

**Compte rendu 153**  
**Hématologie Cellulaire : échantillons n°15.07, 15.08 et 15.09**

Association déclarée à la Préfecture de la Haute-Garonne le 30 Octobre 1973  
et enregistrée sous le n°W313002633  
CTCB - 33 route de Bayonne - 31300 TOULOUSE  
Tél : 05 34 51 49 80 – Fax : 01 57 67 25 90  
Email : [secretariat.ctcb@ctcb.com](mailto:secretariat.ctcb@ctcb.com) – site Internet : [www.ctcb.com](http://www.ctcb.com)  
Siret : 428 789 853 000 28 – APE : 8559A

**ANNULE et REMPLACE le précédent compte-rendu.**

**Référence du rapport d'origine :** EN.CRHEM.153.30-11-15.01

**Raison(s) de l'amendement ou de la nouvelle publication :**

Modification du diagnostic des référents pour la lame 1507 : « Condensation anormale de la chromatine des PNN sous immunosuppresseur ou SMD ou LMMC ».

Prise en compte des commentaires des laboratoires ayant indiqué ce diagnostic et relance du traitement statistique de la lame 1507.

Ajustement du rapport global (chapitre « Le diagnostic » page 2).

**Conduite à tenir vis-à-vis du rapport d'origine :**

Le présent document annule et remplace la précédente version : veuillez supprimer les exemplaires (papier et électronique) de cette version.

Statut du document : Définitif

	Inscrits 2015	Réponses (% des inscrits)
Total	264	256 (97%)

## Frottis 15.07

### L'OBSERVATION

Il s'agissait d'un patient de 80 ans ayant bénéficié d'une transplantation rénale 6 mois auparavant et hospitalisé dans le service de Réanimation pour prise en charge d'une hémoptysie post-biopsie d'un nodule pulmonaire. L'examen révèle un hémopneumothorax. L'analyse anatomo-pathologique du nodule montre qu'il s'agit d'un adénocarcinome pulmonaire. Le patient présentant à l'admission 6 jours auparavant une neutropénie initiale (PNN 700/ $\mu$ l) a été mis sous facteur de croissance et antibiothérapie. Le myélogramme met en évidence un début de régénération médullaire de la lignée granulocytaire ainsi qu'un syndrome d'activation macrophagique associé qui sera traité. Il récupère rapidement un nombre de polynucléaires neutrophiles normal. La condensation anormale de la chromatine des polynucléaires observée sur le frottis sanguin peut évoquer en premier lieu une anomalie induite par l'immunosupresseur (Tacrolimus ou Prograf®) utilisé dans le cadre de sa greffe rénale (même si l'on ne peut pas écarter complètement un syndrome myélodysplasique, une leucémie myélo-monocytaire chronique (monocytose dont on ne connaît pas l'origine réactionnelle ou maligne) ou un syndrome de condensation anormale de la chromatine qui peut se voir dans certains syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques).

### À PROPOS DES RÉPONSES DES PARTICIPANTS

La formule leucocytaire fournie par l'ensemble des participants (moyenne) est très voisine de celle des référents. Elle fait apparaître une érythromyélémie. Certains laboratoires ont compté une myélémie ainsi qu'une érythroblastose beaucoup plus importante que les référents (jusqu'à 40% contre 11% pour la myélémie et 10% contre 2% pour l'érythroblastose). Cet écart retrouvé au niveau de la myélémie s'explique probablement par la condensation anormale de la chromatine observée. Ennuyeux, un laboratoire a mentionné 3% de cellules lymphomateuses !

En ce qui concerne les signes cytologiques, 3 anomalies principales avaient été mentionnées par les référents : une anisocytose au niveau des globules rouges, une pelgérisation au niveau des globules blancs, et la présence de macroplaquettes. Ces 3 signes ont été mis en tête par les participants avec 82% ayant noté une pelgérisation des leucocytes ce qui montre l'attention des observateurs. En revanche, si 54% des participants ont noté l'anisocytose, seuls 10% ont vu les macroplaquettes. Un laboratoire a mentionné la présence de plasmodium. Attention de ne pas confondre le parasite avec des hématies ponctuées ou des artéfacts !

Le diagnostic proposé par 27% des participants est celui de syndrome myélodysplasique, par 23% condensation anormale de la chromatine sous immunosupresseur, par 18% de leucémie myélo-monocytaire chronique et par 7% d'anomalie de Pelger. On doit donc noter que la majorité des participants a tenu compte de la dysgranulopoïèse.

## Commentaires sur le cas :

	Intérêt du cas	Qualité du matériel
Nombre de réponses	237	233
% très bon	64	67
% moyen	33	29

## **CONDENSATION ANORMALE DE LA CHROMATINE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES**

La condensation anormale de la chromatine des polynucléaires neutrophiles est généralement décrite dans des syndromes myélodysplasiques et certains syndromes myéloprolifératifs d'évolution souvent rapidement défavorable (décès par hémorragies et infections). Les polynucléaires neutrophiles se présentent avec une chromatine anormalement mottée souvent associée à une hyposegmentation du noyau. Les mottes de chromatine sont très nettement individualisées et entourées d'espaces clairs (aspect différent de la pelgérisation retrouvée classiquement dans les syndromes myélodysplasiques). D'autres étiologies ont été décrites dans la littérature chez des patients greffés (rein, moelle osseuse) et traités par immunosuppresseur et notamment le mycophénolate mofétil (Cell-CEPT®). Les observations montrent que l'anomalie est inconstante, (environ 5% des patients traités), le délai d'apparition variable et qu'elle n'est pas forcément associée à une neutropénie. Il ne semble pas y avoir d'altération de la fonction des polynucléaires neutrophiles, et donc pas de manifestation clinique contrairement aux cas décrits des syndromes myélodysplasiques et de certains syndromes myéloprolifératifs. Enfin, le phénomène est réversible à l'arrêt du traitement. Le mécanisme d'apparition de cette anomalie reste inconnu. Une condensation anormale de la chromatine a également été observée chez des patients porteurs du virus d'immunodéficience humaine, des lymphomes traités... Ces observations pourraient indiquer que cette condensation anormale de la chromatine se produit dans des contextes d'immunodépression.

## **Frottis 15.08**

### **L'OBSERVATION**

Il s'agissait d'un homme de 35 ans rapatrié en urgence du Mozambique 6 mois auparavant pour apparition d'hématomes, épistaxis et hémoptysie. L'examen clinique montrait une splénomégalie importante. Le bilan diagnostique retrouvait une leucémie à tricholeucocytes. Il est hospitalisé 6 mois plus tard pour altération de l'état général, perte de 27 kg depuis le diagnostic. Devant l'évolution de la maladie, il est décidé la mise en place de pentostatine (NIPENT®) tous les 15 jours pour une durée de 6 cycles, sous prophylaxie par sulfamethoxazole + triméthoprime (BACTRIM®), valaciclovir (ZELITREX®) et antifongique. Une surveillance biologique est programmée toutes les 2 semaines.

### **À PROPOS DES RÉPONSES DES PARTICIPANTS**

La formule leucocytaire fournie par l'ensemble des participants (moyenne) est très voisine de celle des référents. Elle fait apparaître la présence de tricholeucocytes et la monocytopénie caractéristique. L'analyse détaillée des résultats montre que si 82% des laboratoires ont vu les tricholeucocytes, 13% ont mentionné des lymphocytes villoux (voir les différences morphologiques ci-dessous).

En ce qui concerne les signes cytologiques, plus de 50% des laboratoires ont mentionné les 2 anomalies données par les référents à savoir l'anisocytose des globules rouges et la diminution des plaquettes.

Le diagnostic est bien celui de leucémie à tricholeucocytes et a été proposé par 86% des participants. Deux laboratoires ont mentionné la présence de blastes et ont donné un diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique (mauvaise qualité du frottis ?). Bien revoir la morphologie des tricholeucocytes et des blastes.

## Commentaires sur le cas :

	Intérêt du cas	Qualité du matériel
Nombre de réponses	235	232
% très bon	91	80
% moyen	9	18

## LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES

Il s'agit d'une hémopathie lymphoïde chronique de l'adulte (prédominance masculine) à cellules B matures d'aspect « chevelu ». Elle se caractérise par une splénomégalie dans plus de 80% des cas, une pancytopenie avec **monocytopénie** caractéristique et la présence de tricholeucocytes en nombre variable (souvent faible) sur le frottis sanguin. Attention aux automates d'hématologie qui négligent souvent les tricholeucocytes, ou les « classent » parmi les monocytes, masquant à la fois leur présence et celle de la monocytopénie !

Les tricholeucocytes ont un noyau arrondi, parfois réniforme, avec une chromatine plus fine que celle d'un lymphocyte normal, un cytoplasme clair avec membrane externe hérissee de fins prolongements (aspect chevelu). Quand ces cellules sont très étalées, le cytoplasme devient translucide et les villosités disparaissent (aspect d'« œuf au plat »). Il existe une forme variante, rare, caractérisée par une hyperleucocytose, l'absence de monocytopénie, et la présence d'un nucléole au niveau du noyau. Le problème du diagnostic cytologique différentiel avec un lymphome splénique à lymphocytes villeux peut se poser. Les lymphocytes villeux ont une morphologie qui s'approche de celle des lymphocytes (noyau arrondi à chromatine dense), avec un cytoplasme peu abondant, basophile émettant des villosités généralement polaires. Il n'y a en revanche ni monocytopénie, ni de myélofibrose.

Dans la leucémie à tricholeucocytes, la ponction médullaire montre un os très dur, une aspiration très difficile et des frottis pauvres. La biopsie ostéo-médullaire retrouve non seulement une infiltration par des tricholeucocytes mais également une myélofibrose. L'immunophénotype peut compléter le diagnostic avec des marqueurs caractéristiques de tricholeucocytes comme CD11c, CD25, CD103 et CD123. En général, le caryotype est irréalisable (peu de cellules) mais la mise en évidence d'une mutation de BRAFV600E retrouvée dans 80-100% des leucémies à tricholeucocytes peut aider dans les cas difficiles. Les infections dues à la neutropénie sont la cause majeure de décès. Le traitement standard actuel comprend des analogues des purines (inhibiteurs de l'adénosine désaminase) (pentostatine NIPENT®, cladribine LITAK®) avec un taux de réponse complète supérieur à 90%. La survie globale à 10 ans dépasse 90%.

## Frottis 15.09

### L'OBSERVATION

Il s'agissait d'un homme de 65 ans hospitalisé pour la réalisation d'un premier cycle de chimiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un lymphome du manteau. L'histoire de la maladie débute deux ans plus tôt avec un amaigrissement progressif et des douleurs dorsales et trois mois auparavant la perception d'une splénomégalie motivant une consultation médicale et biologique complète. Un scanner et un PET-scan thoraco-abdomino-pelvien retrouvent une atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatiques ainsi qu'une volumineuse splénomégalie. L'hémogramme montre une anémie macrocytaire, une thrombopénie et la présence de 10% de cellules lymphomateuses circulantes, dont la morphologie évoque un lymphome du manteau. Une biopsie ostéo-médullaire confirme cette hypothèse (lymphome du manteau stade IV par la moelle). Le patient est inclus dans un protocole et réalise sa première cure de R-CHOP\* associant chimiothérapie, corticoïdes et immunothérapie avec une bonne tolérance clinique.

\*Rituximab (MATHERA), Cyclophosphamide (ENDOXAN®), Hydroxyadriamycine (ADRIBLASTINE®), Vincristine (ONCOVIN®)  
Prednisone (SOLUPRED®)

## À PROPOS DES RÉPONSES DES PARTICIPANTS

La formule leucocytaire fournie par 51% des laboratoires montre la présence de cellules lymphomateuses. En revanche, 42% ont mentionné la présence de blastes. Effectivement, la population était polymorphe et certains avaient une chromatine plus blastique ce qui peut se voir dans le lymphome du manteau. Seize participants ont évoqué d'autres types de cellules lymphoïdes (cellules de Sézary, tricholeucocytes, lymphocytes villeux ou prolymphocytes). En résumé, la majorité des laboratoires ont vu des cellules lymphoïdes anormales. Vu la difficulté de la lame, il n'est pas étonnant de retrouver cette diversité.

En ce qui concerne les signes cytologiques, plus de 54% des laboratoires ont mentionné l'anomalie principale donnée par les référents à savoir la diminution des plaquettes. 18% des laboratoires ont mentionné une dégranulation des polynucléaires neutrophiles, et 10% une pelgérisation. Il n'y avait pas de dégranulation, cependant, de rares polynucléaires avaient une hypercondensation chromatinienne.

Le diagnostic est celui de lymphome du manteau : 31% des participants ont évoqué un lymphome malin sans autre précision, 15% un lymphome du manteau et 2% un lymphome B de bas grade. Ces laboratoires se sont donc orientés vers le bon diagnostic. 7% ont évoqué d'autres lymphomes ou lymphopathies chroniques. En revanche, ceux n'ayant pas vu les cellules lymphomateuses se sont orientés vers des diagnostics de leucémie aiguë ce qui est compatible avec les résultats qui mentionnaient des blastes.

### Commentaires sur le cas :

	Intérêt du cas	Qualité du matériel
Nombre de réponses	218	213
% très bon	74	46
% moyen	23	35

## LYMPHOME DU MANTEAU

Le lymphome à cellules du manteau représente 5 à 10% des lymphomes non hodgkinien, avec un âge médian au diagnostic de 72 ans et une large prédominance masculine. Le syndrome tumoral (adénopathies et splénomégalie) est constant, et des disséminations digestives sont décrites dans plus d'un cas sur deux. Sur l'hémogramme, une anémie modérée est fréquente et une hyperlymphocytose constituée de cellules anormales se voit dans un tiers des cas environ. Il s'agit le plus souvent d'une population lymphoïde faite de cellules de taille petite à moyenne, à rapport nucléo-cellulaire élevé et chromatine décondensée. Le contour nucléaire est irrégulier, avec des encoches larges et un aspect de noyau « cabossé ». L'aspect global est volontiers polymorphe, en particulier dans les formes blastoïdes au cours desquelles on observe quelques cellules de plus grande taille à chromatine blastique et nucléole parfois visible. On décrit également une forme cytologique lymphocytoïde de lymphome du manteau, mimant la leucémie lymphoïde chronique. Il n'est pas rare non plus que le problème de diagnostic différentiel avec un lymphome folliculaire ou un lymphome de la zone marginale se pose. Compte-tenu de cette hétérogénéité morphologique, l'immunophénotypage est un outil particulièrement précieux dans la démarche diagnostique du lymphome du manteau ; celui-ci met en évidence une population clonale CD20+, CD5+, CD10- et CD23-. Il existe une atteinte médullaire dans la majorité des cas. Sur le plan cytogénétique, les cellules malignes présentent une translocation t(11;14) qui induit une surexpression de la cycline D1, ce qui a pour effet de déréguler le cycle cellulaire. Le variant cytologique blastoïde présente un caryotype complexe, incluant souvent une délétion 17p (pronostic très mauvais, chimiorésistance). Malgré des avancées thérapeutiques significatives au cours de la dernière décennie (ajout du rituximab MABTHERA® aux polychimiothérapies de type CHOP\*, intensification thérapeutique pour les sujets jeunes), le lymphome du manteau reste une maladie agressive, avec une médiane de survie comprise entre 3 et 5 ans.

\* Cyclophosphamide (ENDOXAN®), Hydroxyadriamycine (ADRIBLASTINE®), Vincristine (ONCOVIN®) Prednisone (SOLUPRED®)

\*\*\*\*\*

Rédacteurs : **Jill Corre et Véronique De Mas**  
avec le concours de Claude SAUBESTY, d'Audrey BARRAULT et  
d'Alexandre BOQUET  
**Laboratoire d'Hématologie – CHU Toulouse**

**Panel de référents** (ordre alphabétique) :

Jill CORRE	IUCT-Oncopole	Toulouse
Véronique DE MAS	IUCT-Oncopole	Toulouse
Frédérique DUBOIS	CHU Rangueil	Toulouse
Patrick LAHARRAGUE	CHU Rangueil	Toulouse
Alain MAZALEYRAT	Clinique Pasteur	Toulouse
Jean-Marie MERSEILLE	Centre Hospitalier	Montauban
Claude SAUBESTY	CHU Rangueil	Toulouse

**Le prochain contrôle d'Hématologie Cellulaire aura lieu en 2016**

***Ces documents doivent être archivés selon la réglementation en vigueur.***

Relecture et autorisation du rapport d'essai d'aptitude par le Coordonnateur des programmes :  
**Dr S. ALBAREDE – s.albarede@ctcb.com – Pharmacien Biogiste**

