



Anomalies de la formule sanguine

Dr Michelle Pirotte (hématologue)

Dr Myriam Vasbien (médecin biologiste)

Formule hémo-leucocytaire normale

	<u>%</u>	<u>Absolu</u> (10 ³ /μL)
Globules blancs		4.0-10.0
Neutrophiles (*)	40-70	2.0-7.0
Lymphocytes	20-45	1.2-4.0
Monocytes	5-15	0.3-1.0
Eosinophiles (*)	0-7	0.0-0.5
Basophiles (*)	0-1	0.0-0.1

Formule inversée : lymphocytes > neutrophiles

Formule automatisée → frottis sanguin si alerte

(*) Granulocytes

GLOBULES BLANCS

Excès

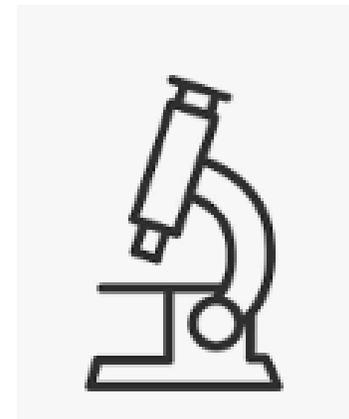
Déficit

LYMPHOCYTES



Lymphocytes normaux : à grains – sans grains

Hyperlymphocytose : **partie biologiste**



Hyperlymphocytose : définition et étiologies



Lymphocytes sanguins : **valeur de référence en valeur absolue = 1.23 – 3.35 G/L (Labo Citadelle)**
Hyperlymphocytose si > 4 G/L chez adulte → frottis sanguin

Rechercher également : cytopénies, CRP majorée, cytolyse hépatique (TGP majorée*), LDH...

Chronicité ? (> 3 mois)

Mais si alarme des automates : recherche d'anomalies sur frottis quelque soit la valeur absolue (ou demande « express » du clinicien : morphologie de GB)

*TGP : enzyme cytosolique spécifique d'une atteinte hépatique, plus précoce et plus spécifique que la TGO.

GB

Lymphocytose

> 4,000 / μ L

Etiologies

- Lymphocytose monoclonale bénigne
- Leucémie lymphoïde chronique
- Lymphome NH & autres maladies lymphoprolifératives (“LPD”)
- *Infections*
 - Virales
 - EBV
 - CMV, HIV, adénovirus, rubéole, oreillons, varicelle, hépatite, coxsackie
 - Toxoplasmose, malaria
 - TB, *brucellose, syphilis, coqueluche, rickettsiose*
- Stress (IM, crise vaso-occlusive, trauma, exercice...) : adrénaline
- Maladies rhumatologiques / auto-immunes
- Maladies endocrines (*Addison, hyperthyroïdie, hypopituitarisme*)
- Post-splénectomie

Hyperlymphocytose : **partie clinique**



Lymphocytose

Investigations (1)

Anamnèse et examen physique

- Symptômes systémiques “B”, prurit ?
- Facteurs de risque pour le HIV ?
- Evidence locale ou systémique d’infection ?

Ex : TB : 1 grosse adénopathie très inflammatoire

Evidence de maladie systémique (AR...) ?

Evidence de cancer ?

Si splénomégalie ⇒ maladie lymphoproliférative ?

Lymphocytose

Investigations (2)

- **Evaluation globale : mesurer tous les ganglions ! Et palper la rate**

Clinique : cervical, axillaire, inguinal

Imagerie : médiastinal, abdominal (rétropéritonéal, para-AO)

- **Microbiologie**

Sérologie

Hémocultures ?

Culture de ganglions biopsiés ou aspirés

Test à la tuberculine

- **Anapath**

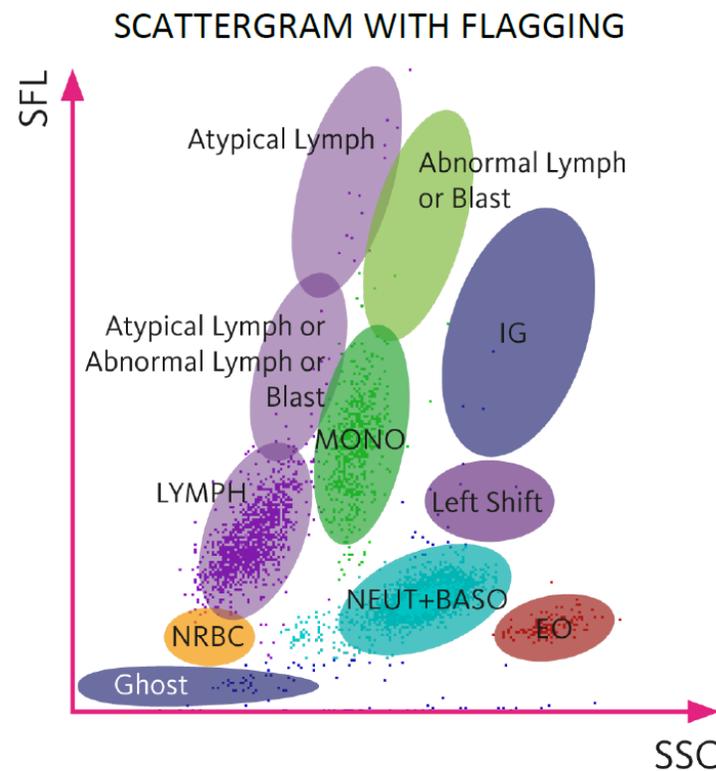
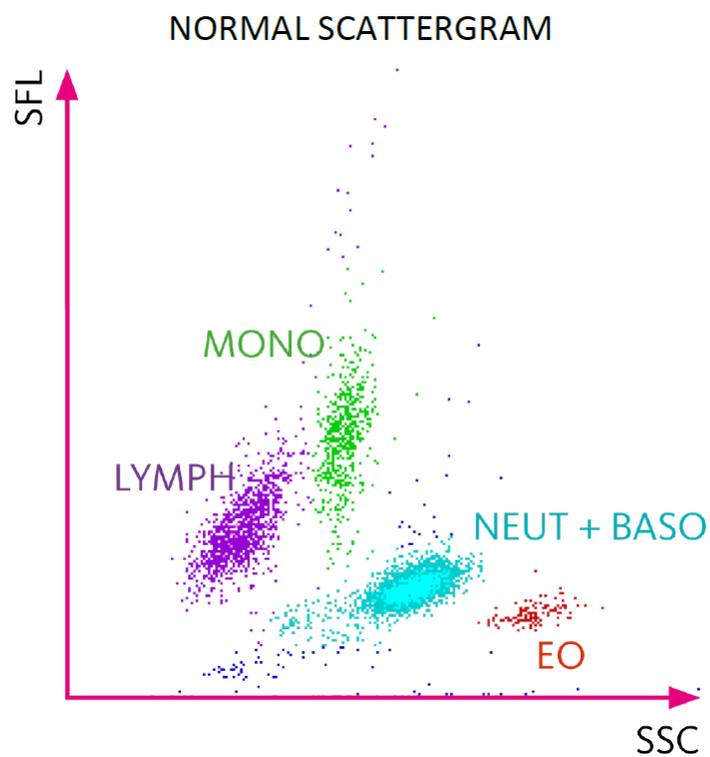
 - **Exérèse ganglionnaire**

 - Biopsie ganglionnaire (exérèse difficile)

- **Ponction médullaire** si un cancer est suspecté

- **Echographie/scanner** pour différencier d'un kyste isolé

FHL automate : selon taille, fluorescence et granularité



Si suspicion de cellules anormales et/ou hyperlymphocytose :

alarme → frottis réalisé pour comptage sur 200 cellules au microscope digitalisé

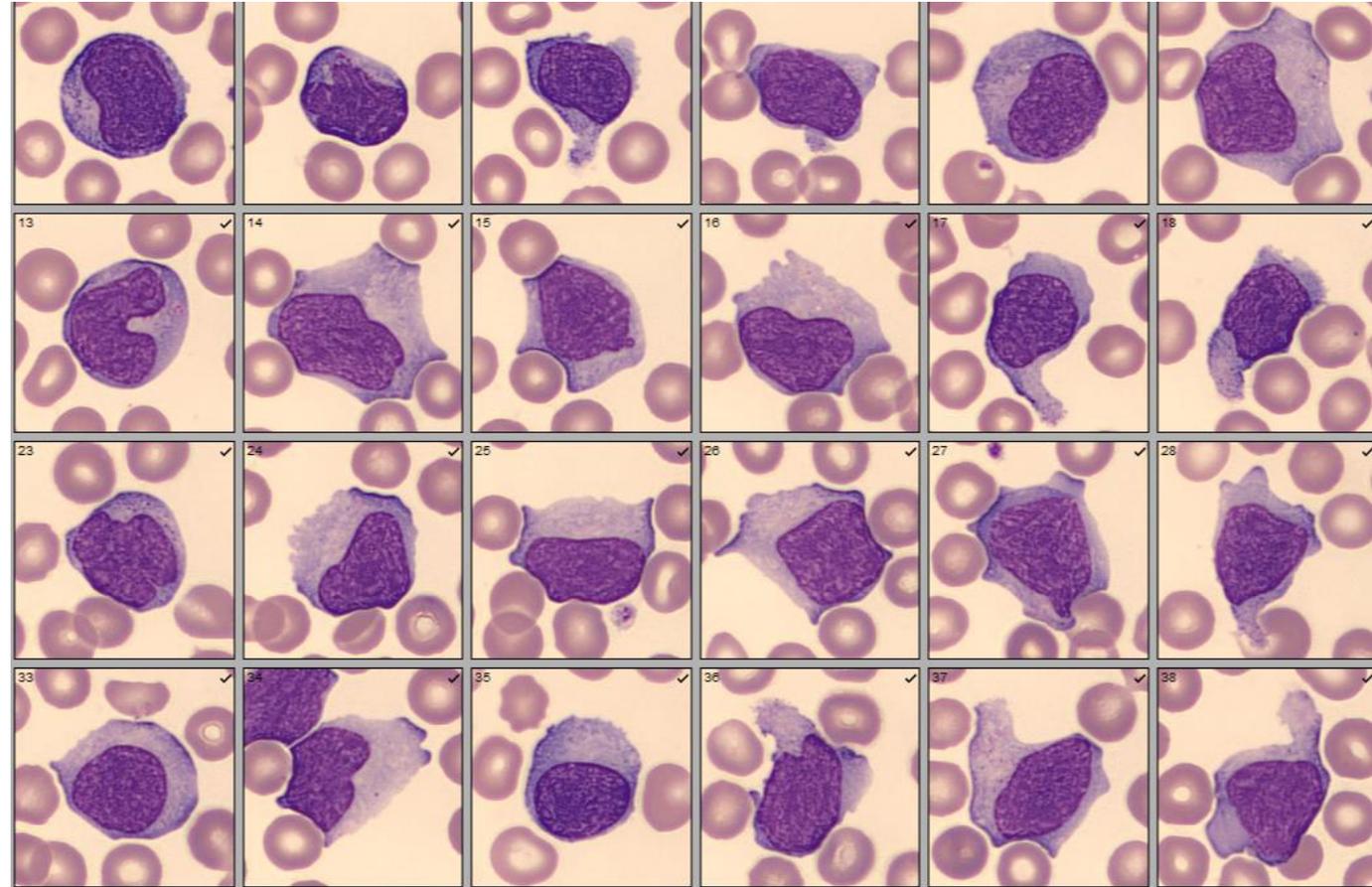


Etiologies des hyperlymphocytoses réactionnelles (1)



1- Syndrome mononucléosique :

- **Grandes cellules lymphoïdes hyperbasophiles, correspondant à une réaction immune**
- **2 particularités dans sa formule leucocytaire :**
 - > 50% de lymphocytes
 - et $\geq 10\%$ de lymphocytes réactionnels
- **80% des syndromes mononucléosiques sont secondaires à l'EBV.**
- **Autres étiologies : CMV, toxoplasmose, la primo-infection à HIV, dengue, réaction médicamenteuse...**



MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

Caractéristiques générales

- **Pathophysiologie :**

EBV immortalise les cellules B → réponse des cellules T

- **Pic d'incidence à 15-25 ans (rarement après 40 ans)**

- **Contagieux durant des mois par la salive**

- **Caractéristiques biologiques**

Augmentation des GB : lymphocytose avec légère neutropénie

Lymphocytes atypiques (lympho T)

Hépatite légère/modérée

- **Sérologies**

MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

Clinique & traitement

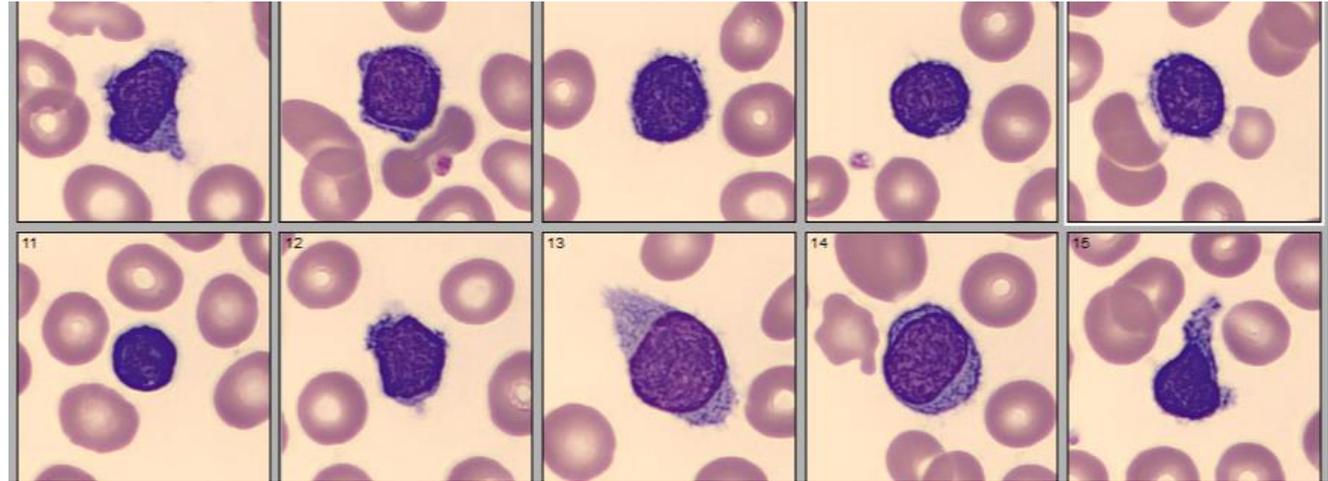
- **Caractéristiques cliniques : subclinique → aigu**
 - Fièvre, léthargie, sudations, anorexie
 - Pharyngite, pétéchies palatines
 - Adénopathies : cervicales > axillaires > inguinales
 - Splénomégalie douloureuse +/- hépatomégalie (hépatite)
 - **Eruption maculo-papuleuse (avec ampicilline !)**
- **Complications**
 - Rupture splénique
 - Hémolyse à agglutinines froides & PTI
 - Infections secondaires
 - Péricardite, myocardite
 - Méningo-encéphalite, Guillain-Baré
 - Syndrome de fatigue chronique
 - « PTLD » = post-transplant lymphoproliferative disorder
 - Lymphome de Burkitt (en Afrique)
- **Management**
 - **Repos**
 - **Eviter l'ampicilline**

Etiologies des hyperlymphocytoses réactionnelles (2)



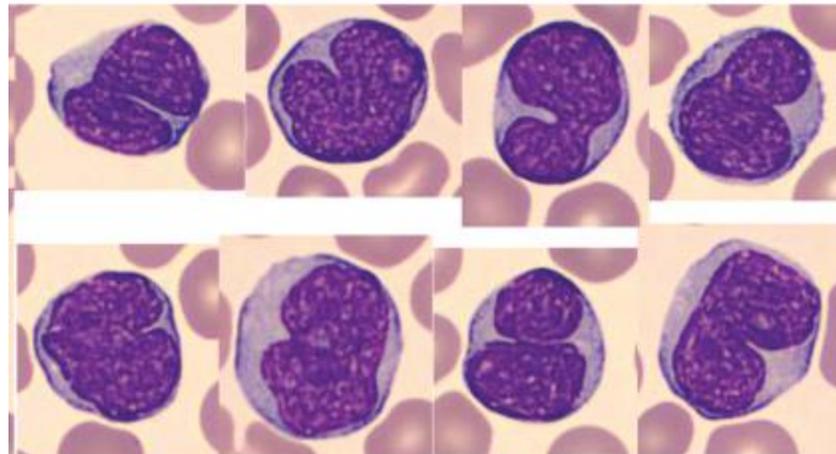
2- Sans syndrome mononucléosique

- Lymphocytes totaux < 50% et/ou réactionnels < 10%
- Etiologies variées : iatrogènes, hyperthyroïdie, maladie auto-immune, post-splénectomie; lymphocytose de stress aigu (IDM, chirurgie, trauma...) transitoire
- Contrôle à prévoir à 3 mois si pas d'explication



3- Lymphocytose à lymphocytes bi-nucléés de la fumeuse

- Femme entre 30-50 ans, tabagique sévère
- Splénomégalie et infections récurrentes (déficit immunitaire)
- IgM ↑ et hyperlymphocytose B ; caryotype anormal dans 1/3 des cas.
- Indolente dans la très grande majorité des cas, possible évolution vers un lymphome B : lymphome de la zone marginale ou lymphome diffus à grandes cellules



Hyperlymphocytoses avec syndrome lymphoprolifératif (SLP)

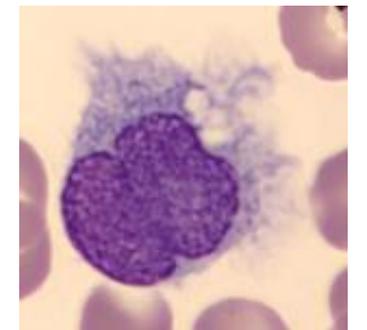
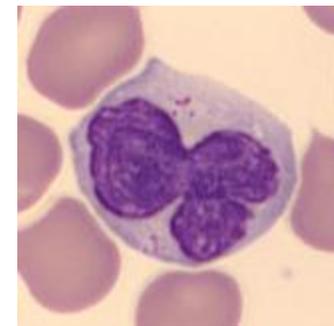
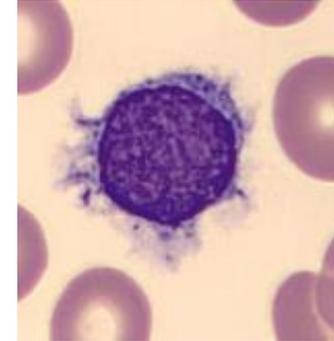


Processus lymphomateux circulants : 90% des cas issus de la lignée B

Cytologie caractéristique des lymphocytes évoquant un lymphome en particulier (ex : LLC)

Parfois **clinique évocatrice** d'un lymphome ...

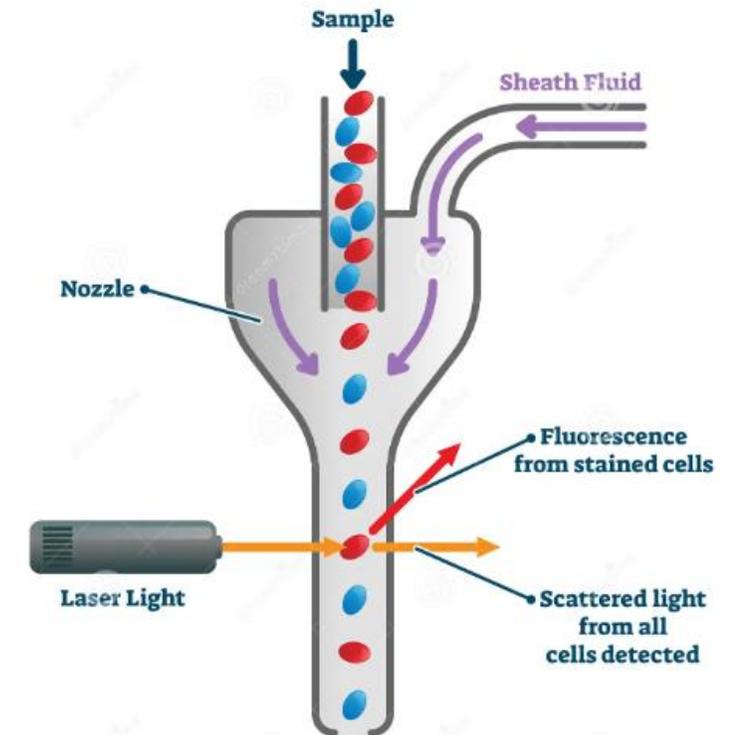
Découverte souvent fortuite lors de l'examen du frottis par le biologiste : contact pris avec MT pour ajouter un **typage lymphocytaire**



Immuno-phénotypage lymphocytaire : cytométrie de flux

Principes :

- Lyse des globules rouges
- Marquage des leucocytes par **Ac monoclonaux** couplés à des fluorochrome
- Séparation et passage de chaque leucocyte devant un **laser**
- Récupération de la **fluorescence** informant de taille, granularité et des signaux de FL selon positivité/négativité de l'antigène recherché (CD)



Etape 1 : Screening effectué à partir des 3 marqueurs suivants :

CD3	Lympho T (sous-pop CD4 et CD8)
CD19	Lympho B
CD16/56	Lympho NK → SLP-NK

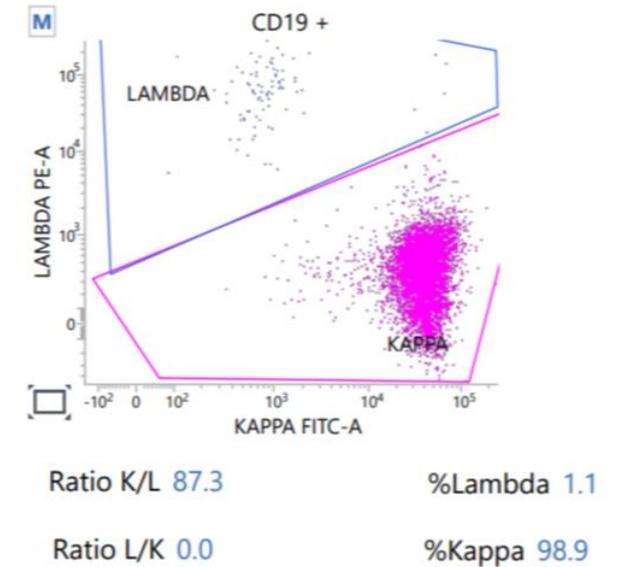
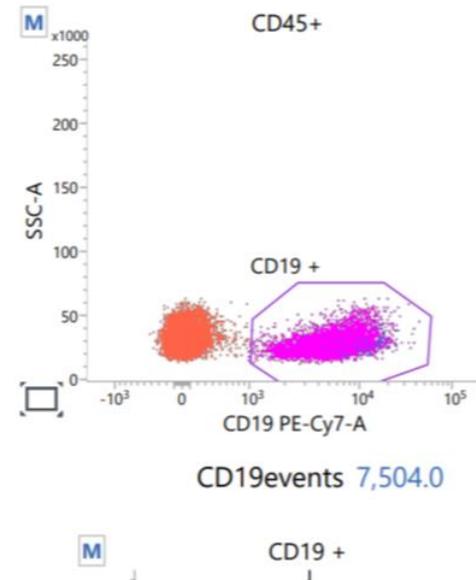
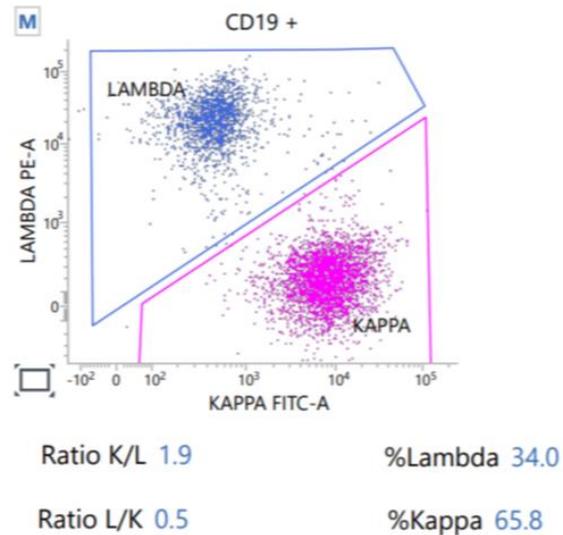
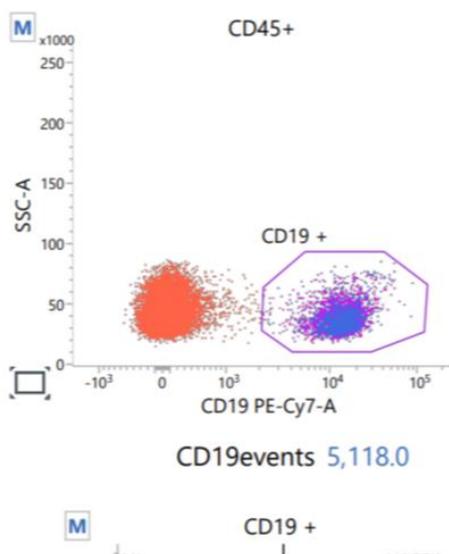
Immuno-phénotypage lymphocytaire : interprétation

Etape 2 : Recherche d'une monoclonalité sur les lymphos B (CD19+) :

→ ratio Kappa/ Lambda ($0,5 < VN < 3$)

Etape 3 : Si monoclonalité : recherche d'Ag « spécifique » d'un SLP-B :

Les lymphos B anormaux ont un phénotype +/- caractéristique selon l'entité clinique : recherche d'une expression antigénique aberrante → conclusion « éclairée » avec score de Matutes (CD5, CD23, FMC7, CD79b)



Polyclonal

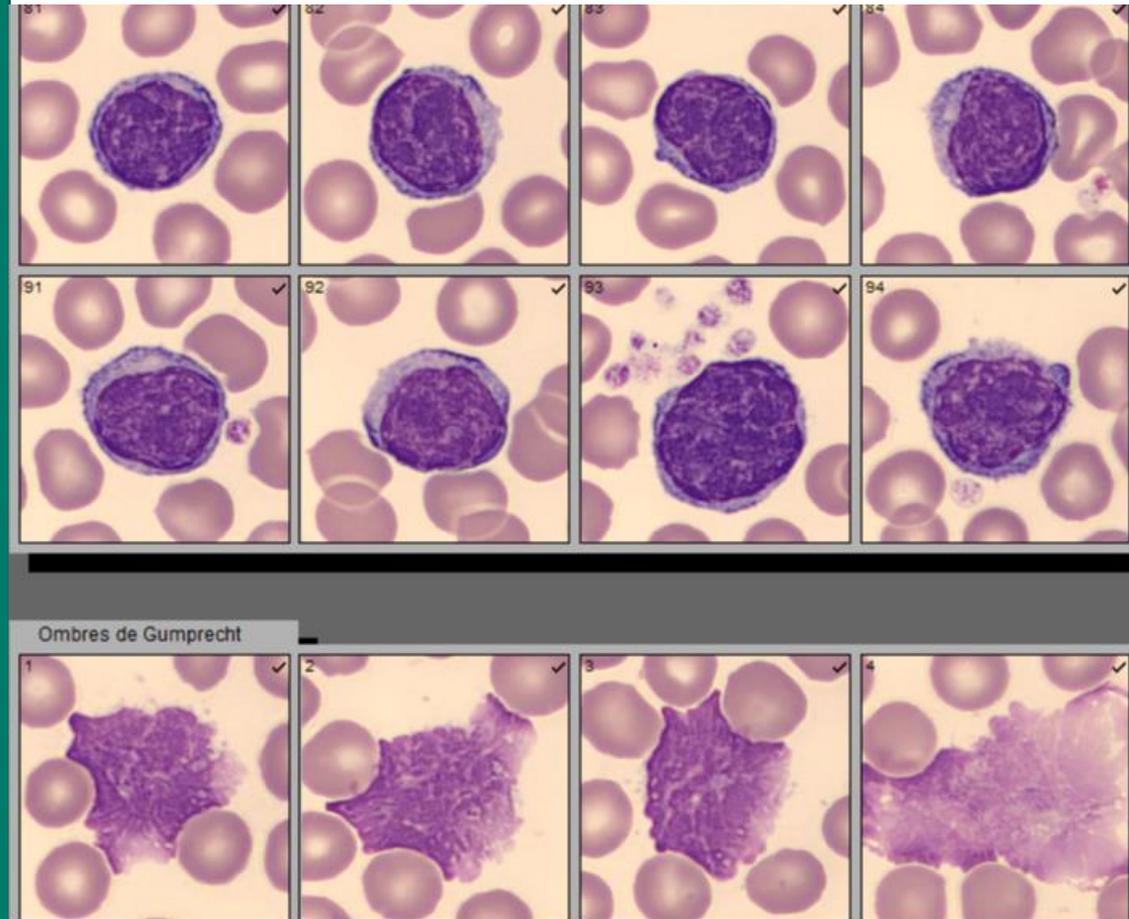
Monoclonal

Syndrome lymphoprolifératif B (SLP) : LLC



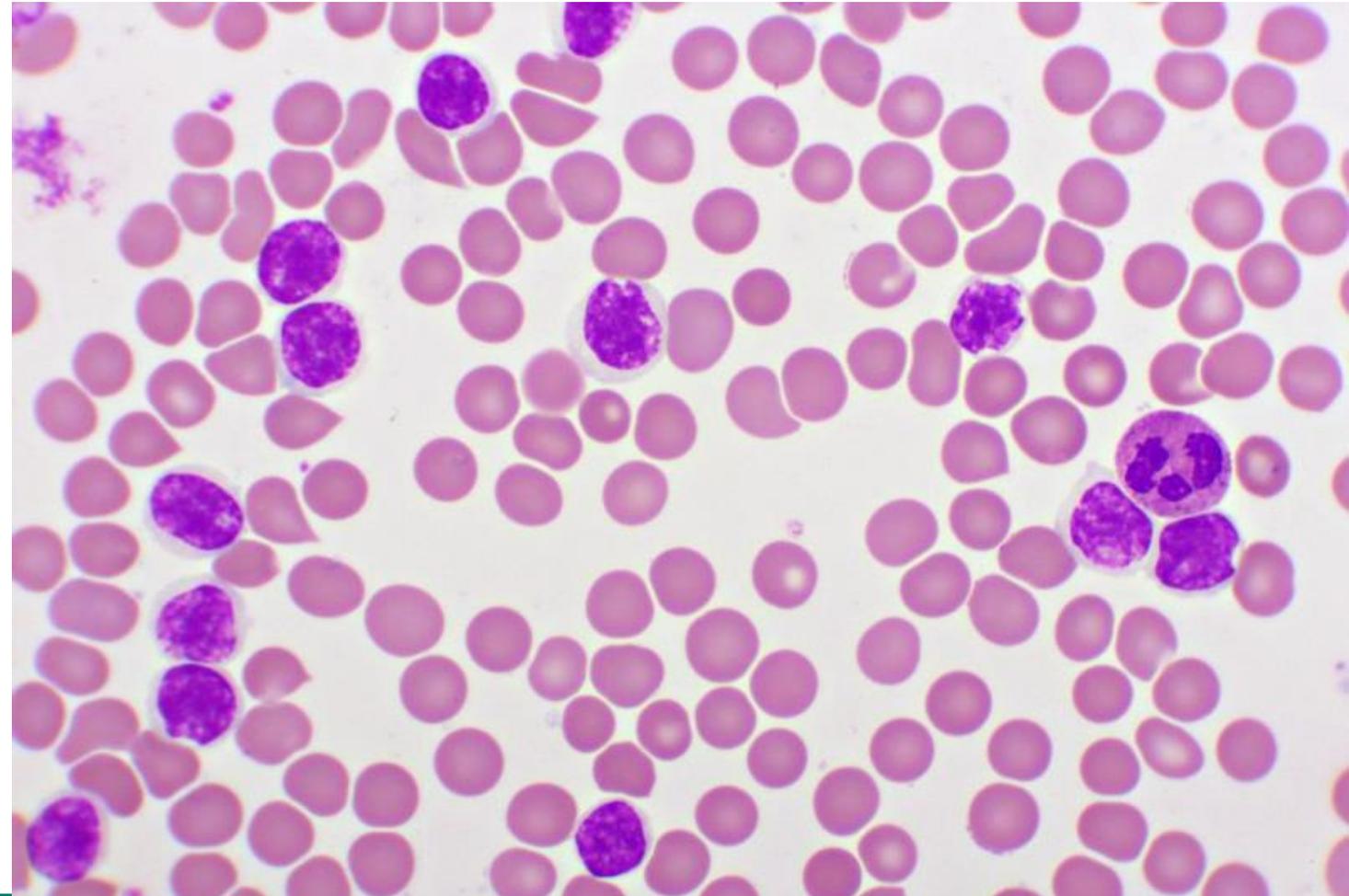
Leucémie lymphoïde chronique B (LLC) :

- hémopathie la plus fréquente ; découverte souvent fortuite sur le frottis.
- Suspicion devant des lymphocytes à chromatine mottée + ombres nucléaires → immunophénotypage avec Score de Matutes > 3/5.
- 2 stades :
 - lymphocytose B monoclonale bénigne (**MBL**) si lymphocytes B < 5 G/L et pas de signes biologiques ou cliniques évocateurs d'un lymphome
 - **LLC** si lymphocytes B > 5 G/L
- Bilan à prévoir : ELPS (hypogamma, pic), bilan d'hémolyse et CD, β 2-microglobuline



Leucémie lymphoïde chronique

Clinique



LLC

Classification

- **Lymphocytose monoclonale B**

(équivalent du MGUS vs myélome)

- **LLC typique**

- **LLC atypique**

Variant prolymphocytaire

Variant lympho-plasmocytaire

- **Lymphome à petits lymphocytes**

= présentation lymphomateuse de la même maladie

⇒ pas de lymphocytose périphérique ni cytopénie

LYMPHOCYTOSE MONOCLONALE B

Caractéristiques générales

- **Compte normal de cellules B : 0-5000/ μ L**
- **Concept équivalent à celui de MGUS pour un MM**
- **Fréquence**
 - > 100 fois plus fréquent que la LLC
 - Incidence \uparrow avec l'âge : 1% (< 40 ans) à 15% (> 80 ans)
- **Critères de diagnostic**
 - Lymphocytose B monoclonale < 5,000/ μ L
 - Monoclonalité : soit
 - * **rapport kappa/lambda anormal**
 - * phénotype typique de LLC ou autre lymphopathie
 - Exclusion des néoplasies lymphoprolifératives
 - Pas d'adénopathie ni splénomégalie ni symptôme
- **Progression vers LLC requérant un traitement : 1% / an**
- **Suivi à 6 mois, puis annuellement**

LLC

Caractéristiques générales

- **Leucémie la plus courante** : 3 / 100,000 / an
→ caucasien/africain >> asiatique (20 x)
- **Age median 65 ans**
→ plus fréquente chez les personnes âgées :
20 / 100,000 / an chez les personnes > 70 ans
- **Homme > femme**
- **Etiologie ?**
 - Pas de lien avec les rayons, les produits chimiques ou virus
 - Rares cas familiaux
- **Forte expression de bcl2**
- **75% asymptomatique**

LLC

Caractéristiques cliniques

- **Maladie précoce**

⇒ asymptomatique & examen physique normal

- **Maladie avancée**

- Adénopathie : indolore, symétrique, généralisée

- Splénomégalie modérée à massive (66 %) >> hépatomégalie

- Symptômes généraux (maladie avancée) :
fatigue, perte de poids, sudations ...

- Insuffisance médullaire (envahissement)

- **Complications**

- **Autoimmunes**

- AHAI (1/2 Coombs + sans hémolyse) : 10-20%

- PTI : 2%

- **Hypogammaglobulinémie** ⇒ infections bactériennes
zona

- **Leucostase exceptionnelle** même avec > 500,000 lympho/ μ L

- **Cancer secondaire (20%)** : peau, colon ...

LLC

Traitement : principes généraux

- Pas de guérison (excepté par une allogreffe)
- Peut rester de nombreuses années sans nécessiter de traitement
- Obtenir une RC n'est pas nécessaire pour prolonger la survie
- Les patients âgés ayant une maladie indolente mourront d'autres causes

LLC

Recommandations de traitement

Stades selon Binet			
A	Bas risque	Adénopathies (< 3 aires ganglionnaires)	Comme population générale
B	Risque intermédiaire	Adénopathies (\geq 3 aires ganglionnaires)	84 mois
C	Haut risque	Hémoglobine < 100 g/l ou plaquettes < 100 G/l	24 mois

Stades selon Rai	Stades selon Rai modifiés		Survie médiane
0	Bas risque	Lymphocytose (sang ou moelle) seule	150 mois
1	Risque intermédiaire	Lymphocytose et adénopathie	101 mois
2		Lymphocytose et splénomégalie et/ou hépatomégalie	71 mois
3	Haut risque	Lymphocytose et anémie (hémoglobine < 110 g/l)	19 mois
4		Lymphocytose et thrombopénie (plaquettes < 100 G/l)	19 mois

LLC

Critères de traitement

- **Insuffisance médullaire progressive** : Rai III-IV / Binet C
- **Grosses masses** : splénomégalie (> 6 cm sous rebord costal) ou adénopathies (> 10 cm) massives, en progression rapide ou symptomatiques
- **Lymphocytose** : temps de doublement des lymphocytes < 6 mois ou +50% < 2 mois (si > 30,000)
- **Symptômes systémiques**
 - PS \geq 2
 - **Symptômes B** :
 - sudations nocturnes > 1 mo
 - perte de poids > 10% en 6 mo
 - fièvre \geq 38°C pdt 10 j
- **Cytopénie autoimmune** réfractaire

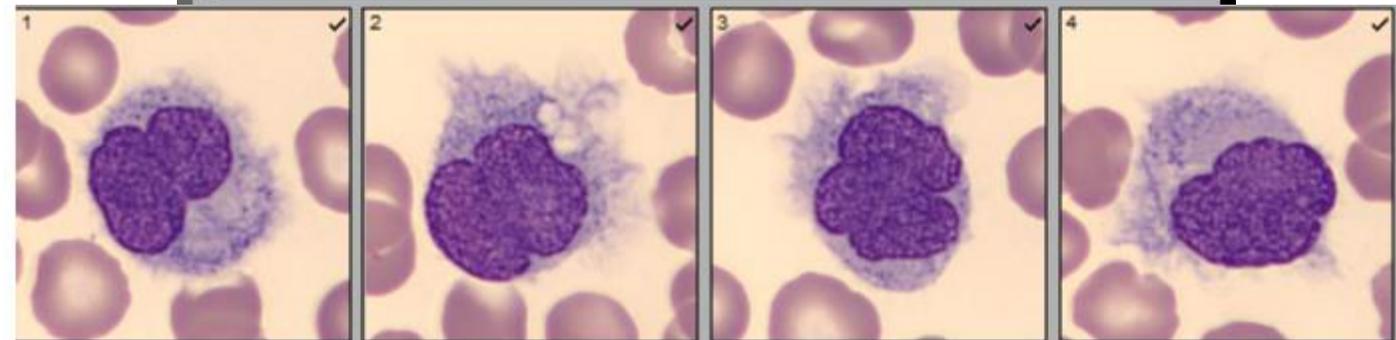
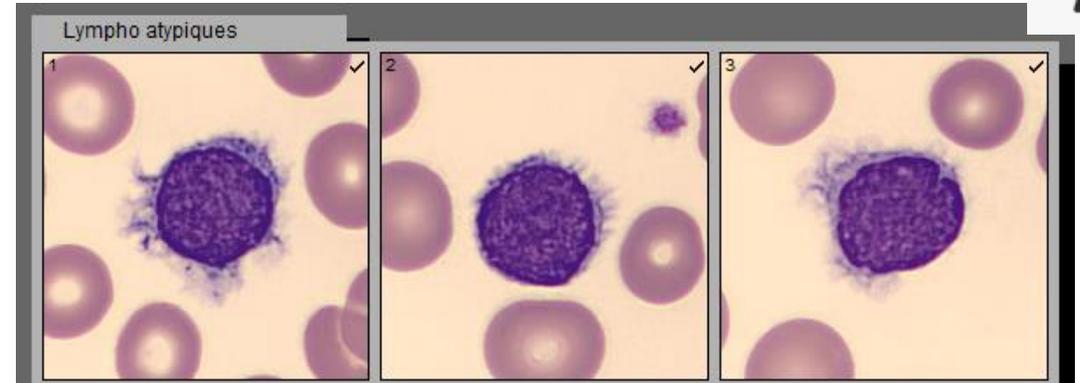
Syndrome lymphoprolifératif B (SLP) : autres



Lymphome de la zone marginale (LZM) splénique (si splénomégalie) :
présence possible de lymphocytes vilieux

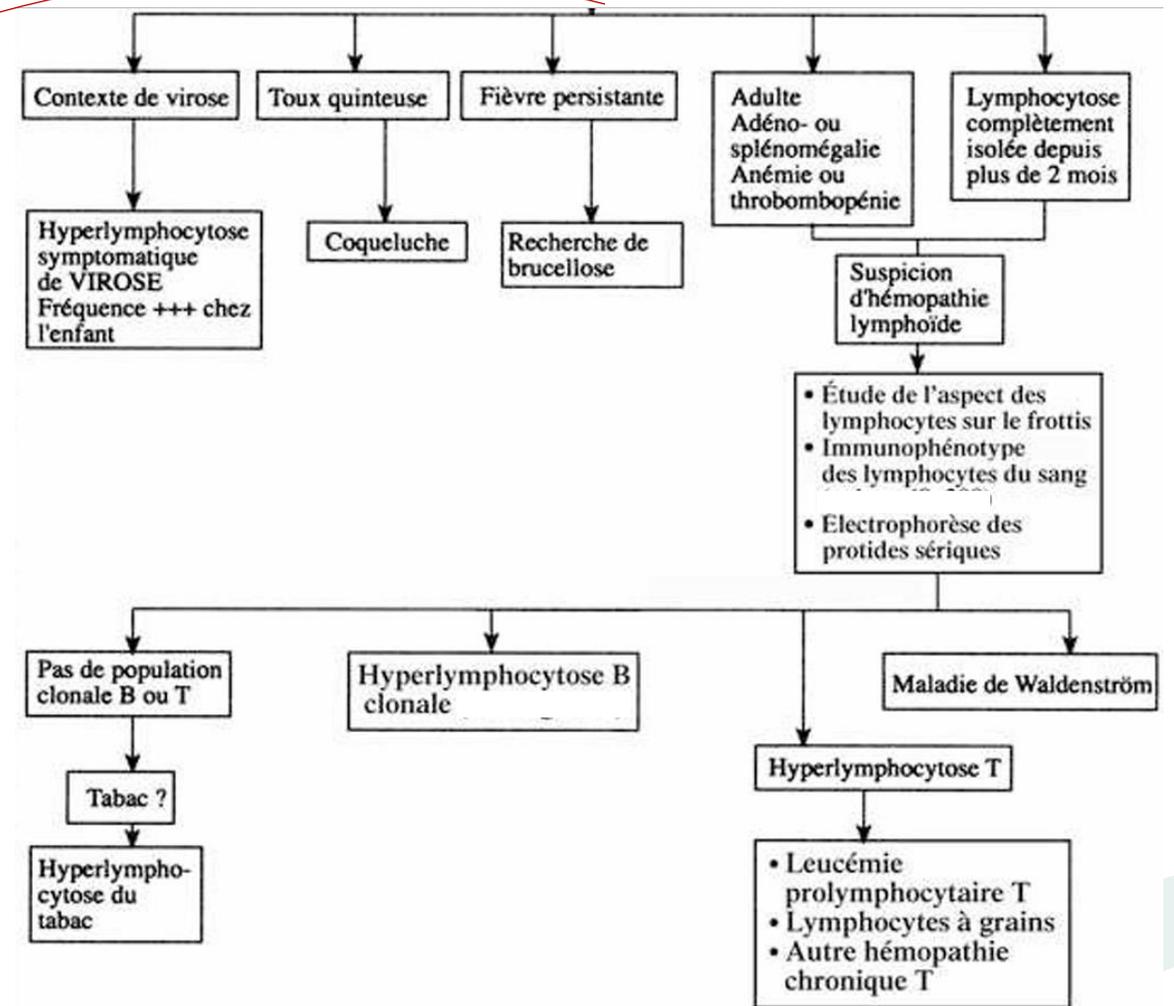
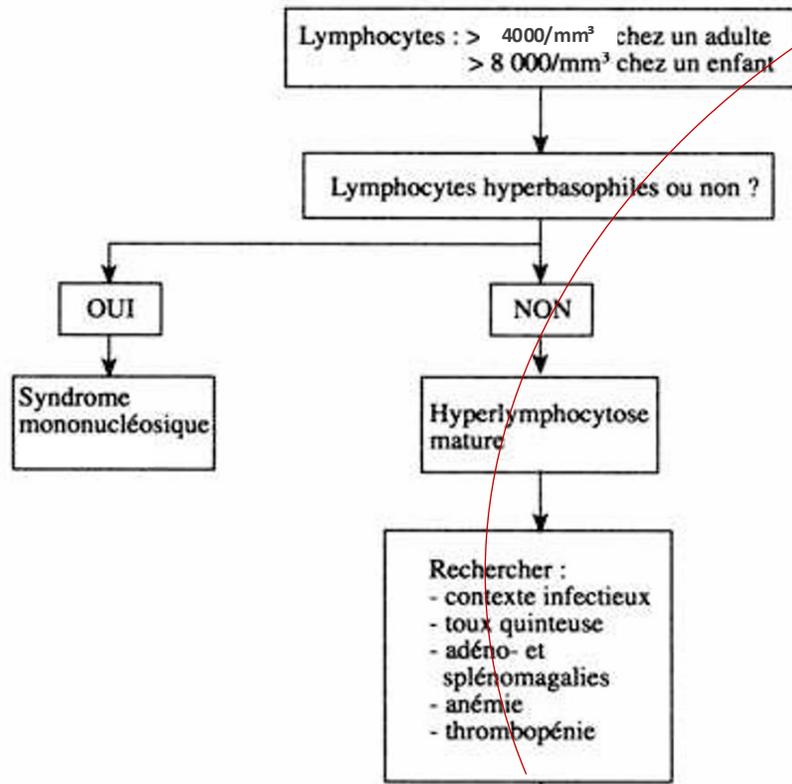
Leucémie à tricholeucocytes :
aspect chevelu, noyau réniforme.
Pancytopénie, monocytopénie

Autres :
Lymphome à cellule du manteau : moins indolent
Lymphome folliculaire...

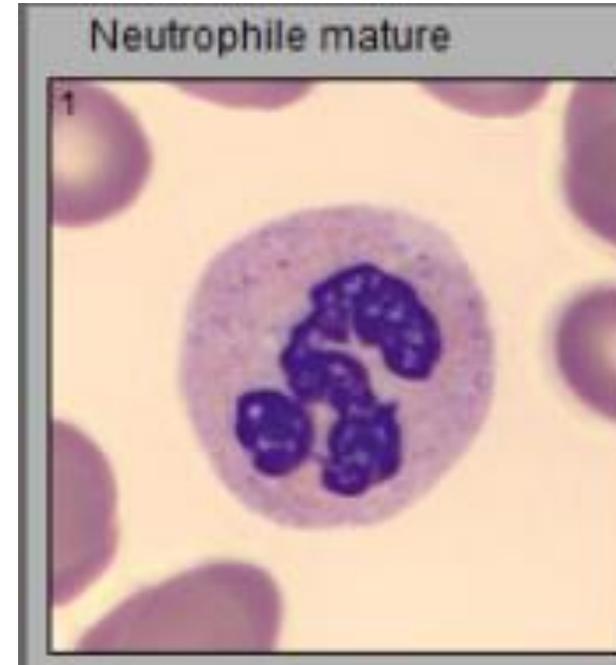


Résumé

Conduite à tenir devant une hyperlymphocytose



P. NEUTROPHILES

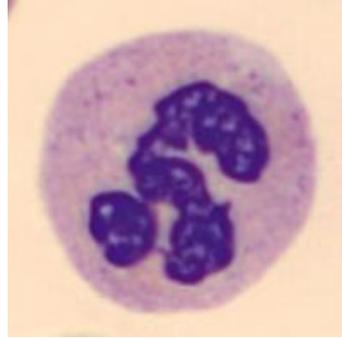


Cytoplasme granuleux
Noyau polylobulé (3-5 lobes)

Neutropénie : partie biologiste



Neutropénie : définition et étiologies



Le nombre de PNN **varie en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie**

Valeurs de référence pour l'adulte : **PNN entre 1,5 et 7 G/L** (notion d'inversion de formule = obsolète)

Durée de vie : 1 j dans le sang, 1-2 j dans les tissus ; pool marginal (adhésion à l'endothélium)

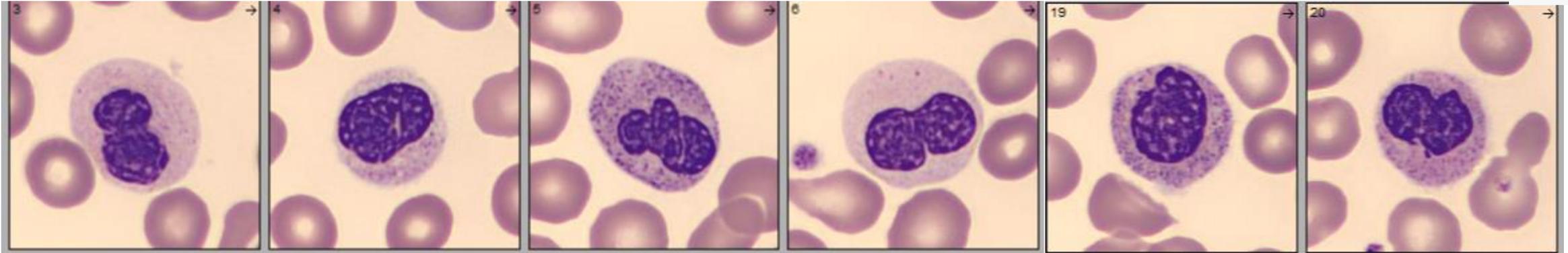
→ **Neutropénie ethnique** (par margination excessive, chez 40 % des personnes originaires d'Afrique subsaharienne/moyen orient), peuvent avoir $< 1,500/\mu\text{L}$ et \downarrow **jusqu'à 0.8 G/L**.

Rôle du PNN : phagocytose & destruction des particules & microorganismes → risque infectieux bactérien et fongique

Orientation diagnostique :

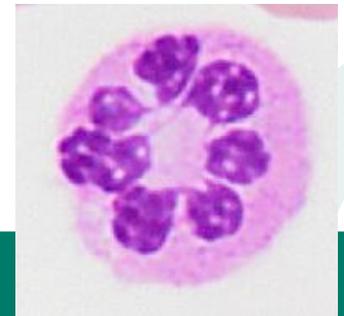
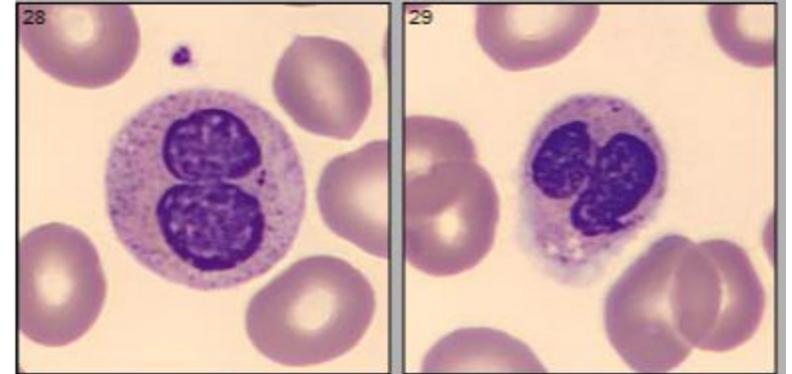
- Isolé ou non ? Autres cytopénies / pancytopenie ?
- Profondeur : risque infectieux majeur si PNN $< 0,5$ G/L : agranulocytose
- Aigue ou chronique
- Médicaments ?
- Infection récente, infections récurrentes ?

Neutropénie : cytologie → dysgranulopoïèse ?



Dysgranulopoïèse (anomalies de segmentation et/ou de granulation) :

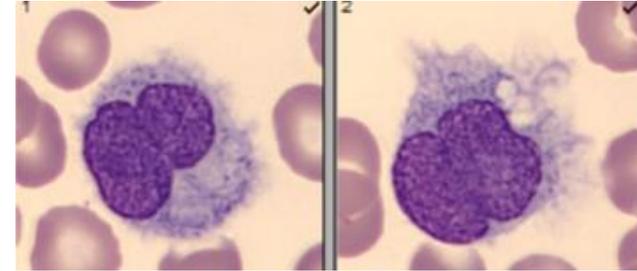
- Syndrome myélodysplasique ?
- Causes toxiques, médicamenteuses, carencielles, infectieuses...



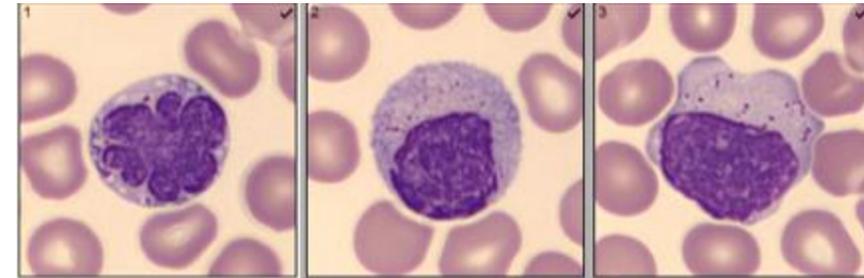
Neutropénie : cytologie pour orientation diagnostique



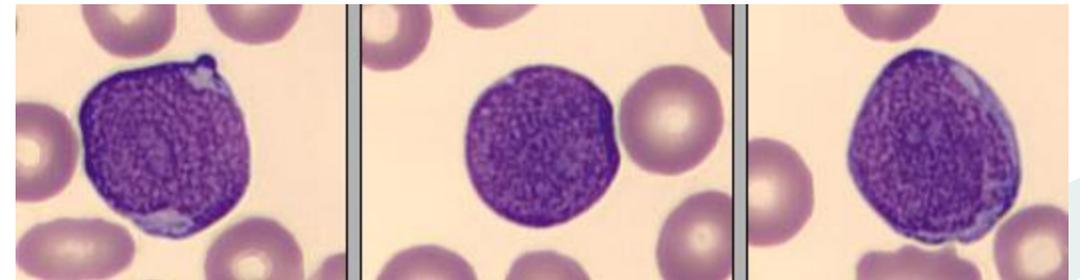
Leucémie à tricholeucocytes (Hairy cells) :
pancytopénie via myélofibrose
→ immunophénotypage



Leucémie à larges lymphocytes à grains :
neutropénie parfois sévère lors des LGL-T
→ immunophénotypage



Recherche de **blastes** : leucémie aigüe ?
SMD avec excès de blastes ?
→ avis hématologue urgent et myélogramme



Neutropénie: étiologies

- **Congénitale**

- Syndrome de Kostmann
- Chediak-Higashi
- Syndrome de Shwachman-Diamond
- Neutropénie cyclique : cycles de 3-4 sem

< 2,000 / μ L

- Neutropénie < 2,000 / μ L
- Agranulocytose < 500 / μ L

- **Acquise**

- Infection

- * Septicémie massive
- * Virale (HIV, HC, CMV, influenza...)

- Médicaments

- Immune

- * Auto-immune (Ac anti-neutrophiles)
- * Lupus
- * Felty = PR + neutropénie + splénomégalie
- * **Neutropénie bénigne chronique de l'enfance (résolue à l'âge de 4 ans)**

- Hypersplénisme

- **Hémopathies malignes**

- **Idiopathique chronique**

- **Pancytopénie** (AA, hémopathies malignes, MF, SMD, anémie mégaloblastique...)

NEUTROPENIE

Médicaments

Central

- ↘ production
- Toxique
- Effet dose-réponse
- Apparition progressive
- Récupération : 2-4 sem

Ex : chimiothérapie

Périphérique

- ↗ destruction
- Immunologique
- Pas d'effet dose-réponse
- Apparition soudaine
- Récupération : 1-2 sem

Ex : phénylbutazone

Management

Arrêter définitivement le médicament

Prévention des infections : isolement / régime

G-CSF

Traiter une éventuelle infection en cours par AB

Corticostéroïdes & Ig IV : efficaces si périphérique

NEUTROPENIE

Médicaments

- Médicaments

- **Novalgine**

- Chimiothérapie	fréquent	C
- Rituximab	retardée	
- Azathioprine, MMF		C
- Metamizol / amidopyrine / noramidopyrine	<u>1/100 !</u>	P
- Phénylbutazone	<u>1/100 !</u>	P
- Phénothiazine		C
- Anti-thyroïdiens (propylthiouracil, carbimazol)	1/100	C
- Anti-convulsivants (phénobarbital, DPH, mysoline, carbamazépine)		C
- Sulfonamides (cotrimoxazole, salazopyrine, chlorpropamide, dapsone)		C/P
- Indométhacine, diclofenac		
- Levamisole	2/100	P
- Ticlopidine	2/100	P
- Deferiprone	5/100	P
- Clozapine	1/100	P
- Antibiotiques β-lactames		P
- Spironolactone		
- Procainamide		

GB

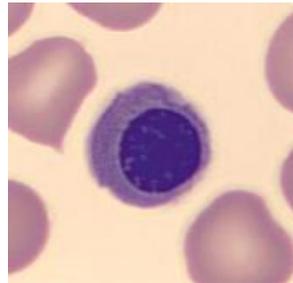
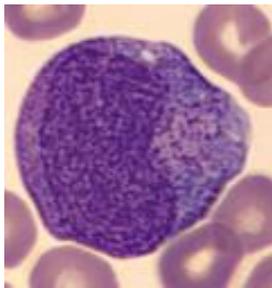
Neutrophilie

> 7,000 / μL

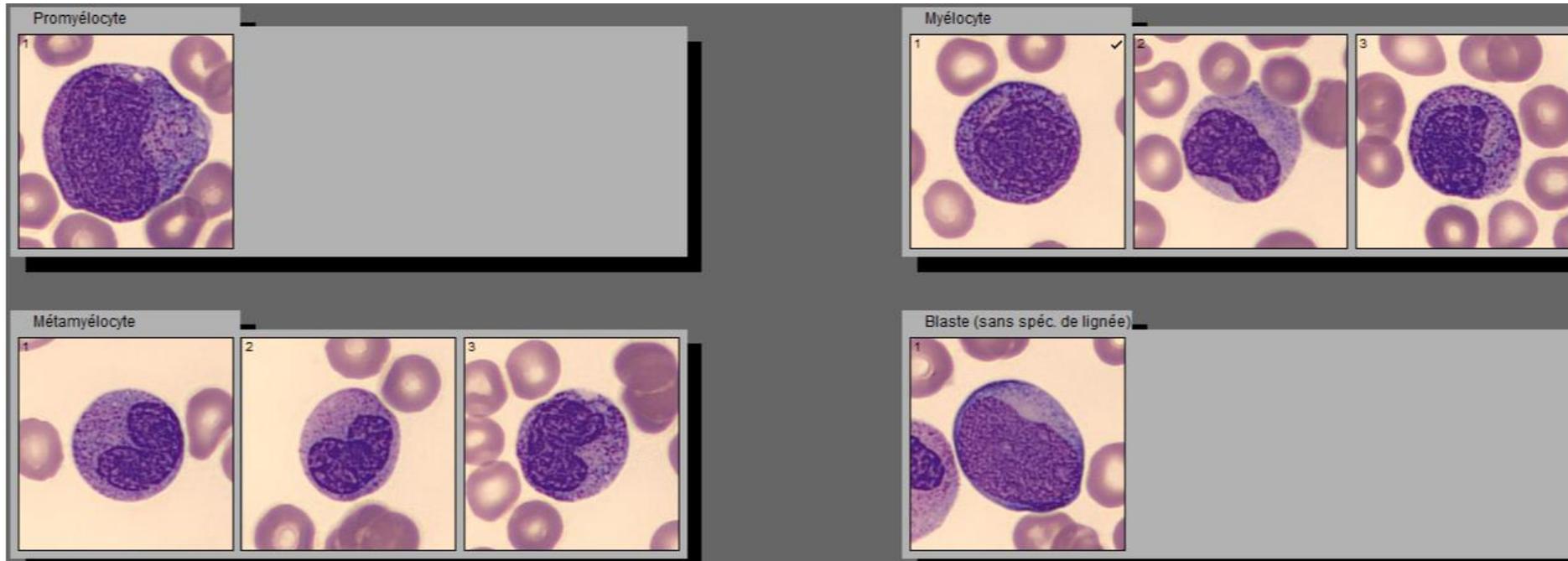
Etiologies

- Infection
- Inflammation (trauma, brûlures, infarctus, vascularite, path. rhumato)
- Médicaments
 - G-CSF, GM-CSF (\nearrow production & libération précoce)
 - Corticostéroïdes (démargination)
 - Adrénaline (démargination)
- Tabac
- Anesthésie, chirurgie, travail
- Exercice
- Froid, insolation, brûlures, convulsions
- Cancer
- Stimulation chronique de la MO (hémorragies / hémolyse / PTI)
- Post-splénectomie
- **Néoplasies myéloprolifératives \rightarrow myélémie souvent présente**
- Idiopathique

Myélémie – érythroblastose - blastose



Myélémie : cytologie et définition



Myélémie : passage dans le sang de cellules immatures de la lignée granulocytaire.
Un nombre > 2% et retrouvé à 2 examens successifs doit être exploré

Myélémie : orientation diagnostique

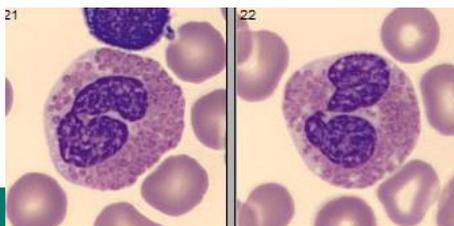
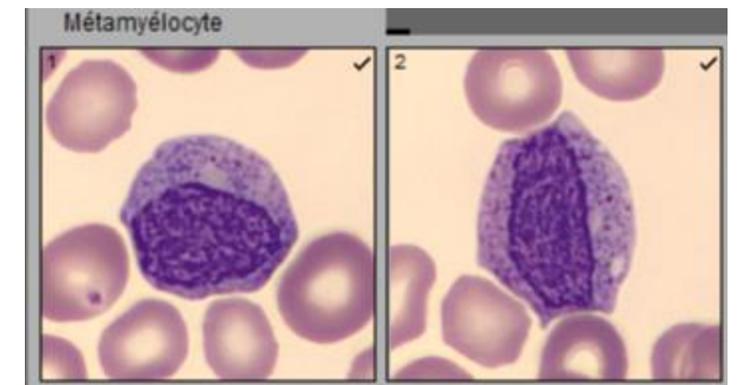
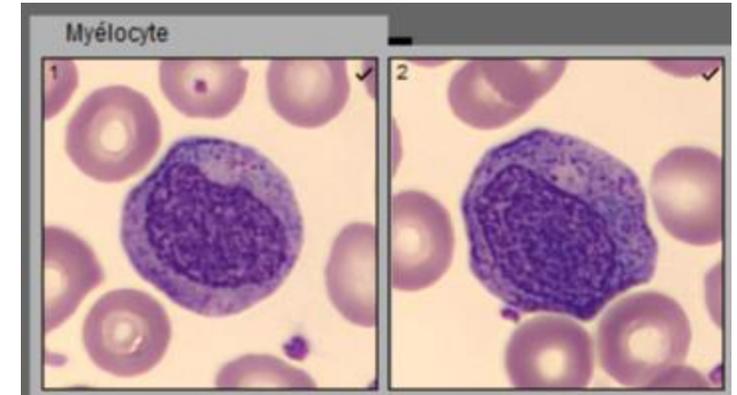


Régénération médullaire :

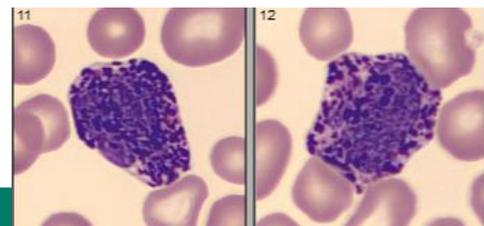
- Régénération d'une agranulocytose ou aplasie médullaire ou hémolyse/hémorragie aigue
- Septicémie, injection de facteurs de croissance G-CSF
- Grandes détresses généralisées ...

Contexte d'hémopathie maligne :

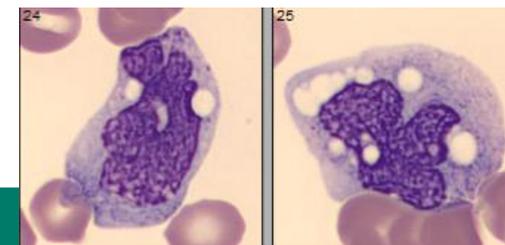
- Néoplasies myéloprolifératives : leucémie myéloïde chronique (LMC)
- Néoplasies myéloprolifératives / dysplasiques : LMMC
- Leucémie aigue : myélémie associée à une blastose



Eosinophilie

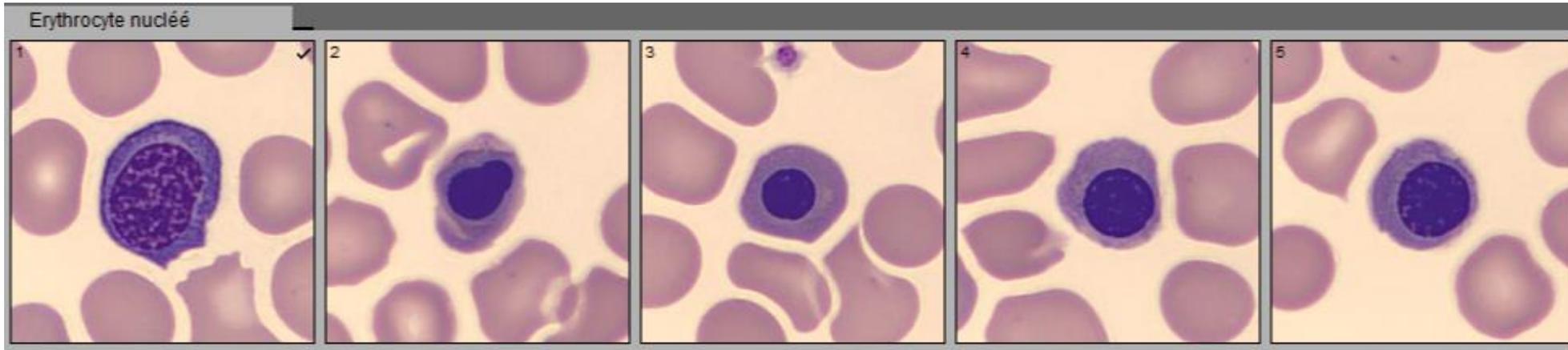


Basocytose



Monocytose

Erythroblastose



Erythroblastémie : présence d'érythroblastes (NRBC) dans le sang.
Sauf dans la période néonatale, la présence d'érythroblastes dans le sang est anormale.

Etiologies :

Régénération : hémoglobinopathies (drépanocytose homozygote, thalassémies majeures), hémorragies massives, infections sévères, soins intensifs...

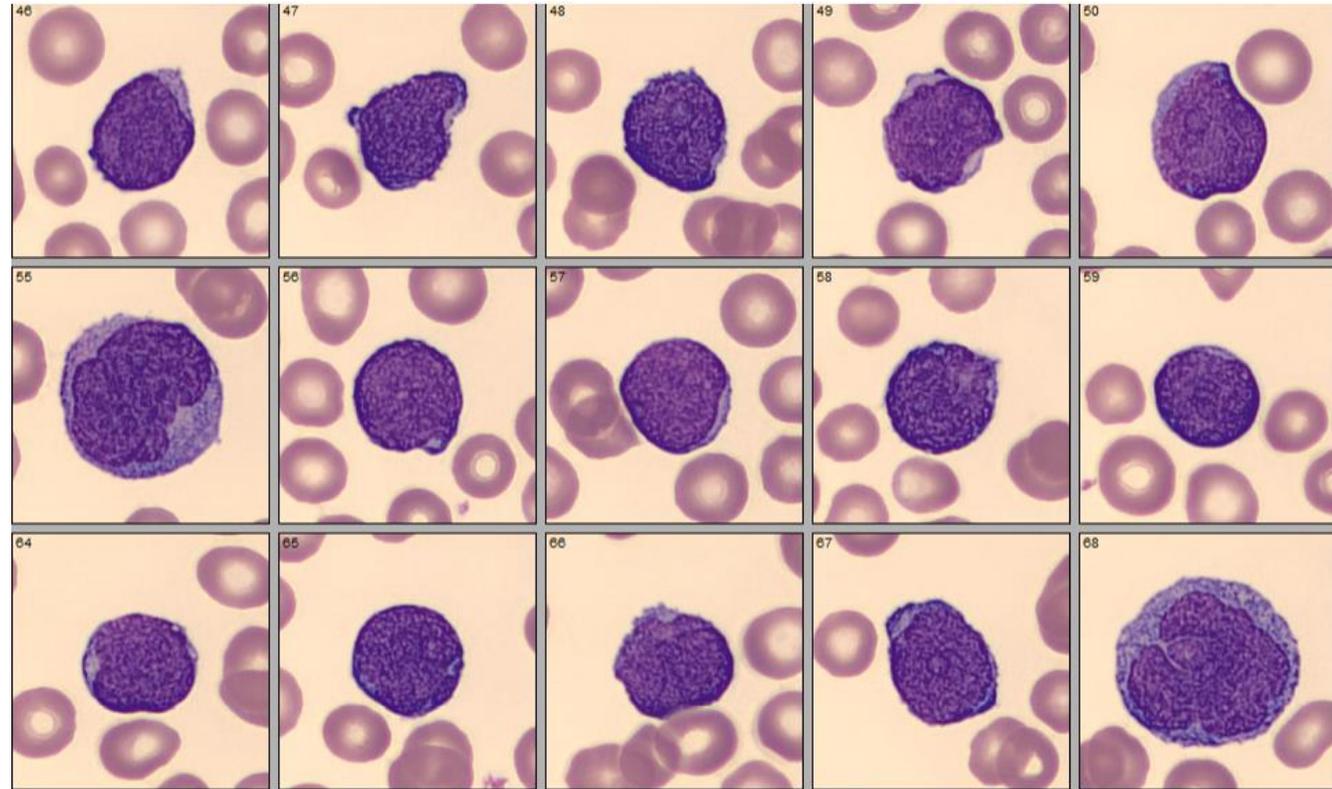
Onco-hémato : néoplasie myéloproliférative dont Myélofibrose (érythroblastose avec myélémie : érythro-myélémie); leucémie aigue, lymphome agressif, métastases médullaires...

Blastose circulante



Contexte clinique :

- Régénération médullaire ? Faible blastose, associée à une myélémie ou érythroblastémie
- Hémopathie maligne chronique (LMC, myélofibrose, SMD...)
- **Hémopathie maligne aigue** : leucémie myéloblastique aigue, leucémie lymphoblastique aigue (B ou T)



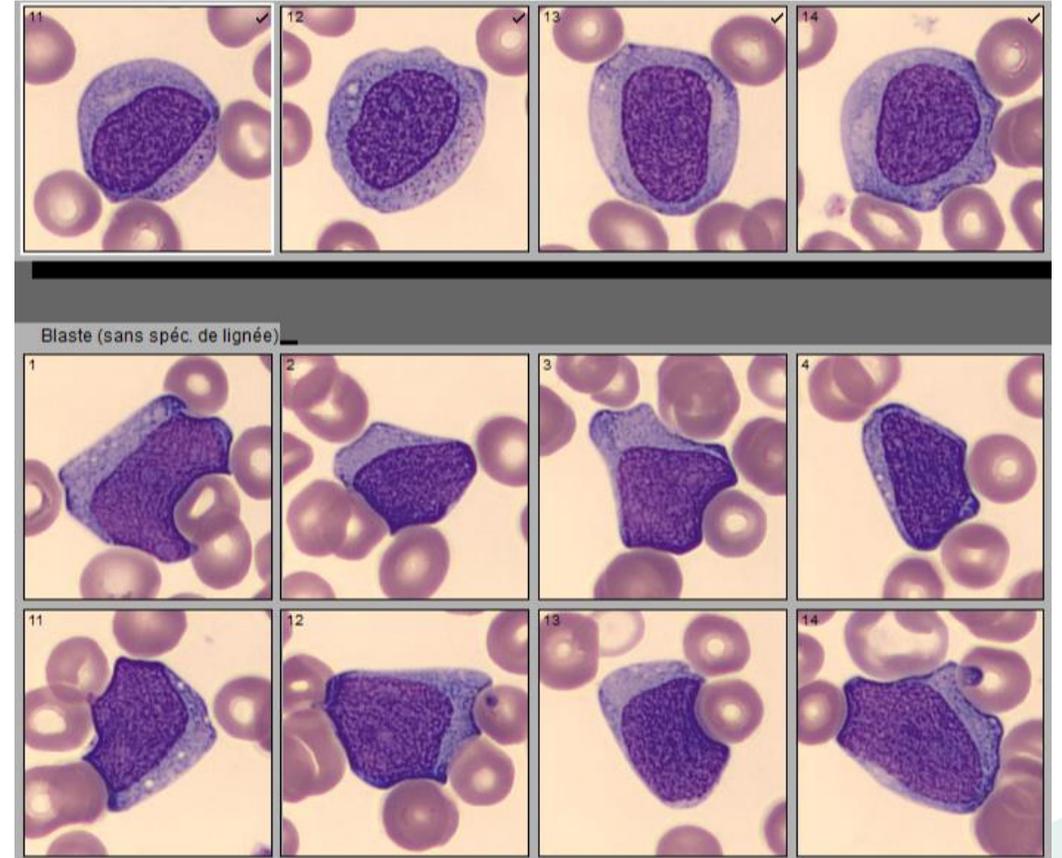
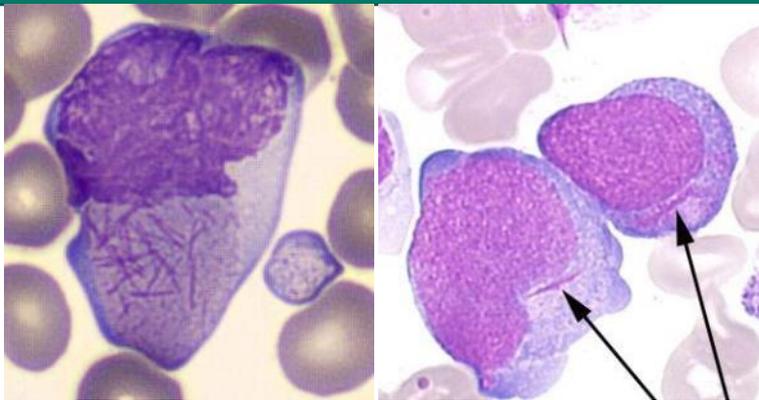


Blastose et suspicion de leucémie aigue

Cytologie : rapport nucléo-cytoplasmique, présence de granulations et/ou de corps d'Auer → orientation vers LMA ou LLA

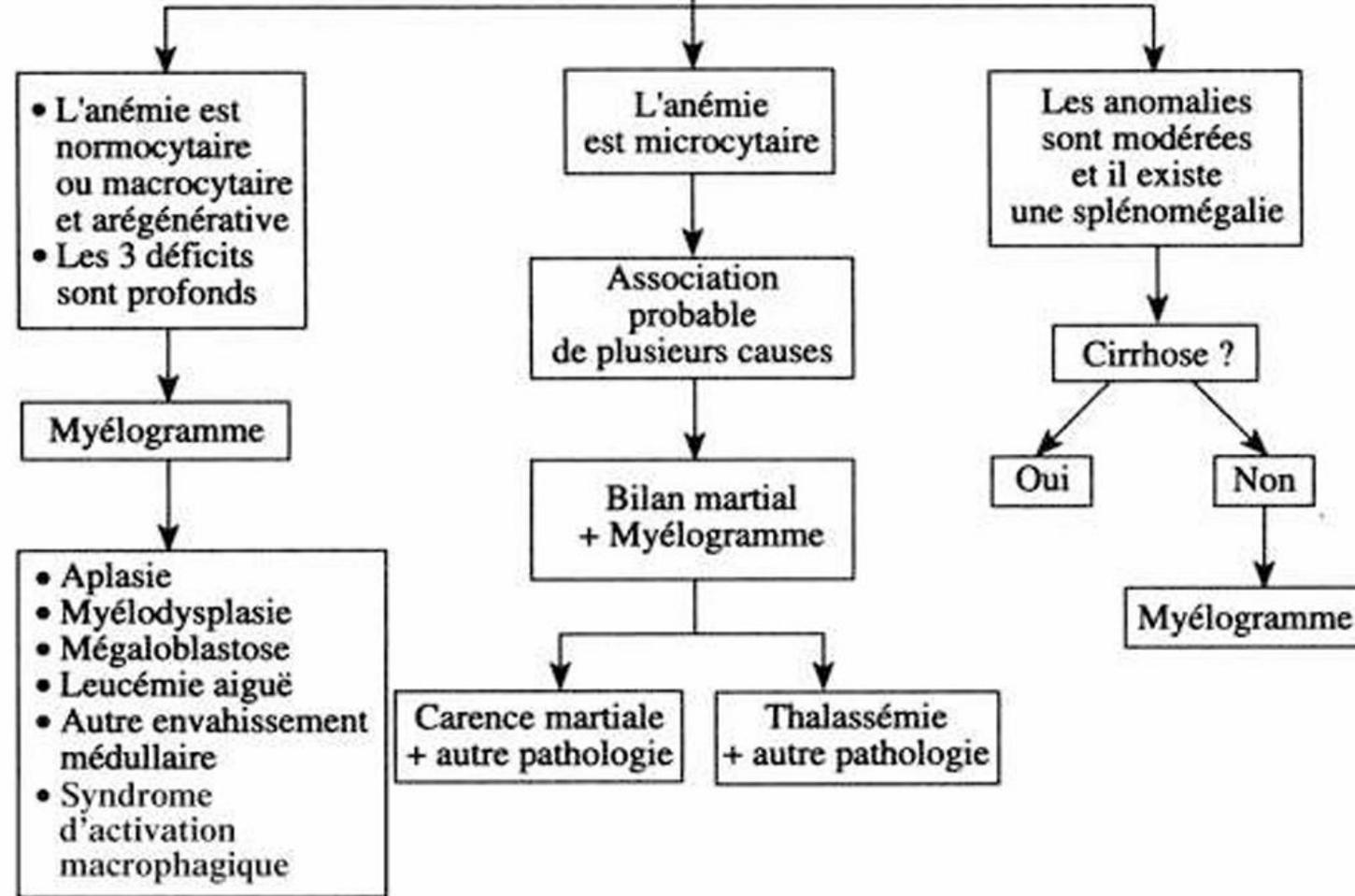
Immunophénotypage : LMA ou LLA B ou T

Urgence vitale : blastes d'allure promyélocytaire avec corps d'Auer et CIVD biologique : LMA-3



Conduite à tenir devant une pancytopénie

Polynucléaires neutrophiles $\leq 1\,700/\text{mm}^3$
+ Plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$
+ Hémoglobine $< 12\text{ g/dl}$ (femmes) ou 13 g/dl (hommes)





Citadelle Hopital

Merci pour votre attention !

GB

Lymphopénie

< 1,200 / μ L

Etiologies

- Cancer (Hodgkin, certains LNH, certaines tumeurs solides)
- SMD
- Maladies du collagène (rhumato, lupus, GVHD...)
- Infection aiguë, TB
- HIV (surtout si lymphopénie + neutropénie ou thrombopénie)
- Chimiothérapie, radiothérapie
- Chirurgie
- Brûlures
- Insuffisance hépatique / cardiaque / rénale, pancréatite
- Anorexie nerveuse
- Maladie de Cushing, corticostéroïdes
- Sarcoidose
- Immunodéficiences congénitales (SCID, agammaglobulinémie, ...)

LYMPHOPENIE

Lymphopénie chronique sévère

Conséquences

- **Infections**
 - Candida
 - Pneumocystis jiroveci
 - CMV, VZV
 - Mycoplasme
 - Cryptosporidium
 - Toxoplasmose
- **Cancer**
 - Kaposi
 - LNH
 - Carcinome gastrique
 - Carcinome cutané