

FEUX ROUGES EN HEMATOLOGIE

DR PLANTIER ISABELLE
HEMATOLOGIE CLINIQUE
CH ROUBAIX. JANVIER 2017



A PARTIR D'UNE NFS : PIÈGES À ÉVITER

- **Thrombopénie** : que faire avec les anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires
- **Thrombocytose** : syndrome myéloprolifératif à ne pas méconnaître
- **Leucopénie** : ne pas oublier fausses neutropénies et neutropénies ethniques
- **Hyperleucocytose** : Lymphocytes ? Polynucléaires neutrophiles? myélémie ? Ca change tout
- **Polyglobulie** : il n'y a pas que le tabac et l'insuffisance respiratoire.. et il ne faut pas oublier de s'hydrater.. (avec de l'eau)
- **Anémie** : le VGM avant tout. Souvent multifactorielle chez les personnes âgées.
- **MGUS , Myélome**

ANEMIE. DIAGNOSTIC POSITIF . ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

- Hb < 12 g/dl (femme)
- Hb < 13 g/dl (homme)
- Hb < 10,5 g/dl (femme enceinte)

VGM < 80 μ 3: A. MICROCYTAIRE OU HYPOCHROME

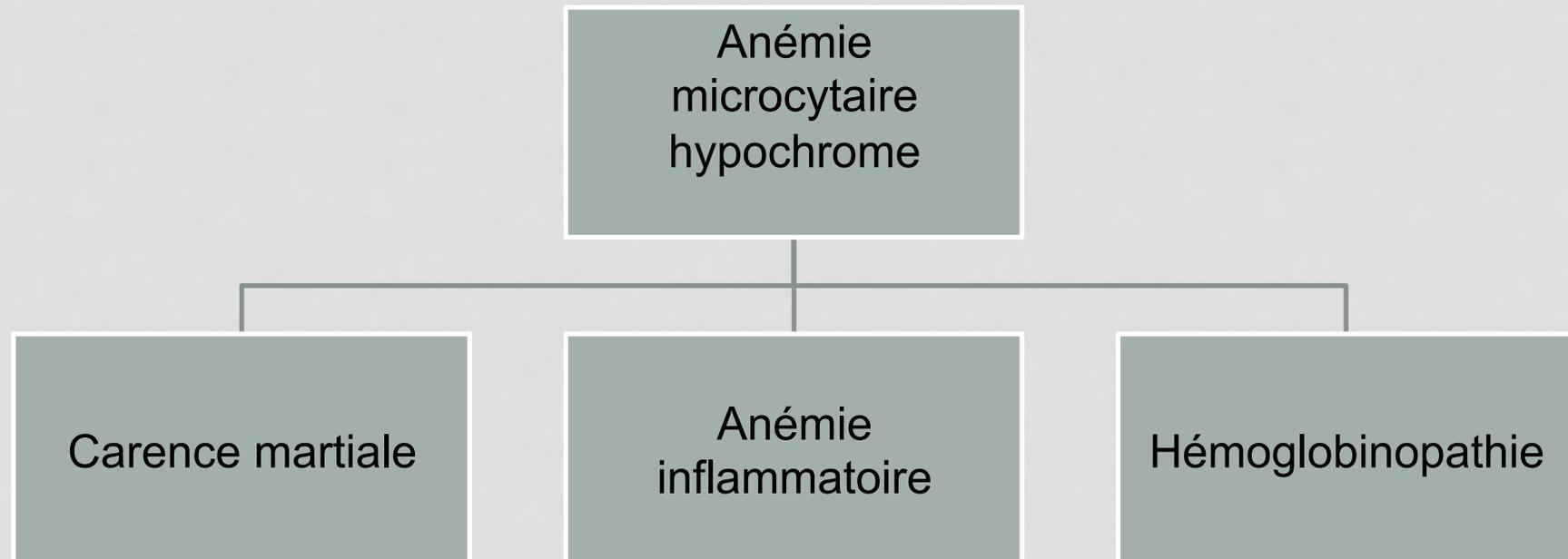
VGM > 80 μ 3:

réticulocytes >150 000: ANEMIE REGENERATIVE

réticulocytes <120 000 et VGM>95: A. MACROCYTAIRE AREGENERATIVE

réticulocytes <120 000 et VGM<95: A. NORMOCYTAIRE AREGENERATIVE

ANEMIE MICROCYTAIRE



ANÉMIE MICROCYTAIRE

- Carence martiale :
 - Fer sérique, CS, CTF, ferritine
- Syndrome inflammatoire :
 - VS, fibrinogène, CRP
- Hémoglobinopathie :
 - Polycythémie
 - Électrophorèse de l'hémoglobine

ANEMIE NORMOCYTAIRE AREGENERATIVE

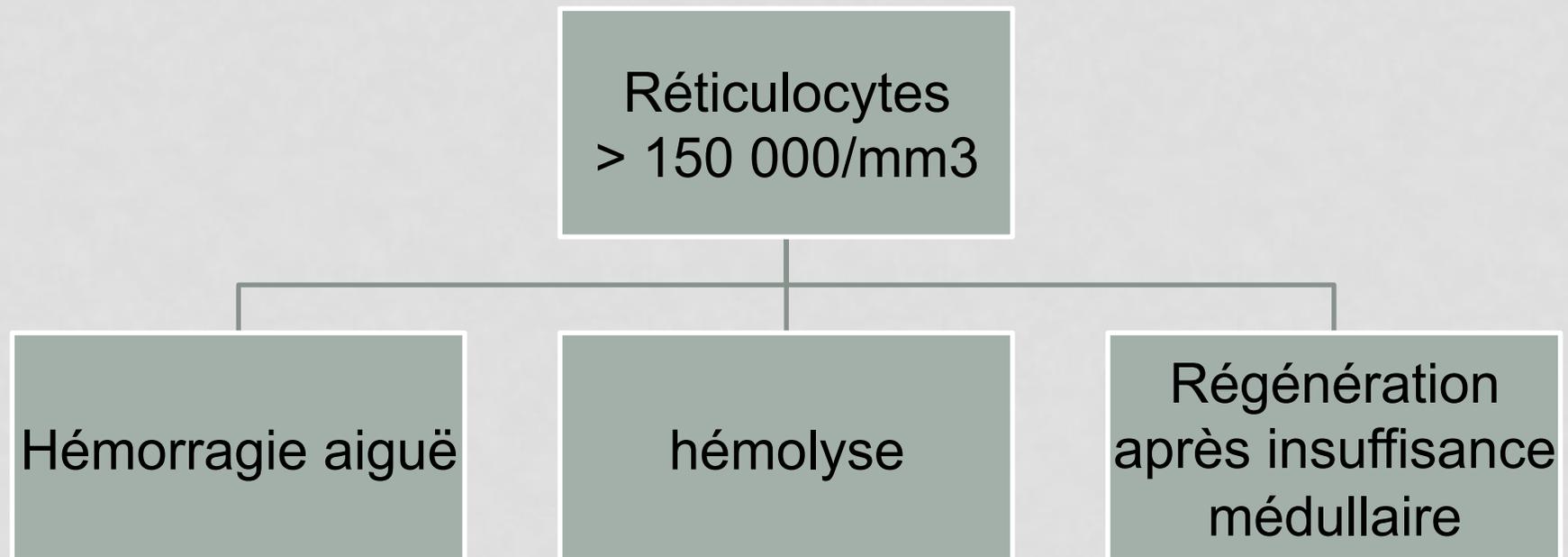
VGM: normal
Réticulocytes
< 100 000/mm³

+/- Neutropénie
+/-Thrombopénie
=
Cause centrale

Hémodilution
Grossesse
Splénomégalie
hyperviscosité

I. rénale
A. Endocriniennes
A. inflammatoires

ANEMIE REGENERATIVE



ANÉMIES RÉGÉNÉRATIVES

- Peuvent être de vraies urgences vitales
- Orientation par clinique
ictère, splénomégalie, extériorisation d'un saignement
- Selon état du patient,
hospitalisation ou bilan à débiter en ville

CAS CLINIQUE (1)

Mme A. , 47 ans, pas ATCD

Asthénie depuis qq mois, puis NFS retrouvant anémie

Clinique:

Bon EG

OHP =0

Biologie:

7,3 g d'Hb/dl, VGM: 112 μ^3

Réticulocytes: 380 000/mm³

7300 GB, formule normale et 336 000 plaq

ANEMIE MACROCYTAIRE REGENERATIVE

BILAN HÉMOLYSE

- NFS
- réticulocytes
- Bilirubine libre
- Haptoglobine ++
- LDH
- Hémoglobine plasmatique
- Test de Coombs

CAS CLINIQUE (2)

Anémie macrocytaire régénérative
(Réticulocytes à 380 000 /mm³)

Haptoglobine effondrée

Hb plasmatique, bilirubine normale

LDH : 773 U/l

Test de Coombs: +++ IgG

Hémolyse auto-immune:

Pas de médullogramme

Echographie abdominale

BILAN ÉTIOLOGIQUE

- Hémolyses auto-immunes
- Hémolyses mécaniques (valve cardiaque)
- Hémolyses infectieuses (paludisme, bactérienne, mycoplasme, clostridium)
- Hémolyses toxiques ou médicamenteuses
- Hémolyses corpusculaires (anomalies constitutionnelles du GR: membrane, enzymes, hémoglobine)

TRAITEMENT HÉMOLYSE

- Traitement de la cause
- Auto-immune:
 - corticothérapie à forte dose pendant 4 semaines puis décroissance très progressive
 - Splénectomie si récurrence
 - Immunosuppresseurs
 - Recherche pathologie dysimmunitaire associée ou hémopathie lymphoïde

ANÉMIE MACROCYTAIRE ARÉGÉNÉRATIVE

- Installation très progressive : pas urgence vitale sauf cas très particulier
- Dosage vitaminiques (folates et vit B12)
- Eliminer pathologie dysthyroïdienne et alcoolisme patent avec ou sans cirrhose (éventuellement demander bilan gastro)

ORDONNANCE DE DÉBROUILLAGE

- NFS
- Réticulocytes
- Vitamine B12
- Folates sanguins et intra-érythrocytaires
- TSH,
- TP, Albumine, Fibrinogène

CAS CLINIQUE (1)

Mr E, 71 ans

ATCD:

pontage aortofémoral

cardiopathie ischémique

IRénale chronique modérée

Tt: digoxine, risordan, kardégic, spéciafoldine,
tardyféron

HDM:

1^{er} épisode d'anémie en 2004 avec transfusion
(après pose de PTH)

ferritine normale 1 an plus tard

fibroscopie digestive: varices oesophagiennes

apparition d'une pancytopenie en 2006

CAS CLINIQUE (2)

Clinique:

EG non modifié récemment

OHP: Foie + 8 cm, rate: +4 cm, gynécomastie et angiomes stellaires

Biologie:

3400 GB dont 1800 PNN

10,6 g d'Hb, VGM: 99 μ^3

54 000 réticulocytes

86 000 plaquettes

TP: 67 %

créatinine: 17 mg/l

Fer sérique: 92 $\mu\text{g}/\text{dl}$, ferritine: 38, CS: 20%, CTF: 459

folates et vit B12 normaux

Coombs négatif et haptoglobine: 0,9 g/l

CAS CLINIQUE (3)

Dg: anémie macrocytaire non carencielle non hémolytique avec thrombopénie et neutropénie

Cirrhose et hypersplénisme expliquant les cytopénies

Ferritine plus basse que l'année précédente, possibilité d'un saignement distillant

ANÉMIE ARÉGÉNÉRATIVE

- Si carence:
 - Enquête étiologique digestive
 - Traitement vitaminique
 - Pas de CS hémato
- Si cirrhose et/ou insuffisance thyroïdienne
 - Avis spécialisé sans CS hémato préalable

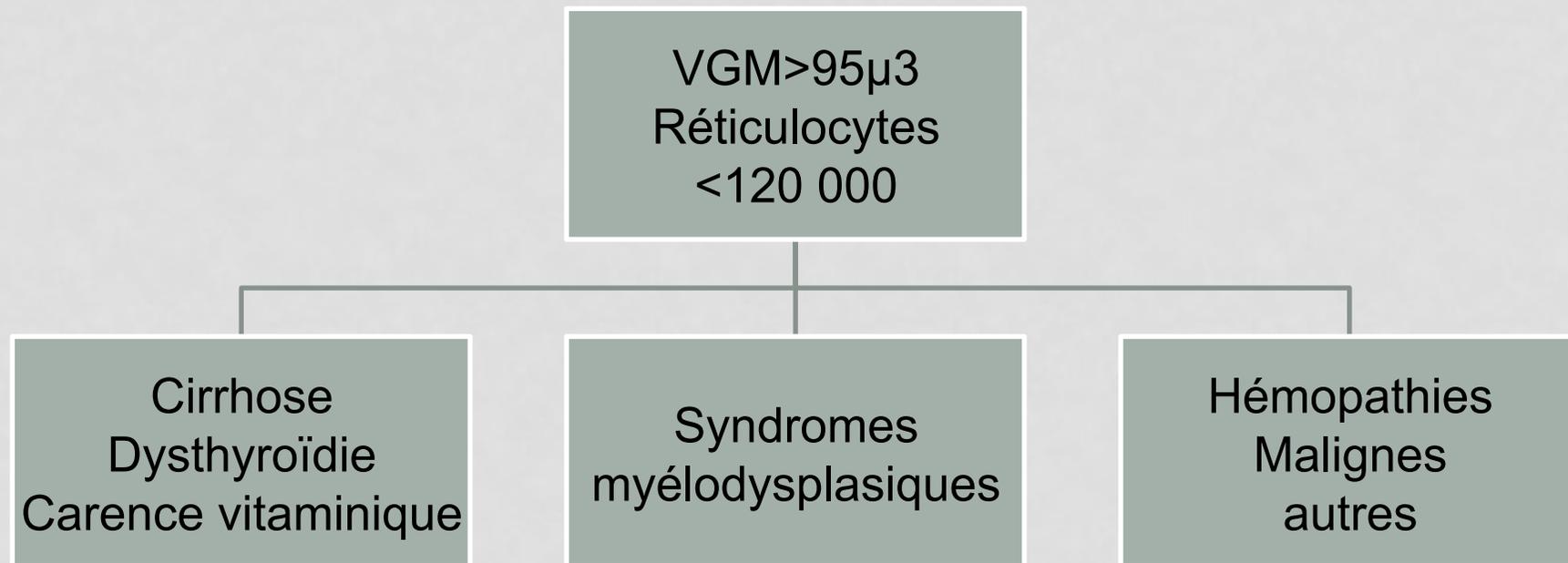
ANÉMIES MACROCYTAIRES A- RÉGÉNÉRATIVES

Si pas de carence, d'intoxication éthylique ou d'insuffisance thyroïdienne, avis hématologique et myélogramme (pratiquement constant)

Urgence de la Cs dépend de la clinique, de la profondeur de l'anémie, de l'association à d'autres cytopénies.

Le médullogramme oriente vers un syndrome myélodysplasique ou une autre hémopathie maligne plus aiguë.

ANÉMIE MACROCYTAIRE ARÉGÉNÉRATIVE



CAS CLINIQUE (1)

Mr M., 61 ans, ATCD: HTA

Notion d'anémie très ancienne: demande de Cs

Clinique:

Très bon EG. Aucune plainte fonctionnelle

OHP=0

Biologie:

6700 GB avec formule normale

228 00 plaquettes

10,6 g d'Hb, VGM: 105 μ 3

31 000 réticulocytes

CAS CLINIQUE (2)

ANEMIE MACROCYTAIRE AREGENERATIVE

Vit B12 et folates normaux

Pas de stigmata biologique d'hémolyse

ferritine élevée, érythropoïétine subnormale

Médullogramme:

moelle riche avec mégacaryocytes normaux

pas d'excès de blaste

franche dysérythropoïèse et hyperplasie lignée rouge

perls: 45 % sidéroblastes en couronne

Dg: ANEMIE REFRACTAIRE SIDEROBLASTIQUE

CAS CLINIQUE (3)

Traitement:

Aucune urgence car anémie très bien tolérée

Pas de transfusion

EPO:

A débiter avant besoin transfusionnel

Une injection hebdomadaire

Surveillance NFS tous les 15 jours

Arrêt si Hb > 12,5 g/dl (risque de thrombose)

Puis reprise avec espacement des doses.

Très bon pronostic pour réponse à EPO car pas de besoin en CE et EPO basse

CAS CLINIQUE (1)

- Homme 57 ans
- Asthénie. Grand sportif et plus de difficultés
- Bon état général.
- Examen normal
- NFS:
 - Hb à 12 gr avec VGM à 105
 - 5200 GB formule normale
 - 115 000 plaquettes/mm³

CAS CLINIQUE (2)

- Myélogramme:
 - Richesse normale, mégacaryocytes normaux
 - 11% blastes et dysmyélopoïèse
- Caryotype: normal dans 20 cellules
- Biologie moléculaire : pas de réarrangement péjoratif,
- Prise en charge :
 - Recherche donneur compatible
 - Confirmation blastose excessive au médullo
 - Si donneur et blastose > 10%; allogreffe d'emblée,

SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE

- Fréquence en nette augmentation
 - Vieillesse population
 - Bilan plus fréquent
 - Pathologie plus fréquente
- Peu de signes cliniques (en dehors Sd anémique)
- Diagnostic sur médullogramme.
- Facteurs pronostiques (cytopénies, caryotype, anomalies géniques en biologie moléculaire).

SMD FAIBLE RISQUE (TRAITEMENT 1)

- Abstention et surveillance
- Support transfusionnel et/ou Epo
- Risque de surdosage en fer: nécessité de traitements chélateurs du fer (décision en fonction de âge et pronostic du SMD)
- Traitements chélateurs du fer:
 - Desféral°: perfusion SC 12 H/jour, 5 jours/7
 - Ferriprox°: voie orale mais problème de tolérance digestive
 - Exjade°: voie orale.
Attention à insuffisance rénale

SMD (TRAITEMENT 2)

- Protocole transfusionnel: logistique très lourde
- RAI valable 48 H maxi, y compris jour du bilan
- Pb disponibilité de place en HDJ
- Organisation de dernière mn selon bilan
- 25 % séjours pour transfusion en HDJ= SMD
- Contrainte pour patient
- Coût moyen: 800 euros/mois

SMD (TRAITEMENT 3)

Erythropoïétines recombinantes:

Aranesp^o/ Eprex^o / Néorecormon^o

- Pas AMM dans cette indication
mais recommandées +++ par sociétés savantes.
- Utilisable après dosage Epo endogène
(si < 500 µg/ml) et réponse prévisible
évaluée selon score.
- 20 à 30% réponse avec 1 injection / sem mais 75 %
si Epo basse et moins de 2 CE /mois.
- Efficacité augmentée si association avec G-CSF.
- Retentissement sur qualité de vie peu évalué mais
fonction taux d'Hb
- Coût moyen: 1200 euros / mois + IDE

SMD RISQUE ÉLEVÉ (TRAITEMENT5)

- SMD type AREB
- Score pronostic IPPS-R (% blastes, cytopénies, caryotype, âge)
- VIDAZA : injections SC 7 jours ouvrables consécutifs par mois.
- 4 à 6 cures pour dire si efficace ou non. Poursuivi tant que efficace.
- Support transfusionnel
- Risques infectieux:
 - Vaccination antipneumococcique: prevenar 13 et pneumo 23
 - Prévention : valaciclovir et fungizone ou triflucan
 - ATB dès que Sd fébrile

CAS CLINIQUE(1)

- Femme de 25 ans sans ATCD, en bon état général
- Apparition hématomes spontanés; se présente aux urgences
- Examen clinique normal en dehors hématomes
- NFS :
 - 6100 GB, 44% PNN; 43 % lympho; 3% lympho MNI;
 - 13,8 gr Hb
 - 12 000 plaquettes/mm³
- Hémostase normale
- Bilan rénal et hépatique normal

CAS CLINIQUE (2)

- 1^{ère} hypothèse : PTI, révélé par épisode viral
- Pas de myélogramme car NFS normale et vue par cytologiste entraîné
- Pas de transfusion ni d'Immunoglobulines polyvalentes car pas de manifestation hémorragique muqueuse sévère

- Corticothérapie à 1 mg/kg avec mesures hygiénodiététiques 3 semaines dose pleine puis arrêt sur 10 jours

CAS CLINIQUE (3)

- Évolution : 50 000 plaq à 48H de Tt puis normalisation plaquettes
- Revenue en urgence 2 mois plus tard avec épistaxis, bulles intrabuccales
- NFS : 1000 plaquettes; reste sans anomalie
- Reçoit 1 CPA et des immunoglobulines début d'un Tt par anti-CD20



Age*		Gastrointestinal bleeding*	
Age over 65 years	2	GI hemorrhage without anemia	4
Age over 75 years	5	GI with acute anemia (> 2g Hb decrease in 24 h) and/or shock	15
Cutaneous bleeding*		Urinary bleeding*	
Localized petechial purpura (legs)	1	Macroscopic hematuria without anemia	4
Localized ecchymotic purpura	2	Macroscopic hematuria with acute anemia	10
Two locations petechial purpura	2	Genitourinary tract bleeding*	
Generalized petechial purpura	3	Major meno/metrorrhagia without anemia	4
Generalized ecchymotic purpura	4	Major meno/metrorrhagia with acute anemia	10
Mucosal bleeding*		Central nervous system bleeding*	
Unilateral epistaxis	2	CNS and/or life-threatening hemorrhage	15
Bilateral epistaxis	3		
Hemorrhagic oral bullae, spontaneous	5		
Gingival bleeding or both			

* For these items, only the biggest values are taken into account

THROMBOPENIE

- Déf : plaquettes $< 150\ 000/\text{mm}^3$
- 1^{ère} question : manifestations hémorragiques associées?
 - Purpura, hématomes, gingivorragies, épistaxis, bulles intrabuccales, hémorragie viscérale
 - Permet évaluer le degré d'urgence
 - Facteurs de risque hémorragiques associés: anticoagulants, antiagrégants plaquettaires

BILAN DEVANT THROMBOPENIE

- Vérifier avant CS hémato:
 - Sérologies virales: hépatite A, B, C; CMV; HIV; EBV
 - Folates sanguins, vit B12 et ferritine
 - Echo abdominale à la recherche splénomégalie
- Urgence de la cs hémato
 - Selon manifestations hémorragiques
 - Taux de plaquettes

THROMBOPENIE

- 2^{ème} question :
- thrombopénie isolée ou associée à d'autres cytopénies
- État général du patient
- Signes cliniques particuliers
- pièges :
 - fausse thrombopénie sur EDTA : dosage sur citrate
 - purpura vasculaire.

THROMBOPENIE ISOLEE

- Penser au PTI : 1,6/100 000 hab/an
- Seuil pour explorer : 100 000/mm³
- Adulte plus souvent jeune mais 2^{ème} pic après 60 ans
- Dg d'élimination :
 - pas d'anomalie clinique
 - Pas de prise médicamenteuse récente
 - Pas d'anomalies paracliniques
- Isolé ou secondaire (collagénose, LLC...)

THROMBOPENIE ISOLEE

- Médullogramme si:
 - Âge > 60 ans,
 - Anomalies des autres lignées
 - Sd tumoral
 - Pas de réponse à Tt 1^{ère} ligne ou avant Tt 2^{ème} ligne
 - Résultats :
 - Moelle richesse normale
 - Mégacaryocytes normaux ou augmentés
 - Pas d'anomalie morphologique

PTI

- Terminologie :
 - PTI au Dg (0 à 3 mois)
 - PTI persistant (3 mois à 1 an)
 - PTI chronique (>1 an)

- Réfractaire: échec splénectomie
- sévère : manifestations hémorragiques
- réponse: plaquettes > 30 000/mm³

PTI

- Tt de l'urgence:
 - Immunoglobulines polyvalentes (600 mg/kg à 1g/kg pendant 24 à 48 h) si plaquettes < 10 000/mm³ et manifestations hémorragiques cutanées
 - Transfusion si risque vital immédiat (manifestations hémorragiques muqueuses)

PTI

- Tt de fond (si plaquettes $< 30\ 000/\text{mm}^3$)
 - Corticothérapie à 1 mg/kg/j pendant 3 semaines puis décroissance sur 10 jours jusqu'à l'arrêt.
 - Efficace 2/3 ds patients
 - Mesures hygiénodiététiques
 - Surveillance biologique
 - Éducation du patient +++

PTI

Récidive et plaq < 30 000/mm³ avant 1 an

- Mabthera :1 perfusion /sem 4 sem.
 - 40 % de réponse à 1 an mais 25% à 4 ans.
 - Risque réactivation hépatite B
- Danatrol 2/j. effet virilisant et bilan prostatique. 40% réponse
- Disulone : 100 mg/j. 40% efficacité mais allergie et hémolyse si déficit en G6PD
- Plaquenil si connectivite associée

PTI

Récidive et plaq < 30 000 au-delà de 1 an

-Splénectomie : meilleur Tt du PTI

70 à 90 % réponses

15 à 20 % de rechutes dans les 2 ans

Risque infectieux : vaccination et ATB

Vaccin: pneumo, hémophilus, méningo

Tjs avoir clamoxyl sur soi et Oracilline pdt 2 ans

-Agoniste du récepteur à la thrombopoïétine

-Immunosuppresseurs

VACCINATION AVANT SPLENECTOMIE

- Pneumocoque :
 - prévenir 1 fois puis pneumo 23 au moins 2 mois plus tard même si la splénectomie a eu lieu entre temps.
 - Pas de revaccination
- Méningocoque : 1 dose de vaccin tétravalent conjugué
- Hémophilus : 1 dose
- Vaccin antigrippe tous les ans

PTI

- Agoniste récepteur thrombopoïétine: 2 médicaments
 - Eltrombopag per os tous les jours
 - Romiplostim en SC 1 fois/semaine
- Utilisés si CI splénectomie
- Effet on/off et 15 jours pour obtenir une réponse
- Tt adapté au taux de plaquettes
- Risque de thrombose (5%) surtout si FR personnels
- Risque de myélofibrose

THROMBOPENIE POST-CHIMIO

Support transfusionnel en HDJ :

Si plaquettes < 15 000/mm³ en général

Si plaquettes < 20 000 ou 25 000 si FR
hémorragiques (anticoagulants,
antiagrégants)

En urgence si manifestations hémorragiques
(bulles intrabuccales; épistaxis; hémorragies
digestives...)

Seulement si Sd hémorragique en cas de
prise en charge non curatrice ou patients
réfractaires

THROMBOPENIE ET ANTICOAGULANTS

- AVK ou héparine possibles jusque 25 000 plaq/mm³
- Antiagrégants jusque 20 000 voire moins
- Cela dépend :
- Comorbidités
- Risque hémorragique et thrombotique
- Médicaments associés (plavix et kardégic ou AVK et kardégic)

CAS CLINIQUE (1)

- Homme de 37 ans
- ATCD :asthme; tabac sevré depuis 10 ans
- Thrombophlébite cérébrale récente avec 650 000 plaquettes/mm³
- Jak2 +
- Père suivi pour TE
- Adressé en hématologie

CAS CLINIQUE (2)

- Bon état général
- Pas de tuméfaction OHP
- Œdème papillaire résiduel
- Tt : coumadine et diamox
- 12100 GB; formule normale
- 15,6 g Hb
- 646 000 plaq
- CRP –
- Ferritine: 256 ng/ml
- Bcr-abl –
- Culture progéniteurs +

CAS CLINIQUE (3)

- Tt initial : Hydréa et allopurinol + coumadine
 - Relais Xagrid car sujet jeune
 - Hémoptysies et découverte vascularite
 - Arrêt AVK et xagrid car risque hémorragique et reprise hydréa
 - Corticothérapie pour vascularite
- Enfinement:
pégasys et aspirine avec plaq < 300 000/mm³

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

Traitement des Sujets jeunes

- Aspirine
- Pas de Tt myélofreinateur si $\text{plaq} < 1\ 000\ 000/\text{mm}^3$ et pas de complications
- Tt myélofreinateur et AVK si thrombose
- Discussion pour myélofreination :
 - hydréa / xagrid / Interféron pégylé
- Discussion pour anticoagulation:
 - préviscan / coumadine

CAS CLINIQUE (1)

- Patiente de 90 ans,
- ATCD: HTA et AVC en 2011
 - Mise sous kardégic
 - NFS: 12800 GB dt 70% PNN; 13,7 gr Hb et 684 000 plaquettes
- Revue aux urgences en 2012
 - 12500 GB; 13,1 Hb et 838 000 plaquettes. CRP-
- Fracture col du fémur en janvier 2014.
 - NFS inchangée.
 - 919 000 plaquettes en post-opératoire
- Adressée en CS hémato en février

CAS CLINIQUE (2)

- Bilan biologique complémentaire :
 - Recherche d'une carence martiale :
 - Fer sérique; ferritine; coefficient de saturation; capacité de fixation
 - Recherche d'un sd inflammatoire:
 - CRP;
 - Fibrinogène
 - Electrophorèse des proteines
 - Recherche d'un syndrome myéloprolifératif
 - Jak2 et Cal Réticuline
- Bilan radiologique:
 - Echographie abdominale (recherche splénomégalie)

CAS CLINIQUE (3)

Thrombocytose sans carence martiale ni Sd inflammatoire =Thrombocytémie essentielle

- Responsable de l'AVC de 2011
- Aspirine au long cours
- Tt myélofreinateur par hydréa avec hydratation orale et allopurinol le 1^{er} mois
- Traitement poursuivi à vie

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

Traitement des sujets âgés

- Aspirine
- Tt myélofreinateur par hydréea
- Corriger les facteurs de risque vasculaires (HTA, diabète, tabac, cholestérol, surpoids..)
- AVK selon existence de thromboses (plus difficile car risque hémorragique)

BUT: obtenir taux de plaquettes < 400 000/mm³

CAS CLINIQUE (1)

- Patiente de 95 ans ,
- ATCD artérite avec amputation au-dessus du genou
- Hospitalisation en urgence pour
 - 6 gr Hb et 1 500 000 plaquettes,
 - 17 000 GB dont 80% PNN,
 - (900 000 plaq en 2013 et VGM à 75 μ 3)
- Pas de manifestation clinique
 - VGM: 53 μ 3 et TGMH : 14 pg

CAS CLINIQUE (2)

- Prise en charge le WE en attendant fin du bilan:
 - Transfusée prudemment 1 CE par jour , 2 jours
 - Une ampoule de ferinject
- Suite du bilan :
 - ferritine à 4 ng et Cs à 2%,
- Nette amélioration du taux de plaquettes après supplémentation en fer
- **Probable carence en fer sans SMP**

THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE (1)

- Sd myéloprolifératif chronique
- Incidence: 2,5/100 000 hab par an
- Plaquettes > 450 000/mm³
- Patients de 60 ans mais 20% < 40 ans
- Plaquettes atypiques, dysmorphiques
- Anomalies fonctionnelles plaquettaires (réactivité augmentée, normale ou diminuée): non liées au taux de plaquettes
- Manifestations thrombotiques ou hémorragiques

THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE (2)

- Découverte fortuite mais
- dans 20% des cas, révélée par manifestations thrombotiques majeures
 - Atteinte microvasculaire artérielle (hyperviscosité sanguine)
 - Complications thrombotiques artérielles ou veineuses
- Manifestations hémorragiques
 - Spontanées si plaquettes $> 1\ 500\ 000/\text{mm}^3$
 - Provoquées si geste invasif ou chirurgical

THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE (3)

Facteurs de risque de thrombose dans TE:

Âge > 60 ans

GB > 10 000/mm³

mutation Jak2

ATCD thrombotiques

Objectifs thérapeutiques:

Diminuer le nombre de plaquettes circulantes pour diminuer risque de thrombose

Disparition des symptômes liés à la TE

Normalisation taille de la rate

Normalisation nombre GB

EFFETS SECONDAIRES TRAITEMENTS

- Hydréa :
 - pancytopénie en cas de surdosage;
 - ulcérations cutanées; malléole, très douloureuses;
 - pigmentation unguéale;
 - kératoses actiniques;
 - induction SMD
- Xagrid : (inotrope +)
 - Céphalées; tachycardie; insuffisance cardiaque;
 - diarrhée.Augmenter les doses progressivement
- Interféron:
 - asthénie physique et psychique;
 - Sd pseudo-grippal;
 - prurit et sécheresse cutanée

BILAN DEVANT THROMBOCYTOSE

- Plaquettes $> 450\ 000/\text{mm}^3$
- Contrôle et ajouter bilan inflammatoire; profil du fer (ferritine et CS)
- Si bilan négatif et persistance thrombocytose, RV en hémato
- Si thrombose récente sans facteur de risque ou signes hyperviscosité sanguine: avertir pour CS rapide
- Proposer kardégic 75 mg en attendant CS sauf si Plaquettes $> 1\ 500\ 000/\text{mm}^3$

CAS CLINIQUE (1)

- Femme 70 ans; Céphalées récentes d'aggravation progressive
- Déséquilibre tensionnel
- Troubles de concentration
- Érythrose faciale
- NFS : 7,14 tera/l GR
- Hb : 19,5 gr/dl; Ht à 59,4%
- VGM: 80 μ 3
- 10 610 GB à prédominance PNN et 331 000 plaq

CAS CLINIQUE (2)

Bilan

ferritine: 10 ng/ml et CS < 10%

Jak2 +

Prise en charge:

saignées (300 cc X2/semaine). Ht à 45%

Antiagrégants plaquettaires

Hydrea

NE PAS CORRIGER LA CARENCE MARTIALE

Objectifs

Obtenir hématokrite < 45%

GB < 10 000/mm³

POLYGLOBULIES (1)

- Définition:
 - Hb > 16gr et Ht > 48% chez femme
 - Hb > 16,5 gr et Ht > 49% chez homme
- Bilan
 - Bilan martial (carence en fer compensatrice)
 - Échographie abdominale (splénomégalie, anomalies rénales)
 - Eventuellement mesure VGT
 - Recherche ATCD pulmonaires
 - Bilan vasculaire
 - Recherche SMP: Jak 2 + dans 95% des Vaquez

POLYGLOBULIES (2)

- Prise en charge:
 - Antiagrégants plaquettaires
 - Saignées dans l'urgence si symptomatique
 - Traitement myélofreinateur
 - Relais interféron chez les jeunes
 - Prise en charge facteurs de risque vasculaires
 - Recours aux anti-jak2 (jakavi) si intolérance ou résistance à Hydrea

HYPERLEUCOCYTOSES

Lignée : Lymphoïde ou myéloïde?

Isolée ou associée à des cytopénies ou des lignées proliférantes

Cellules anormales?

Contexte pathologique

Découverte fortuite ou révélée par symptômes

Etat général

complications

CAS CLINIQUE (1)

- Homme de 68 ans; NFS systématique
- Hb : 14,5 gr/dl
- Plaquettes : 310 000/mm³
- GB : 24 000/mm³ dont 15% PNN et 75% lymphocytes
- Bon état général
- SF = 0

CAS CLINIQUE (2)

- Recherche adénopathies périphériques
- Avis hématologique sans urgence
- Phénotype lymphocytaire (score de Matutes)
- Coombs et EPS
- Rx Thorax et Echo abdo (à prévoir avant la cs)

- Ici : LLC stade A. Pas de traitement.

SUIVI

Déficit immunitaire lié à la LLC

Aggravée par hypogammaglobulinémie

Vaccinations anti-grippale et anti-pneumococcique.

NFS 2 à 3 fois/an

CS hématologie annuelle

30% des LLC de stade A ne sont jamais traitées

TABAC

- Homme 45 ans
- pas ATCD
- Tabagisme actif: 1 pqt/j depuis 25 ans
- NFS syst pour emprunt:
 - 14800 GB dont 80% PNN. Pas de myélémie.
 - 15,5 g Hb VGM: 90
 - 289 000 plaquettes

GROSSESSE

- Femme de 30 ans
- 1^{ère} grossesse à 28 SA
- NFS : 10,2 g Hb avec VGM 85
- 11000 GB dont 70% PNN et 2% myélémie
- 140000 plaquettes/mm³
- Bilan complémentaire?
- CAT?

NEUTROPÉNIE ISOLEE

- PNN > 500/mm³:
- Non compliquée
- NFS normale par ailleurs
- EG normal
- NFS souvent normale après effort physique ou injection de corticoïdes ainsi qu'en situation infectieuse.
- Simple anomalie de répartition des PNN
- Peut se voir chez tout patient; neutropénie ethnique chez sujets de race noire

CAS CLINIQUE (1)

- Mr F., 25 ans, sans aucun antécédent médical, vous consulte car il ressent une pesanteur douloureuse de l'hypochondre gauche.
- L'examen clinique découvre une splénomégalie débordant de 5 cm le rebord costal gauche
- L'hémogramme est le suivant:
 - Hb: 11.2 g/dL, VGM: 91 fL
 - Plaquettes 456 G/L
 - Leucocytes 85 G/L
 - Poly neutrophiles: 71%; éosino 1%; baso 3%
 - Métamyélocytes 8 %; myélocytes 7%
 - Monocytes 3%; lymphocytes 7%

CAS CLINIQUE (2)

- Quel est votre diagnostic?
- Comment le confirmer?

- LMC. Pas d'autre diagnostic
- Caryotype: Ph1, biologie moléculaire: bcr/abl

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- Myélémies aiguës: contexte:
 - Sorties d'aplasie +/- G-CSF
 - Hémorragies aiguës; Hémolyses aiguës
 - Sepsis sévère (abcès...)
- Myélémies chroniques:
 - Sds myéloprolifératifs (Imc>smc>vaquez>te)
 - Envahissement médullaire (LNH, K, ...)

Qui est atteint d'une LMC ?

Incidence (: nombre de nouveaux cas/an)

**600-700 nouvelles personnes touchées
chaque année en France (soit environ 1 cas
pour 100 000 habitants)**

15% des leucémies chez l'adulte

Augmentation avec l'âge

**Mais toutes les tranches d'âges peuvent être
touchées**

**Age médian au diagnostic : 59 ans (très rare
chez l'enfant)**

ANTITYROSINE KINASES

- **Imatinib, nilotinib et dasatinib**
- Thérapie ciblées. Prise orale à domicile. Traitement au long cours
- Effets secondaires communs:
 - Les troubles hématologiques:
 - Anémie (baisse de l'hémoglobine)
 - Neutropénie (baisse des neutrophiles)
 - Thrombopénie (baisse des plaquettes)
 - L'asthénie
 - Les céphalées
 - L'hypophosphatémie

Les troubles digestifs

Diarrhées

Smecta®, tiorfan®, imodium®

Prendre l'Imatinib au milieu du repas
Modifier le mode de prise de l'IM
Modifier l'alimentation

Nausées

Vogalène®, primpéran®...zophren®

Vomissements

Douleurs abdominales

Spasfon®

Souvent contraignants (vie quotidienne) mais peu graves

Les hémorragies conjonctivales

Les oedèmes sous imatinib

Oedèmes des paupières et oedèmes péri-orbitaires

Très fréquents, souvent matinaux

Ressentis très différents (âge, sexe..)

Oedèmes (périphériques++) 10 à 15%

Diurétiques

Rarement chirurgie

Attention aux prises de poids chez le sujet âgé

Les troubles musculaires

Crampes

Myalgies

Inflammations

Hexaquine®
Calcium et
magnésium

**Très fréquemment rapportés, peu graves mais pouvant être invalidants:
troubles du sommeil (crampes nocturnes), troubles de la marche...**

EFFETS SECONDAIRES SPECIFIQUES DU NILOTINIB

- Non hématologiques
 - Hypokaliémie
 - Hypocalcémie
 - Hyperglycémie
 - Hypercholestérolémie
 - Hyperlipasémie
 - Perturbations du bilan hépatique
- Troubles cutanés
 - Eruption cutanée
 - Prurit
 - Sécheresse cutanée

EFFETS SECONDAIRES DU NILOTINIB

RISQUES ÉMERGENTS:

- Il semble que le **risque d'accidents artériels** soit plus important chez les patients traités par nilotinib que chez les patients traités par imatinib¹
- D'où l'importance du dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire avant initiation du traitement et lors du suivi
 - Antécédents personnels et familiaux
 - Interrogatoire et examen clinique (symptomatologie, pouls périphériques)
 - Bilan lipidique avant traitement puis tous les 6 à 12 mois
 - Consultation de médecine vasculaire si besoin
- Prudence particulière en cas de:
 - Maladie coronarienne
 - Accident vasculaire cérébral ischémique
 - Artériopathie des membres inférieurs
 - Facteurs de risque cardiovasculaire

¹Clark R. et al. EHA 2012 abstract 0583. LeCoutre et al. JNCI 2011.

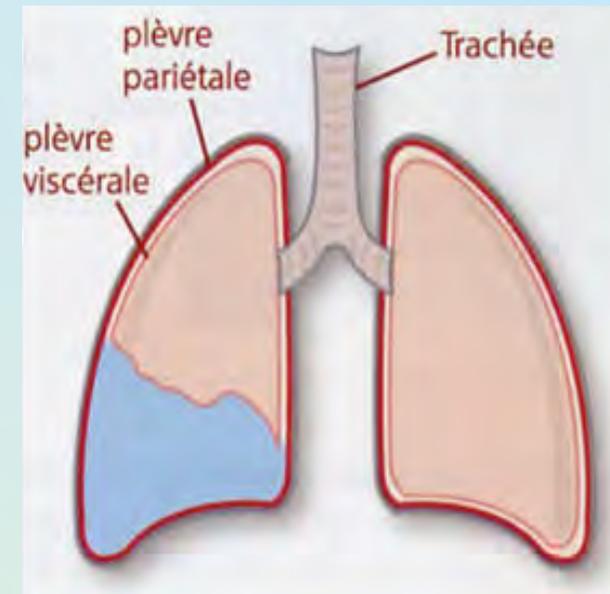
EFFETS SECONDAIRES SPECIFIQUES DU DASATINIB

Les **épanchements de la plèvre** (présence de liquide dans la plèvre) peuvent survenir chez 10 à 20% des patients traités

Comment les détecter ?

- Par des signes physiques :
 - douleurs à la base du thorax
 - essoufflement inhabituel
 - toux inhabituelle
- Par la radiographie du thorax

Une ponction pleurale peut être nécessaire pour le diagnostic mais aussi pour le traitement



Les épanchements de la plèvre

Que faire ?

- Alerter votre médecin devant tout signe respiratoire inhabituel

Comment traiter ?

- Rarement en urgence
- Il faut suspendre le dasatinib jusqu'à résolution
- On peut s'aider d'un traitement par cortisone et de diurétiques
- La reprise du dasatinib est possible à doses réduites sous contrôle médical strict

EFFETS SECONDAIRES DU DASATINIB

RISQUE ÉMERGENT:

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

→ maladie rare (15/1000000) qui possède un gène de susceptibilité (BMPR2)

HTAP et dasatinib:

- une complication rare du dasatinib (<<1%)
- les symptômes : essoufflement, fatigue
- 9 cas décrits, 8 femmes et 1 homme
- réversible (au moins partiellement) à l'arrêt du traitement
- un registre des cas en France existe

DYSGLOBULINEMIES
MGUS
MYELOMA

CAS CLINIQUE

- Patiente de 63 ans
- Pas ATCD
- Douleurs lombaires non calmées par AINS
- Radios : lacunes rachis et bassin
- Bio : IgA monoclonale
- Avis hémato

PRESENTATION

- Ecog :1 depuis qqes mois
- Amgt : 7 kgs en 3 mois
- Dleurs lombaires, non insomniantes (4 ibuprofene/j)
- Pli cutané
- Biologie:
 - NFS normale sauf 9,9 g Hb
 - Créatinine 21 mg/l
 - Ca : 129 mg
 - LDH : N et beta2microglobuline : 5,5 mg
 - Proteinurie : 5,8 gr/24H

PRISE EN CHARGE

Hospitalisation en urgence le soir même pour :

HH par voie veineuse

TT Hypercalcémie par biphosphonates

Médullogramme : 25 % plasmocytes avec anomalies morphologiques. Cytogénétique normale

Radios de squelette ;

IRM rachis et bassin

TRAITEMENT

Velcade + dexaméthasone + thalidomide : 4 cycles
(HDJ)

autogreffe conditionnée par melphalan forte dose

Soins de support par biphosphonates

Chimiothérapie bien tolérée mais Autogreffe très
compliquée

Rémission complète depuis

MYELOME

- MGUS : Dysglobulinémie monoclonale de signification incertaine (on ne dit plus bénigne)
- SMM : Smoldering MM ou myélome indolent
- MM : MM symptomatique ou asymptomatique nécessitant une prise en charge spécifique du MM

Les étapes de transformation vers le myélome multiple

Diagnostic	Critères
MGUS*	<ul style="list-style-type: none">● Ig monoclonale sanguine < 3g/100 mL● Moelle osseuse < 10 % plasmocytes● Pas d'évidence de lésions organiques :<ul style="list-style-type: none">– Calcium, hémoglobine et créatinine : normal– Pas de lésions osseuses– Pas d'amylose ou de protéines de Bence-Jones
Smoldering M." ou Myélome indolent	<ul style="list-style-type: none">● Ig monoclonale sanguine >3g/100 mL● Moelle osseuse > 10 % plasmocytes et/ou à la biopsie● Pas d'évidence de lésions organiques :<ul style="list-style-type: none">– Calcium, hémoglobine et créatinine : normal– Pas de lésions osseuses– Pas d'amylose ou de protéines de Bence-Jones

BILAN

- Avant CS en héματο et pour tout pic monoclonal:
 - Créatinine
 - calcémie
 - NFS
 - puis radio squelette en fonction pic et manifestations cliniques.

- En cas de suspicion de Myélome , CONTRE-INDICATION
 - AINS
 - IODE IV

BILAN

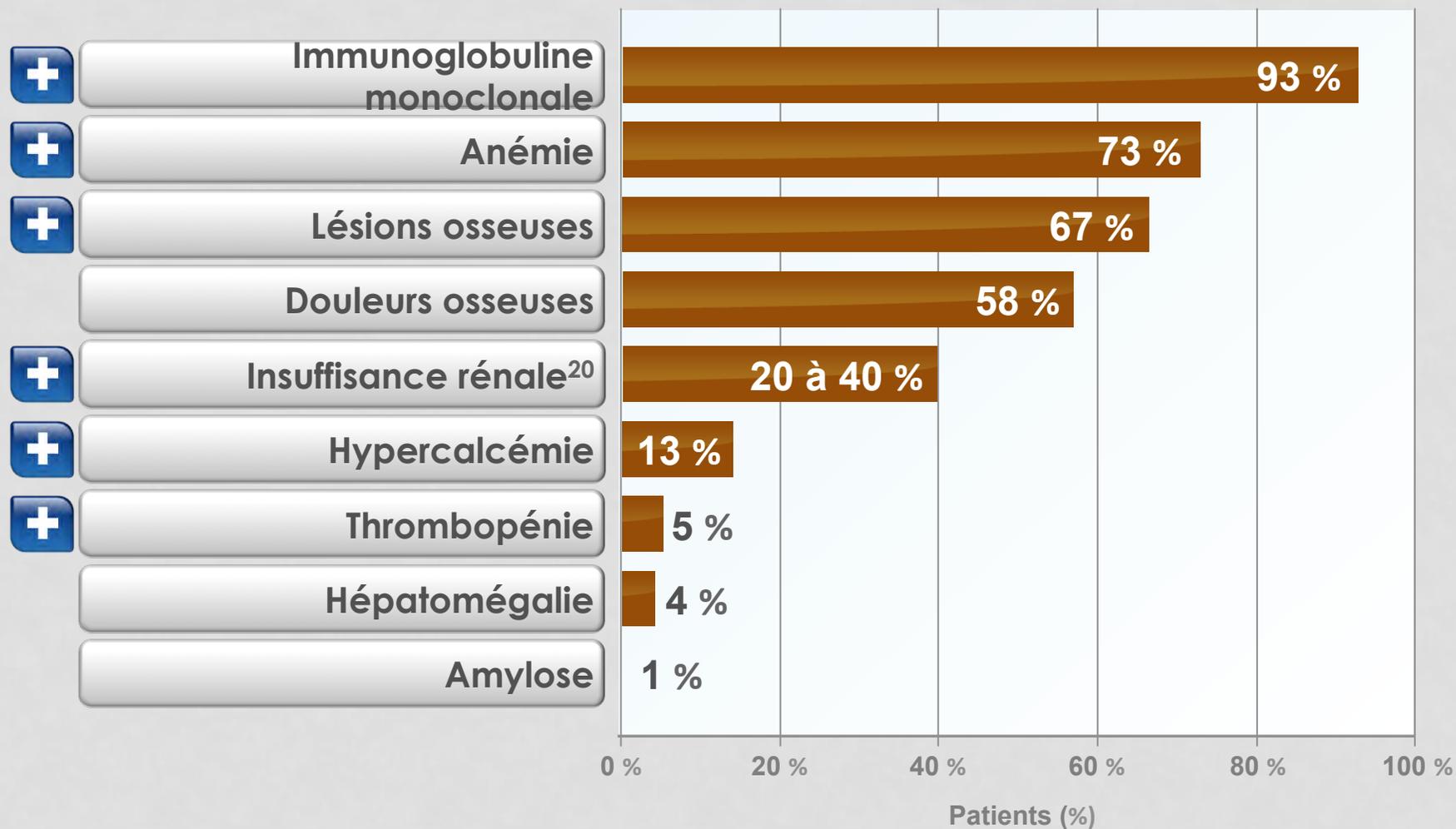
- Quand nous contacter en urgence :
 - Insuffisance rénale aiguë et hypercalcémie : urgence du jour
 - Hb < 10 gr , AEG, douleurs osseuses : urgence de la semaine
- Quand Cs sans urgence
 - Créatinine, calcémie et NFS
 - Pas de lésion osseuse
 - Patient non symptomatique

Les étapes de transformation vers le myélome multiple

Myélome multiple symptomatique

- Moelle osseuse > 10 % de plasmocytes et/ou à la biopsie
- Ig monoclonale présente dans le sérum/urine
- Une ou plusieurs caractéristiques de lésions organiques :
 - Calcium > 105 mg/L ou au dessus de la LSN
 - Insuffisance rénale : créatinine > 2 mg/100 mL
 - Anémie : hémoglobine < 10 g/100 mL ou une valeur > 2g au dessous de la LIN
 - Lésions osseuses ou ostéoporose

LES PRINCIPAUX SYMPTÔMES



LES EXAMENS DIAGNOSTIQUES/COMPLÉMENTAIRES

Hémogramme +

Immunofixation +

Analyses biochimiques +

Myélogramme +

Analyses cytogénétiques
(Caryotype et FISH) +

EXAMENS
DIAGNOSTIQUES/
COMPLÉMENTAIRES

Méthodes d'électrophorèse :

● Electrophorèse des protéines
plasmatiques (EPP) +

● Electrophorèse des
protéines urinaires +

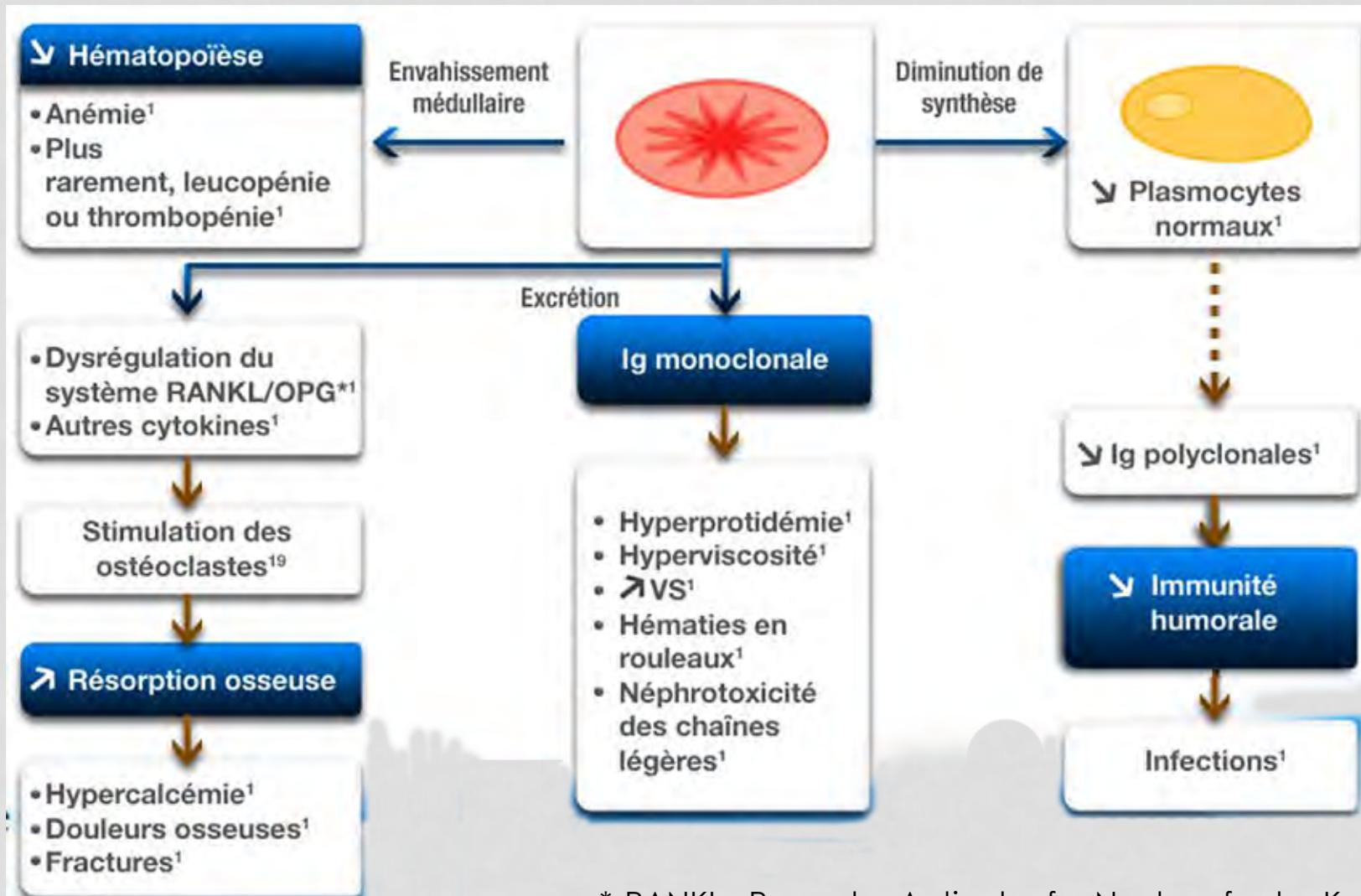
Dosage des chaînes légères
plasmatiques +

Imagerie par Résonance
Magnétique (IRM) +

Radiographie +

L'ORIGINE DES SYMPTÔMES

- Prolifération monoclonale de plasmocytes malins **Dans la moelle osseuse**

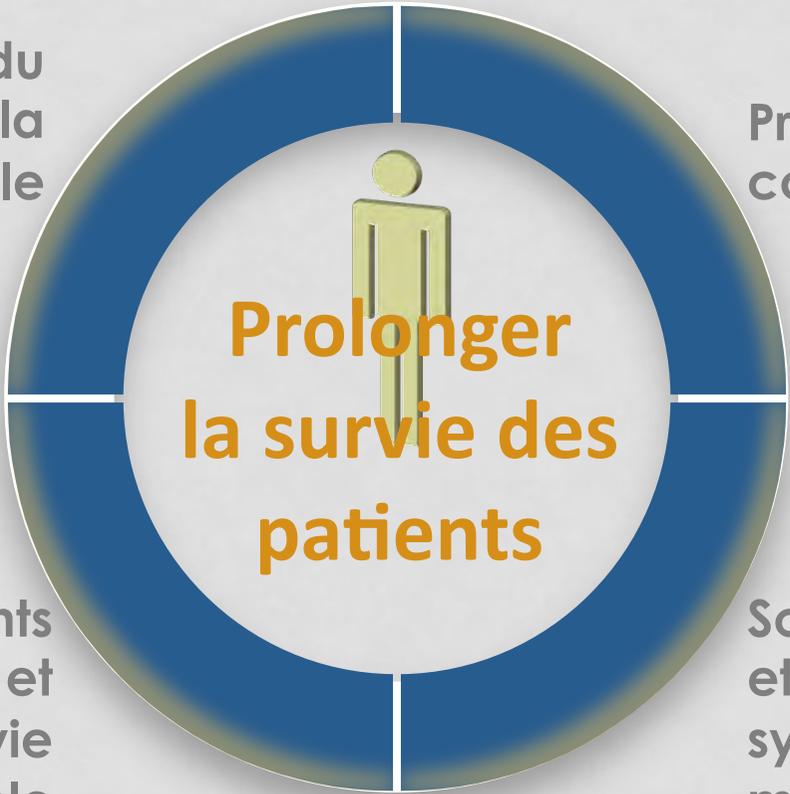


* RANKL : Receptor Activator for Nuclear factor Kappa B ligand
OPG : osteoprotegerin

OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Détruire les cellules du myélome et contrôler la croissance tumorale

Prévenir les complications

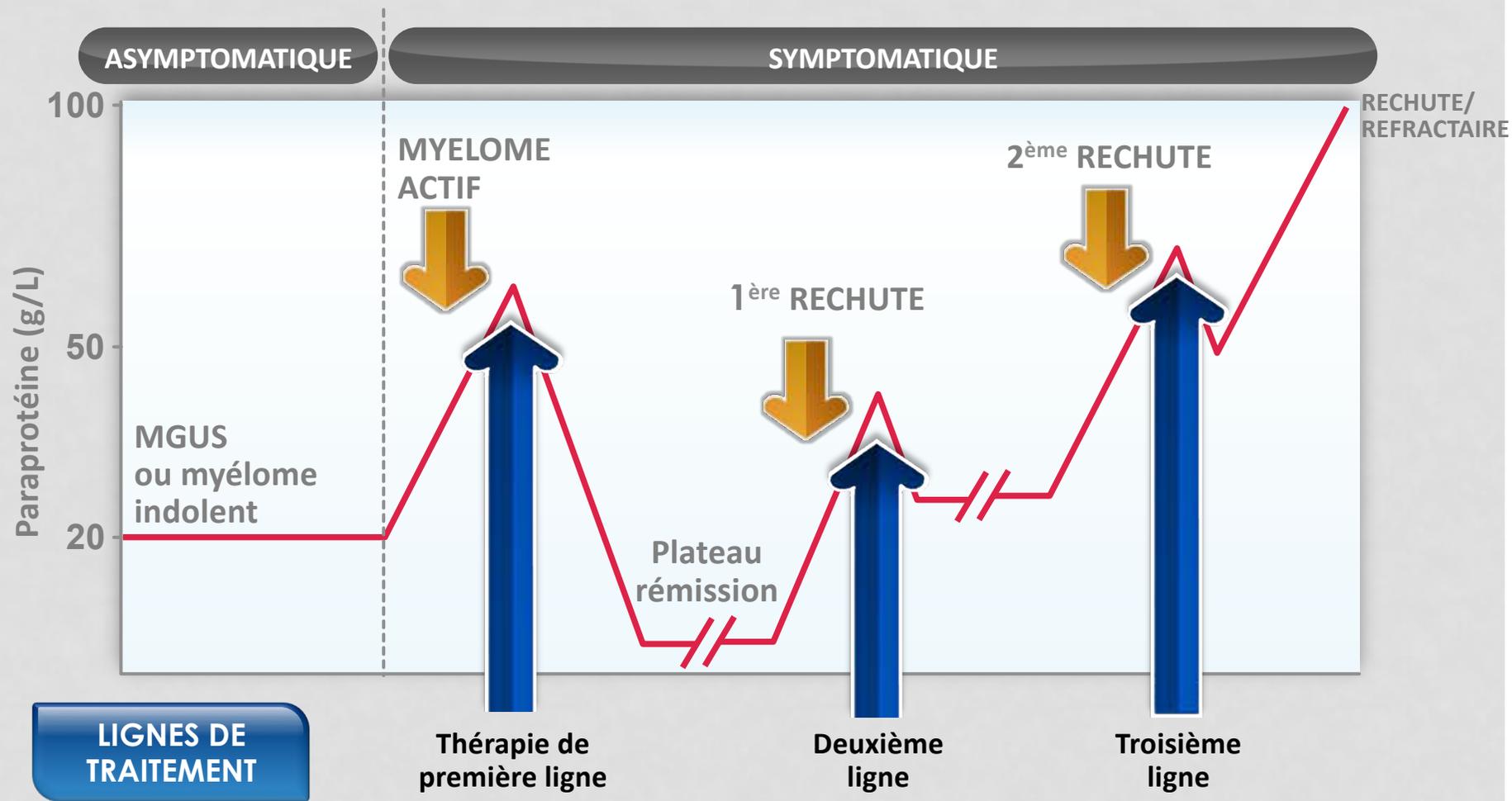


**Prolonger
la survie des
patients**

Permettre aux patients d'avoir une vie active et une qualité de vie acceptable

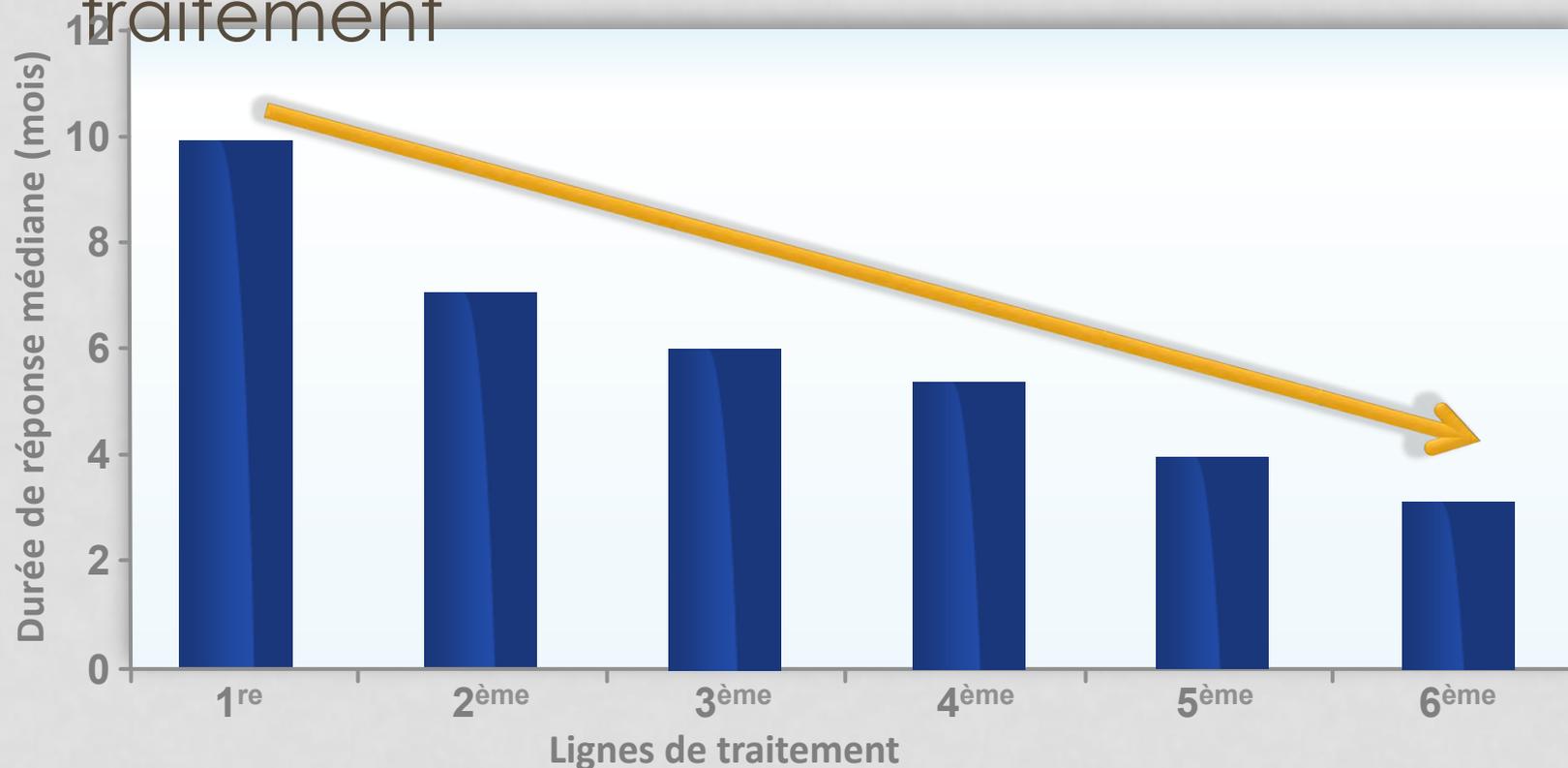
Soulager la douleur et les autres symptômes liés à la maladie

TRAITEMENTS DE LA MALADIE



DURÉE DE RÉPONSE

- Diminution constante de la durée de la réponse au cours des lignes successives de traitement



N = 578 patients présentant un myélome multiple nouvellement diagnostiqués et suivis tout au long de l'évolution de la maladie clinique à la Mayo Clinic, entre 1985 et 1998

TRAITEMENT 1ERE LIGNE

Sujets jeunes :

Chimio induction (4 cycles de 21 J)

- Velcade J1, 4, 8, 11. SC en HDJ
- Dexaméthasone : 40 mg per os J1 à J4
- Thalidomide : 100 mg le soir en continu

Autogreffe (3 à 4 semaines hospitalisation)

Conditionnement : Melphalan FD puis réinjection CSP

TRAITEMENT 1ERE LIGNE

Sujets âgés :

Chimiothérapie orale avec

Velcade: J1; 4; 8; 11; 22; 25; 29; 32

Melphalan : per os J1 à J4

Prednisone : per os J1 à J4

Cycles toutes les 6 semaines.

4 cycles induction + 5 cycles entretien (moins dosés)

TRAITEMENT 2EME LIGNE

Le plus souvent:

- Revlimid (per os) : 21 J/28
- Endoxan : IV en HDJ à J1/J8/J15
- Dexaméthasone : 40 mg ou 20 mg soit 1 fois/semaine soit 4 jours consécutifs (J1 à J4)
- 6 cures puis Revlimid seul per os tant que maintien de la réponse
- Prévention des complications thromboemboliques systématique
- Possible à tout âge, selon comorbidités (Insuffisance rénale, terrain vasculaire, âge)

NOUVEAUX MÉDICAMENTS

- Pomalidomide
- AC monoclonaux : daratumumab (ATU)
- Carfilzomib
- De plus en plus d'associations médicamenteuses et de traitements d'entretien pour limiter l'émergence des sous-clones résistants

CONCLUSION

- Merci de votre attention.
- Généralistes indispensables pour suivi des malades hémato; particulièrement si chroniques!
- Ne pas hésiter à nous contacter:
- Secret.hemato-clinique@ch-roubaix.fr
Tél : 03 20 99 32 70

CAS CLINIQUE

- Homme 62 ans
- Rhumatisme psoriasique sous Novatrex et ACFA sous AVK
- Surveillance bio: 71 000 plaquettes
- CS Hémato
 - RAS cliniquement, examen normal
 - 5200 GB; 10,8 gr Hb et VGM à 102; 70 000 plaquettes
 - Réticulocytes < 100 000/mm³
 - Pas de carence en vit B12, folates.
 - TSH normale

CAS CLINIQUE

- Myélogramme:
 - Richesse normale, peu de mégacaryocytes
 - 1,5% blastes, 2% myéloblastes
 - Dysérythropoïèse et dysmégacaryopoïèse
 - Caryotype normal

Score IPSS-R faible

Surveillance simple

EPO quand Hb < 10gr

CAS CLINIQUE

- Homme 58 ans
- Pas ATCD personnel (mère suivie pour AREB)
- Asthénie. Grand sportif
- Examen clinique normal
- Bilan:
 - 12 gr Hb et VGM à 102 ng
 - 2000 GB dont 850 PNN
 - 115 000 plaquettes

CAS CLINIQUE

- Médullogramme:
 - Richesse normale et méga normaux
 - 11% blastes
 - dysmyélopoïèse
- Caryotype : normal
- Biologie moléculaire: pas de réarrangement

- Diagnostic: AREB II
- Score IPPS-R à 4 soit intermédiaire
- Allogreffe d'emblée

BILAN DEVANT ANEMIE MACROCYTAIRE

- Hémogramme
- Réticulocytes, test de coombs
- Folates et vitamine B12 + ferritine
- TSH

- Si tout est normal : compléter par créatinine et EPS puis avis hémato
- si carence : voir avec gastro
- Si hémolyse et anémie mal tolérée, nous contacter rapidement