



ENTRAINEMENT A L'INTERNAT

DOSSIER d'HEMATOLOGIE

M. VASSE

27 septembre 2018

ENONCE

Mr A, 68 ans, consulte son médecin traitant car il se sent fatigué depuis quelques mois et s'étonne d'avoir fait des bronchites « à répétition » tout l'hiver, alors qu'il n'est pas fumeur. De plus, en prenant sa douche, il a découvert qu'il avait des ganglions axillaires bilatéraux.

Le médecin prescrit une numération/formule sanguine et une électrophorèse des protéines qui montre les résultats suivants :

- Hématies	3,22 T/L
- Hémoglobine	95 g/L
- Hématocrite	0,28
- Plaquettes	95 G/L
- Leucocytes	18,8 G/L
○ <i>Polynucléaires neutrophiles</i>	0,19 soit 3,57 G/L
○ <i>Polynucléaires éosinophiles</i>	0,01 soit 0,19 G/L
○ <i>Lymphocytes</i>	0,77 soit 14,5 G/L
○ <i>Monocytes</i>	0,03 soit 0,56 G/L
- Réticulocytes	0,02 soit 64,4 G/L

1) Indiquez les anomalies de la numération/formule sanguine. En fonction des données cliniques et biologiques, quel diagnostic vous semble le plus probable ? (16 points)

- Hyperleucocytose (1 point)
- Hyperlymphocytose (2 points)
- Thrombopénie (1 point)
- Anémie (1 point) normocytaire (1 point) (VGM = 87 fL)
normochrome (1 point) (TCMH 29,5 pg/GR ; CCMH = 33,9)
arégénérative (1 point) (Ret = 64 G/L)
- L'hyperlymphocytose avec présence de ganglions symétriques (1 point) fait évoquer un syndrome lymphoprolifératif (2 points), le plus fréquent étant la leucémie lymphoïde chronique (3 points) .
- Pathologie du sujet > 50 ans (1 point), petite prédominance masculine (1 point).

2) Au des résultats de la numération, il a été établi le score de Matutes, qui est de 4. Expliquer brièvement à quoi correspond ce score et les indications que donnent les différents anticorps utilisés pour le réaliser

(10 points).

- Le score de Matutes est établi pour caractériser un syndrome lymphoprolifératif

(2 points).

- C'est un score sur 5 (1 point), les LLC ont un score ≥ 4 (2 points).

Il fait appel à des anticorps :

- Qui permettent d'établir que la population monoclonale est composée de lymphocytes B (CD19 ou CD20) qui expriment conjointement le CD5 (2 points).
- Que le clone B n'exprime qu'un seul type de chaîne légère (1 point), preuve de la monoclonalité (1 point)
- Qui montre habituellement une faible expression de l'immunoglobuline de surface (BCR) (1 point)

3) Commentez l'électrophorèse des protéines. A quoi correspond vraisemblablement ce pic ? Quel examen complémentaire est nécessaire pour en apporter la preuve ? Est-ce fréquent dans ce genre de pathologie ? (9 points)

- Le pic correspond vraisemblablement à une immunoglobuline monoclonale (2 points)
- Il faut faire une immunofixation (2 points). Pour montrer que le pic est composé d'une chaîne lourde (1 point) à migration homogène (1 point) et d'un même isotype de chaîne légère kappa ou lambda (1 point) (NB : *la chaîne légère doit être de même isotype que celui observé dans le score de Matutes...*)
- Un pic monoclonal d'intensité modérée (< 15 g/L) (1 point) est retrouvé dans environ 15 % des LLC (1 point)

4) Quelle autre anomalie révèle cette électrophorèse ? Quelle en est la cause ? Quels examens complémentaires effectuer pour le prouver ? Quel est le lien possible avec la symptomatologie du patient ? (8 points)

- Si on soustrait le pic en gamma, il ne reste que 3,3 g/L de gamma-globulines (1 point), qui est donc le reflet d'une hypogammaglobulinémie (2 points)
- Ceci est dû au fait que le clone pathologique « étouffe » les lymphocytes B normaux (1 point), il en résulte un déficit en immunoglobulines (1 point)
- Il faut faire un dosage spécifique des immunoglobulines G, A, M (1 point) (Attention le dosage de la classe à laquelle appartient l'Ig monoclonale n'est pas fiable) *Bonus + 1 point*
- Les déficits en Ig s'accompagnent d'affections récidivantes, notamment pulmonaires (2 points)

5) Est-il légitime de proposer un traitement à ce patient ? Justifier votre réponse

(7 points).

Oui (1 point), le patient présente une anémie et une thrombopénie (1 + 1 point), le patient appartient donc au stade C de la classification de Binet (3 points).

- Il faudra s'assurer de l'origine centrale des cytopénies par un myélogramme (1 point)

6) Un caryotype est effectué qui montre une délétion du bras court du chromosome 17. Quelles conséquences pronostiques et thérapeutiques cela va avoir ? Quelles molécules peuvent être efficaces chez ces patients ? Comment agissent-elles ?

(10 points)

- La délétion du chromosome 17 est de mauvais pronostic (2 points), avec une réponse insuffisante aux traitements conventionnels (1 point) à base de fludarabine, cyclophosphamide et rituximab. *Bonus + 1 point si les traitements sont cités*
- Par conséquent il est préconisé d'utiliser en première intention l'ibrutinib (2 points) ou l'idélalisib (2 points), qui ciblent les voies de signalisation du récepteur à l'Ag (BCR) des lymphocytes B (1 point).
- L'ibrutinib inhibe la Tyrosine Kinase de Bruton (1 point),
- L'idélalisib inhibe la PI3kinase δ (1 point)

PS: le venetoclax n'est utilisable qu'en 2^{ème} intention, après échec d'une de ces molécules