin et la formule leucocytaire montrent :

- Une hyperlymphocytose (17 G/l, la normale à cet âge allant jusqu'à 11 G/l) : hormis de rares éléments d'aspect immunostimulé, voire plasmocytaire les lymphocytes sont d'aspect banal pour l'âge.
- Des polynucléaires neutrophiles en nombre normal (7 G/l) mais presque tous dystrophiques, avec un noyau peu segmenté et un cytoplasme souvent vacuolisé. Ces anomalies peuvent ici à la fois être le fait du syndrome infectieux/inflammatoire important présenté par l'enfant et peut être d'une dysgranulopoïèse associée.
- une monocytose importante (10 G/l) : les monocytes sont souvent bien identifiables mais présentent pour une partie d'entre eux des niveaux de différenciation différents, certains apparaissant plus immatures, d'autres avec un aspect activé (grande taille, vacuoles)
- Une myélémie modérée (4 %, G/l), faite de quelques myélocytes, métamyélocytes et rares promyélocytes
- Une blastose peu importante (5%) mais bien réelle (voir les images) : les blastes sont de taille moyenne à grande, avec un rapport N/C d'environ 0,80, sans granulations apparentes. Leur noyau présente une chromatine assez fine, un ou plusieurs nucléoles parfois bien visible, un contour plus ou moins irrégulier.

- Une érythroblastémie (environ 10 érythroblastes pour 100 leucocytes) : érythroblastes acidophiles surtout, quelques érythroblastes polychromatophiles et rares érythroblastes basophiles.
- Des anomalies érythrocytaires dominées par la présence d'assez nombreux dacryocytes, concordants avec la présence d'une volumineuse splénomégalie.

Peut-il s'agir d'une situation réactionnelle?

L'hyperlymphocytose, faite de petits lymphocytes d'aspect mature, est forcément réactionnelle (il n'y a pas de lymphopathies matures tumorales chez l'enfant). Hormis cela, il y a un syndrome tumoral important et les cytopénies et notamment l'anémie sont très marquées pour s'expliquer par le seul hypersplénisme. La monocytose très importante et se démarquant de la polynucléose neutrophile modérée, devient peu compatible avec une situation réactionnelle, en dehors de rares formes d'infections à EBV ou CMV (sérologies ici négatives). Enfin la présence de blastes, même en faible nombre, est en faveur d'une hémopathie maligne.

Quelle(s) hémopathie(s) peut on évoquer ?

L'association d'une bicytopénie avec une blastose, une myélémie et une importante monocytose est en faveur d'une pathologie myéloproliférative avec participation monocyttaire : on est donc amené à évoquer

- **une leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4)** : elle se définit par une blastose médullaire > 20% faite de myéloblastes et associée à une monocytose > 5 G/L dans le sang et/ou >20% dans la moelle. Bien qu'on ne puisse l'affirmer formellement sur l'analyse seule de ce prélèvement sanguin (les blastes circulants sont < 20%), on ne peut pas l'exclure.
- **une leucémie myélomonocytaire juvénile (JMML)** : pathologie très rare (incidence estimée à 1.3 cas par million d'enfants et par an), il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif dysplasique de l'enfant associant une prolifération myéloïde, une dysérythropoïèse avec retour à une érythropoïèse de type fœtal, des anomalies quantitatives et qualitatives des plaquettes. Elle survient plutôt avant l'âge de 3 ans et rarement au-delà de 4 ans. Il existe une prédominance masculine. Le tableau clinique initial est souvent subaigu avec fièvre, amaigrissement, splénomégalie, parfois des xanthomes cutanés, et sur le plan biologique une hyperleucocytose marquée (15 à 85 Giga/l) avec monocytose (> 5 Giga/l), une myélémie, une anémie, une érythroblastémie, des anomalies morphologiques érythrocytaires, une thrombopénie, une élévation importante du taux d'HbF. L'acutisation en LAM est observée dans 30% des cas.

Les critères diagnostiques requis pour affirmer le diagnostic de JMML sont les suivants :

des critères de catégorie 1 (tous requis) : Splénomégalie, Monocytes > 1 G/L, Blastose < 20% (médullaire et sanguine), Absence de t (9:22) et de gène de fusion bcr/abl, Age < 6 ans

critères de catégorie 2 (au moins un requis) : Mutation somatique des gènes RAS ou PTPN11, Neurofibromatose clinique de type 1 ou mutation du gène NF1, Monosomie 7

critères de catégorie 3 (Si aucun critère de catégorie 2 positif, 2 critères au moins de catégorie 3 sont nécessaires) : Myélémie, leucocytes > 10 G/L, HbF élevée / âge, autre anomalie cytogénétique clonale

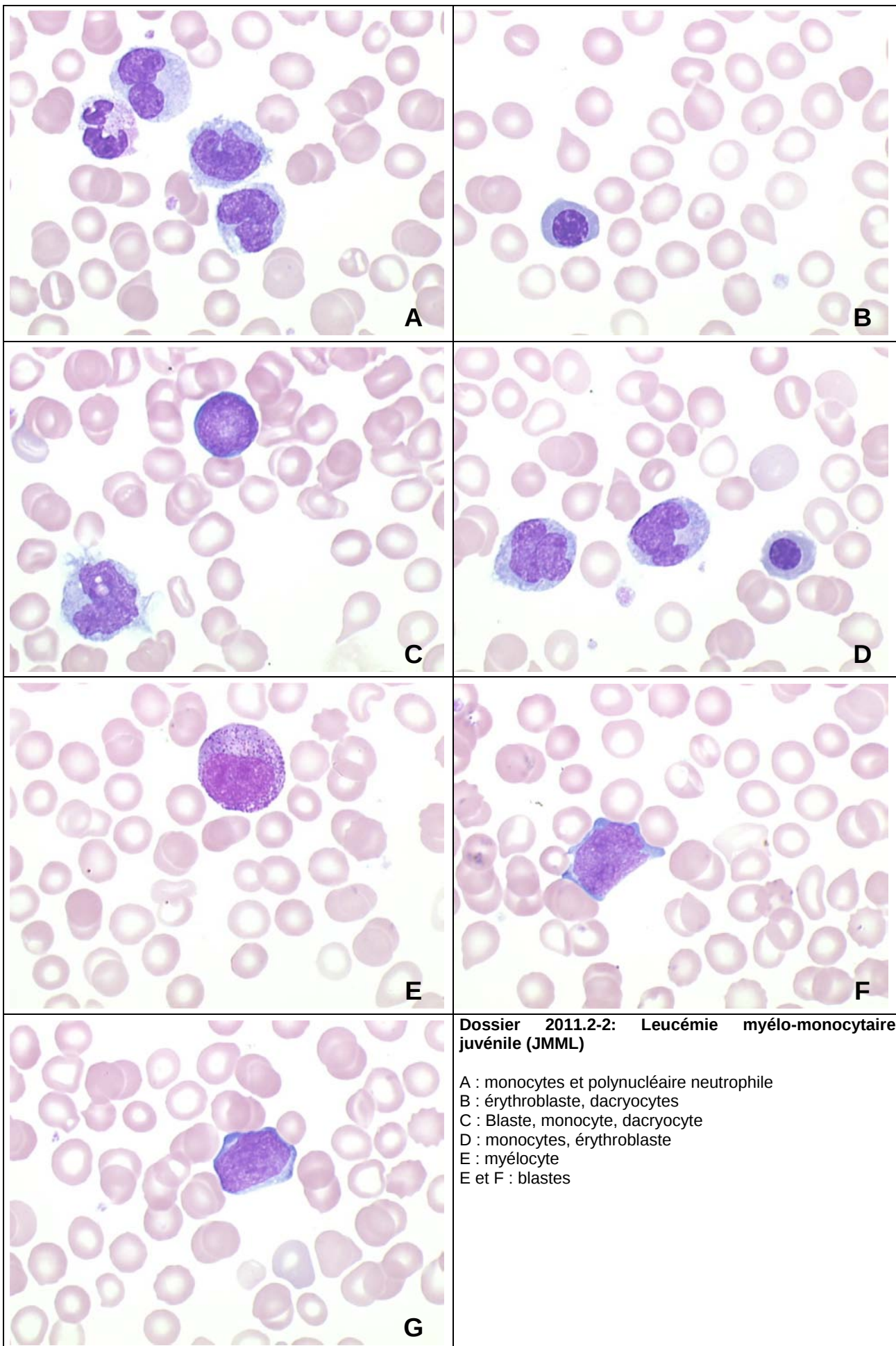
Nous avons en fait pu porter ce diagnostic chez notre jeune patient :

- tous les critères de niveau 1 sont présents (Myélogramme : moelle très richement cellulaire ne montrant que de très rares mégacaryocytes, avec aspect hyperplasique et hypogranulaire de la lignée granulocytaire dont les éléments les plus matures sont rarefiés, un nombre de blastes à la limite supérieure de la normale).
- un critère de niveau 2 : mise en évidence d'une mutation K-RAS
- 3 critères de niveau 3 : myélémie, hyperleucocytose, HbF : 11.7 % (taux anormalement élevé pour l'âge), et en outre une pousse endogène spontanée des progéniteurs myéloïdes de la moelle et du sang en culture cellulaire.

L'évolution dans les suites immédiates montre une stabilité clinique avec dépendance transfusionnelle érythrocytaire et plaquettaire. Une chimiothérapie par Purinéthol est débutée et une allogreffe est envisagée.

Pour en savoir plus : (en cours de publication)

Dr Benoite Perez et Dr Odile Fenneteau (Hôpital Robert Debré, Paris) et le Groupe français d'étude des LMMJ : Aspects cytologiques des Leucémies MyéloMonocytaires Juvéniles (LMMJ); Présentation aux Ateliers du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire, Bruxelles 2009



Dossier 2011. 2-3: Leucémie aiguë myélo-monocytaire (LAM4 FAB)

Données clinico-biologiques:

Cette patiente de 70 ans, dont les antécédents se limitent à une HTA non compliquée traitée par monothérapie, est adressée à l'hôpital dans un contexte d'altération de l'état général apparu il y a une dizaine de jours et associant asthénie, dyspnée d'effort et pneumopathie fébrile (38,8°C). A l'admission, elle est dyspnéique, tachycarde et présente une pâleur cutanéomuqueuse. Le clinicien relève par ailleurs l'existence d'un hématome malléolaire interne droit et suspecte une hémarthrose de la cheville droite sous-jacent. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

L'hémogramme montre : GB : 21,3 G/l ; GR : 2.62 T/l ; Hb : 8.3 g/dl ; VGM : 95 fl ; CCMH : 33 % ; TCMH : 31.7 pg ; Plaquettes : 45 G/l ; Réticulocytes : 39 G/l

Le TP et le TCA sont normaux, ainsi que le ionogramme, le bilan hépatique et la fonction rénale

Quel est votre diagnostic ?

Résultats attendus:

- Leucémie aiguë myélo-monocytaire (LAM4 FAB)
- Leucémie aiguë myéloïde
- Evolution blastique d'une leucémie myélo-monocytaire chronique

- Dysgranulopoïèse (hyposegmentation nucléaire et granulations mal visibles)
- Dysmonopoïèse (Aspect anormal et/ou immature d'une partie des monocytes)

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	22 %	4.7
Polynucléaires éosinophiles	1 %	0.2
Polynucléaires basophiles	1 %	0.2
Lymphocytes	15 %	3.2
Monocytes	24 %	5.1
Métamyélocytes neutrophiles	8 %	
Myélocytes neutrophiles	9 %	
Promyélocytes neutrophiles	1 %	
Blastes	19 %	

Commentaire:

La numération montre :

- Anémie normocytaire normochrome arégénérative
- Hyperleucocytose
- Thrombopénie

Analyse du frottis sanguin:

- Présence de blastes de taille moyenne (environ 15µm), RNC élevé 0.8-0.9, noyau de contour régulier, chromatine fine et un nucléole souvent bien visible, cytoplasme basophile sans granulations visibles. Leur nombre approche 20%.
- Monocytose importante (> 5G/l) : taille moyenne à grande, RNC faible (0.4-0.5), noyau de forme irrégulière, chromatine +/- condensée, cytoplasme bleu-gris avec parfois des petites vacuoles. Quelques éléments apparaissent plus immatures avec noyau plus arrondi, chromatine plus finement réticulée rapport N/C plus élevé.
- Absence de neutropénie mais dysgranulopoïèse assez évidente : les polynucléaires neutrophiles apparaissent presque tous dystrophiques, avec un noyau peu segmenté et des granulations neutrophiles mal visibles
- Myélémie modérée constituée de myélocytes

Interprétation et démarche diagnostique

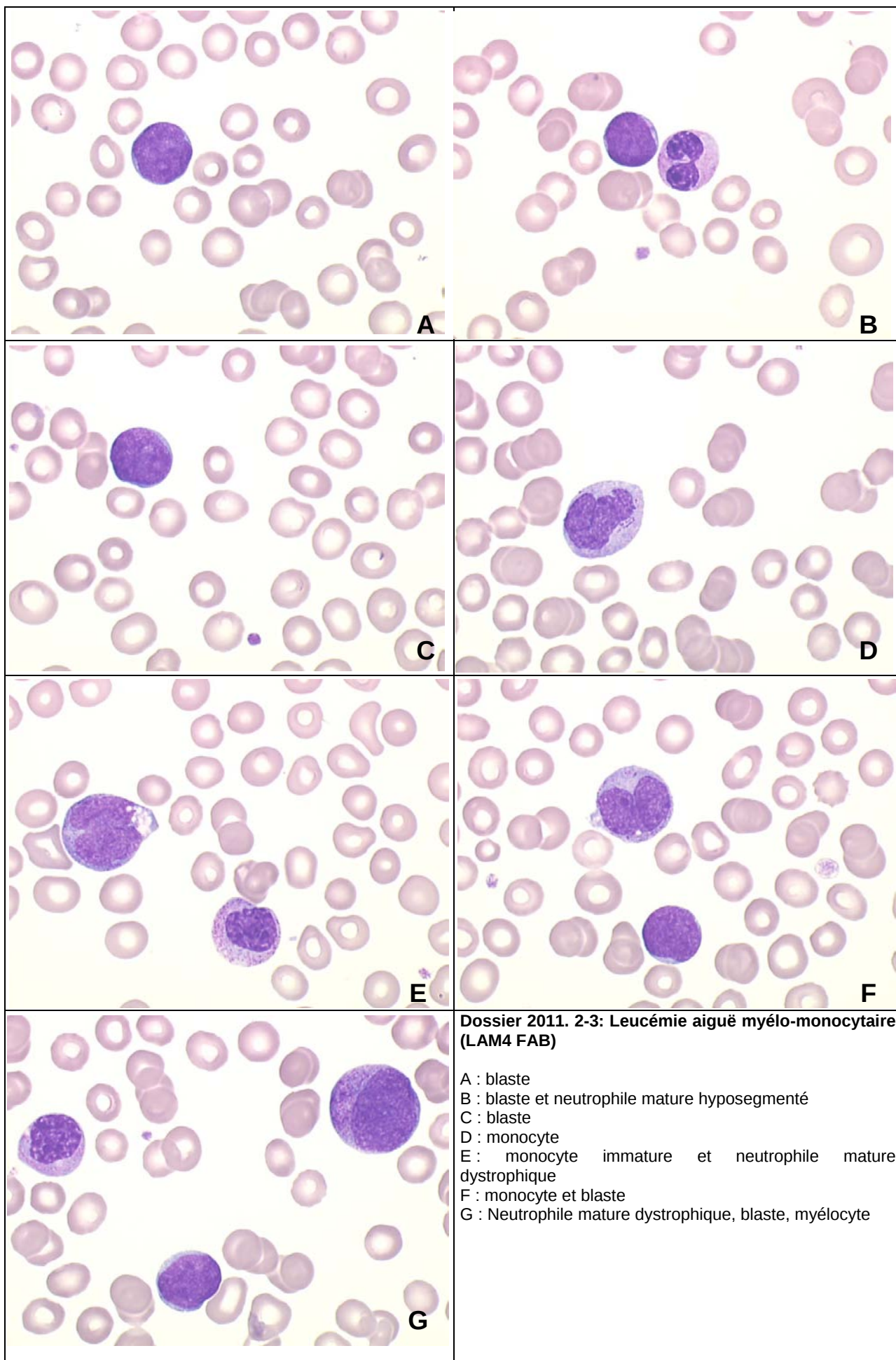
- La blastose sanguine fait poser le diagnostic d'hémopathie maligne et le nombre des blastes, proche de 20% fait évoquer une leucémie aiguë. L'importante monocytose associée, bien séparable morphologiquement de la blastose, oriente vers une leucémie myélomonocytaire (LAM M4 dans la classification FAB).
- La dysgranulopoïèse associée est un argument supplémentaire en faveur d'une pathologie myéloïde et fait évoquer une LAM avec dysplasie associée

- L'hypothèse d'un syndrome myéloprolifératif dysplasique du type leucémie myélomonocytaire chronique de type II (forme proliférative avec blastose sanguine de 5 à 19%) est aussi recevable
- En pratique il faut proposer un myélogramme + cytochimie peroxydase, un immunophénotypage des blastes et un caryotype.

Le bilan complémentaire montre:

- myélogramme : moelle en partie hémodiluée, dépourvue de mégacaryocytes et très pauvre en érythroblastes, montrant 22% de myéloblastes de petite taille et peu différenciés, proches de ceux observables dans le sang, dont 30% présentent une activité myéloperoxydasique (positivité focale de type myéloblastique) et 28% de cellules monocytaires d'aspect dysplasique et/ou immature. Les rares granulocytes éosinophiles observables sont d'aspect normal et n'évoque pas l'existence d'une anomalie cytogénétique du type inversion du chromosome 16. L'aspect confirme l'hypothèse d'une leucémie myélo-monocytaire aiguë.
- L'immunophénotypage a confirmé qu'il s'agissait d'une prolifération blastique de type myéloïde (expression des antigènes CD13, CD33, CD117 et de la myéloperoxydase; absence de marqueurs lymphoïdes
- Le caryotype retrouve une addition 18q22 sur 19 mitoses (sur 21 analysées) et une trisomie de MLL dans 5 % des noyaux observés et permet donc de classer ce caryotype comme étant intermédiaire.
- La biologie moléculaire ne retrouve pas de mutation des gènes FLT3, NPM1 ou CEBPalpha.

Après décision pluri-disciplinaire, la patiente est traitée selon un protocole LAM sujets âgés. Elle reçoit une chimiothérapie d'induction comprenant de la Cytarabine et de l' Idarubicine permettant d'obtenir une rémission complète. Le pronostic reste cependant réservé compte tenu de la fréquence élevée de rechutes précoces de ce type de leucémie à cet âge.



Dossier 2011. 2-3: Leucémie aiguë myélo-monocytaire (LAM4 FAB)

- A : blaste
- B : blaste et neutrophile mature hyposegmenté
- C : blaste
- D : monocyte
- E : monocyte immature et neutrophile mature dystrophique
- F : monocyte et blaste
- G : Neutrophile mature dystrophique, blaste, myélocyte

Dossier 2011. 2-4: Monocytose absolue (> 1 G/L) chronique évoquant dans le contexte une leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC)

Données clinico-biologiques:

Patient âgé de 87 ans. Suivi en consultation de cardiologie pour insuffisance cardiaque sévère (deux infarctus du myocarde il y a 7 et 5 ans, double pontage, pacemaker). Cancer du côlon (traité par chirurgie) il y a 9 ans, sans suites depuis. Se déplace lentement ; asthénie modérée ce jour. Parmi les examens réalisés ce jour on trouve un hémogramme : leucocytes = 10.1 G/L, hémoglobine = 13.2 g/dL, VGM = 85 fL, CCMH = 33.7 g/dL, plaquettes = 102 G/L. L'hémogramme est superposable à celui réalisé il y a 3 mois (numération et formule). La CRP est normale. Après examen de l'hémogramme, et compte tenu de l'âge du patient, de ses antécédents, et de l'existence d'une sternotomie qui limite la possibilité d'une ponction médullaire sternale, quels conseils ou avis pourriez-vous donner à votre confrère cardiologue ?

Résultats attendus:

- Leucémie myélomonocytaire chronique

Formule	Pourcentage	Valeur absolue (Giga/l)
Polynucléaires neutrophiles	73 %	7.4
Polynucléaires éosinophiles	0 %	0
Polynucléaires basophiles	0 %	0
Lymphocytes	12 %	1.2
Monocytes	15 %	1.5
Lymphocytes hyperbasophiles (type MNI)	0 %	
Métamyélocytes neutrophiles	0 %	
Myélocytes neutrophiles	0 %	
Promyélocytes neutrophiles	0 %	
Blastes	0 %	
Cellules anormales (préciser en commentaire)	0 %	
Erythroblastes (pour 100 leucocytes)	0 %	

Commentaire:

Interprétation de l'hémogramme :

Monocytose vraie (= 1.5 G/L), sans anomalies morphologiques notables. La morphologie des neutrophiles montre diverses anomalies, mais aucune ni bien nette ni caricaturale (dans ce cas on considère qu'il n'y en a pas). Pas non plus d'anomalie franche de la morphologie des hématies, mais quelques plaquettes géantes (là aussi insuffisant pour affirmer une dysmégacaryopoïèse).

Comment avancer chez ce patient âgé, qui présente une monocytose chronique (retrouvée sur la NFS d'il y a 3 mois), avec thrombopénie associée.

Quelle est l'étiologie des monocytoses sanguines :

- Monocytoses transitoires ou réactionnelles: durée = quelques semaines à quelques mois, et/ou disparition avec le traitement étiologique, habituellement modérée = 1 - 2 G/L [jusque 5 G/L en poussée aiguë], et pas toujours associée à une polynucléose neutrophile. On évoque :

- Infections bactériennes : tuberculose, brucellose, syphilis, endocardites bactériennes (± polynucléose neutrophile associée)
- Parasitoses : paludisme typhoïde, leishmaniose
- Grands états inflammatoires : collagénoses, PR, LEAD, l'état inflammatoire lié à la maladie cancéreuse : tumeurs de l'ovaire, estomac, sein, mélanomes ; lymphomes (« fièvre réticulaire » du Hodgkin et des LNH)
- thérapeutiques : corticoïdes, stéroïdes
- hépatopathies chroniques (alcooliques souvent)
- états associés à une nécrose tissulaire étendue (infarctus du myocarde, ...)
- toute une série de situations particulières : fin de grossesse (en parallèle de la discrète polynucléose neutrophile), phase de régénération médullaire (après agranulocytose, aplasie médullaire, post-chimiothérapie : le contexte est particulier et bien connu) ; post - splénectomie, au cours des hémolyses sévères, hémodialyse.

Monocytoses des hémopathies :

- leucémie aiguë monoblastique avec différenciation (ou LAM5b-FAB)
- leucémie aiguë myélomonocytaire (ou LAM4-FAB)
- syndromes myéloprolifératifs / dysplasiques : leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), LMMC juvénile, leucémie myéloïde chronique atypique.

Chez notre patient une monocytose réactionnelle est peu probable : on vérifie cependant que les divers médicaments prescrits (non connus ici) ne peuvent pas entraîner de thrombopénie chronique ou de monocytose, qu'il n'existe pas d'hépatopathie (bilan hépatique normal chez notre patient ; mais savoir que parfois la monocytose modérée d'une hépatopathie avancée peut perdurer au-delà de 3-6 mois), et qu'il n'y a pas de syndrome inflammatoire (ici la CRP était normale).

Une monocytose associée à la reprise évolutive d'un cancer n'est pas exclue totalement, mais elle serait alors sans plainte du patient concernant le cancer (colique ?) et sans état inflammatoire.

Il faut envisager ici une monocytose d'hémopathie : laquelle ?

Absence de blastes et d'anomalies monocytaires majeures (présence de promonocytes, voire de monoblastes) sont en défaveur d'une leucémie aigüe à composante monocyttaire.

On évoque donc une leucémie myélo monocyttaire chronique du sujet âgé (LMMC), en sachant que les anomalies morphologiques des monocytes et la dysgranulopoïèse sont inconstantes (il n'y a pas de réelle dysgranulopoïèse chez notre patient, tout au plus quelques atypies granulocytaires, bien insuffisantes pour affirmer à elles seules un état de myélodysplasie).

Pour notre patient, la polypathologie, la difficulté de réaliser une ponction sternale chez un sternotomisé, limitent les actes invasifs (l'âge avancé de patient fait que l'on ne propose des gestes douloureux (ponction médullaire) uniquement si un diagnostic et un traitement d'urgence et salvateurs sont envisagés).

En outre le myélogramme et l'examen cytogénétique, que l'on aurait pu proposer pour un patient plus jeune, ne sont pas toujours contributifs en cas de LMMC peu cytopénique (myélogramme sub-normal et caryotype normal dans 50 % des cas).

En pratique, comme il n'y a pas de thérapeutique particulière à la LMMC du sujet âgé, on propose une surveillance régulière de l'hémogramme, avec transfusions sanguines en cas d'apparition d'une anémie sévère (Hb < 8 g/dL) ou de concentrés plaquettaires si le N° devient < 20 G/L.

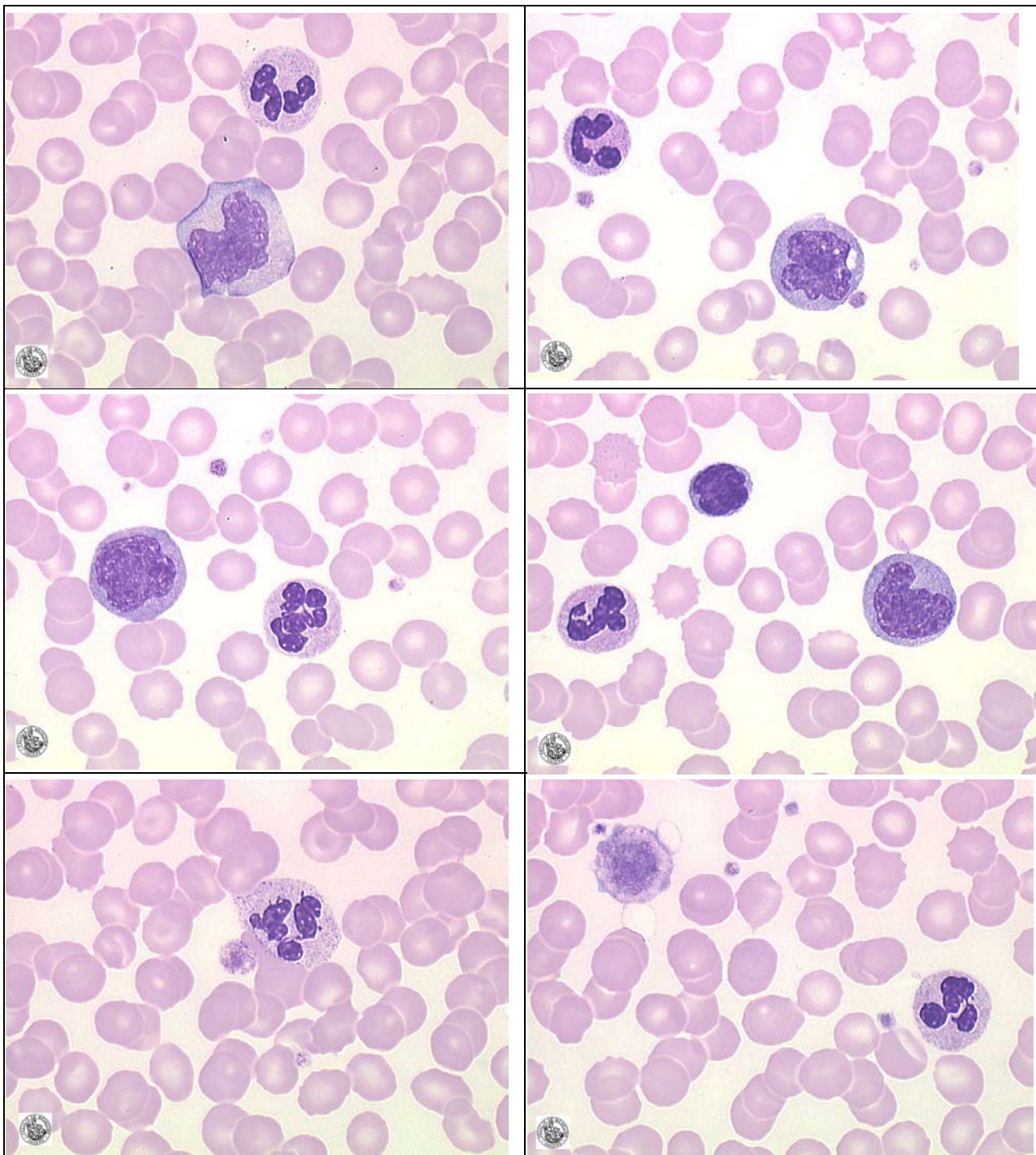
Chez le patient âgé ou très âgé, la démarche diagnostique d'une monocytose ira à l'essentiel : signes cliniques ? Infection ? Etat inflammatoire ? Eliminer un cancer évolutif, une hépatopathie. Envisager une LMMC ensuite, avec prescription d'examens dans un cadre conforme à l'éthique médicale, et accompagner le patient.

Critères OMS 2008 de définition de la Leucémie Myélo-Monocyttaire Chronique (LMMC) :

- monocytose sanguine > 1 G/L persistante,
- dysplasie sur 1 ou plusieurs lignées, et < 20% blastes dans le sang et dans la moelle osseuse
- absence de chromosome Philadelphie ou de remaniement des gènes PDGFR alpha ou bêta
- Si absence de dysplasie : il faut qu'il y ait une anomalie cytogénétique, ou que la monocytose persiste > 3 mois et que les autres causes de monocytose réactionnelle aient été exclues.

On classe :

- **LMMC de type I** : < 5% blastes sanguins et < 10% blastes médullaires
- **LMMC de type II** : 5 - 19 % blastes sanguins et 10 - 19 % blastes médullaires



Dossier 2011. 2-4: Monocytose absolue (> 1 G/L) chronique évoquant dans le contexte une leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC)

A : monocyte et polynucléaire neutrophile

B : monocyte et polynucléaire neutrophile

C : monocyte et neutrophile avec noyau polysegmenté

D : monocyte, neutrophile et lymphocyte

E : neutrophile dont le noyau est hypersegmenté et émet plusieurs bourgeons (appelés caryoschizes)

F : neutrophile et plaquette géante