

Mr B, 72 ans, consulte son médecin traitant car il se sent fatigué et s'essouffle au moindre effort. Il n'a pas d'antécédents médicaux particuliers, hormis une hypercholestérolémie traitée par rosuvastatine depuis plusieurs années. L'examen clinique révèle quelques ganglions axillaires bilatéraux.

Il lui est prescrit un hémogramme qui montre les résultats suivants :

- Hématies	2,67 T/L
- Hémoglobine	95 g/L
- Hématocrite	0,28
- Plaquettes	185 G/L
- Leucocytes	17,6 G/L
<i>Polynucléaires neutrophiles</i>	22 %
<i>Polynucléaires éosinophiles</i>	2 %
<i>Lymphocytes</i>	72 %
<i>Monocytes</i>	4 %
Réticulocytes	7 %

1) Calculer les constantes érythrocytaires.

2) Indiquer les anomalies de l'hémogramme.

3) Au vu des données cliniques et biologiques, quelle hémopathie vous semble le plus probable ? Justifier votre réponse. Qu'est-il fréquemment observé sur le frottis sanguin dans cette pathologie ? Pourquoi ?

4) Quel test biologique effectuer pour confirmer ce diagnostic, dans quel but ? Sur quel matériel biologique ce test est-il habituellement effectué ? Quels réactifs sont utilisés et quelle en est l'interprétation ?

5) Dans ce contexte, comment expliquer les anomalies de la lignée érythrocytaire ? Quel(s) examen(s) complémentaire(s) effectuer pour étayer votre hypothèse ?

6) Si un traitement doit être instauré, quel autre test biologique doit être prescrit, et pourquoi ?

1) Calculer les constantes érythrocytaires. (4 points)

- VGM = **105** fL

- TCMH = 35,5 pg/GR

- CCMH = 33,9 %

- réticulocytes = 186,9 G/L

(1 point/constante avec les unités)

2) Indiquer les anomalies de l'hémogramme. (4 points)

Anémie normochrome normocytaire régénérative (2 points)

Hyperleucocytose due à une hyperlymphocytose (**13 G/L**) (2 points)

3) Au vu des données cliniques et biologiques, quelle hémopathie vous semble le plus probable ? Justifier votre réponse (10 points)

Hyperlymphocytose franche (1 point) chez un homme (1 point – prédominance masculine) âgé (1 point) - > 70 ans avec des adénopathies symétriques (1 point) est fortement évocateur d'une leucémie lymphoïde chronique (3 points), qui est l'hémopathie la plus fréquente (1 point) chez les hommes de cet âge

Qu'est-il fréquemment observé sur le frottis sanguin dans cette pathologie ? Des ombres de Gumprecht (1 point)

Pourquoi ? Ce sont des lymphocytes qui se sont lysés de façon mécanique lors de la réalisation du frottis (1 point)

4) Quel test biologique effectuer pour confirmer ce diagnostic ? (15 points)

Un immunophénotypage (3 points)

Dans quel but ? pour calculer le score de Matutes (1 point)

Sur quel matériel biologique ce test est-il habituellement effectué ? sur du sang périphérique (1 point)

Quels réactifs sont utilisés et quelle en est l'interprétation ?

On utilisera un anticorps anti CD5 (1 point) et un anticorps reconnaissant les lymphocytes B (CD20, CD19, CD22) (1 point), les lymphocytes de LLC portent simultanément (1 point) le CD5 et le marqueur B, le FMC7 est négatif (1 point), les cellules qui ont la double expression CD5/marqueur B ont le même type de chaîne légère (kappa ou lambda) (1 point), ce qui prouve la monoclonalité (1 point), enfin l'expression de ces chaînes légères est plus faible que sur un lymphocyte B normal (1 point). Le score de Matutes est exprimé sur 5 points (1 point), un score de 4 ou 5 correspond à une LLC typique (1 point), un score plus faible à des syndromes lymphoprolifératifs type lymphome (1 point).

5) Dans ce contexte, comment expliquer les anomalies de la lignée érythrocytaire ? Quel(s) examen(s) complémentaire(s) effectuer pour étayer votre hypothèse ? (14 points)

Il y a une anémie macrocytaire avec un taux élevé de réticulocytes. La macrocytose est vraisemblablement due au taux élevé de réticulocytes (1 point) qui ont un VGM supérieur à celui des hématies (1 point). (remarque : l'hypothèse d'une carence en folate ou vitamine B12 ne peut être

retenue car ces anémies sont arégénératives). L'hypothèse d'une anémie hémolytique auto-immune (**2 points**) est à privilégier car une AHAI est observée dans environ 15 % des cas de LLC (**1 point**). Pour montrer qu'il s'agit d'une AHAI, il faudra effectuer un Test Direct à l'Antiglobuline (TDA = test de Coombs direct) (**2 points**) pour recherche des IgG (**1 point**) fixées à la surface des hématies et/ou du complément (**1 point**). Il faudra ensuite montrer que le sérum du patient contient un anticorps qui reconnaît un antigène présent à la surface des hématies du patient par un test indirect à l'antiglobuline (TIA = test de Coombs indirect) (**2 points**).

Enfin l'effondrement de l'haptoglobine (**1 point**) et une augmentation de la bilirubine (**1 point**) indirecte (**1 point**) sont en faveur d'une anémie hémolytique.

6) Si un traitement doit être instauré, quel autre test biologique doit être prescrit, et pourquoi (**13 points**)

Il faudra effectuer un caryotype (**2 points**) et/ou un examen en biologie moléculaire (**1 points**) à la recherche d'une délétion du chromosome 17 (**1 point**) ou la perte du gène P53 (**1 point**). Ces anomalies sont responsable d'une inefficacité du traitement de première intention (**2 points**) à base de fludarabine, corticoïdes et rituximab (« FCR ») (**2 points**) et justifient d'un traitement d'emblée par des inhibiteurs de tyrosine-kinase (**2 points**) comme l'ibrutinib (**1 point**) ou l'idelalisib (**1 point**).