

Naissance et développement de l'Hématologie  
Clinique dans la région Nord Pas-de-Calais, du  
début des années 60 à nos jours.

Rappel en préambule sur le sang, les maladies  
du sang et les champs d'application de  
l'Hématologie Clinique

Professeur Emérite Francis BAUTERS

# Introduction 1.

- L'Hématologie est la discipline médicale consacrée au diagnostic et au traitement des diverses maladies pouvant altérer chacun des constituants du sang, de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes. Elle n'est pas concernée par les vaisseaux, qui relèvent d'autres spécialités.
- L'Hématologie est subdivisée en trois groupes, très interdépendants:
  - L'Hématologie Clinique, exercée par des médecins cliniciens, quasi exclusivement en hospitalisation publique (CHRU et grands hôpitaux généraux) en raison de l'importance des coûts médicamenteux et en produits sanguins, de la nécessité de pouvoir disposer d'infrastructures lourdes (chambres stériles) et de collaborations multiples, tant médicales que biologiques, et d'une très forte implication en recherche.
  - L'Hématologie Biologique, exercée par des médecins et des pharmaciens biologistes.
  - La Transfusion, exercée par des médecins et des pharmaciens hémobiologistes
- L'Hématologie est rattachée sur le plan universitaire à la première sous-section de la 47<sup>ème</sup> section du CNU : « Hématologie et Transfusion ».
- Ma présentation sera consacrée à l'Hématologie Clinique, que j'ai exercée durant 50 ans au CHRU de Lille (1961 à 2011).

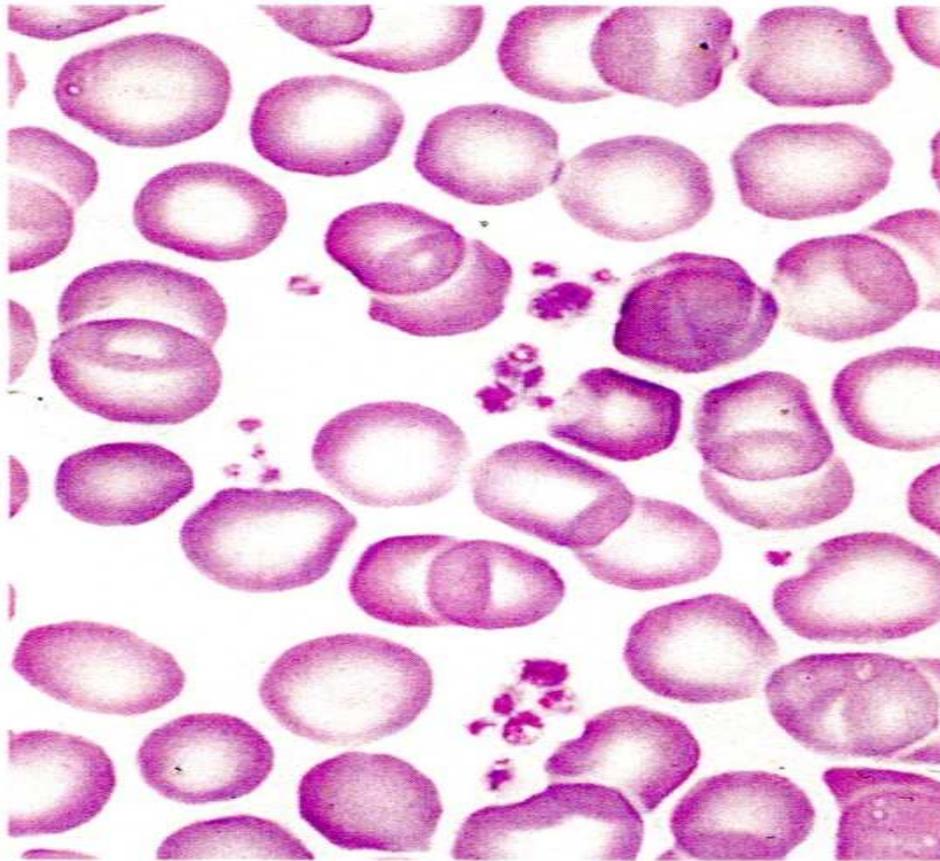
## Introduction 2.

J'adopterai au cours de cet exposé le plan suivant:

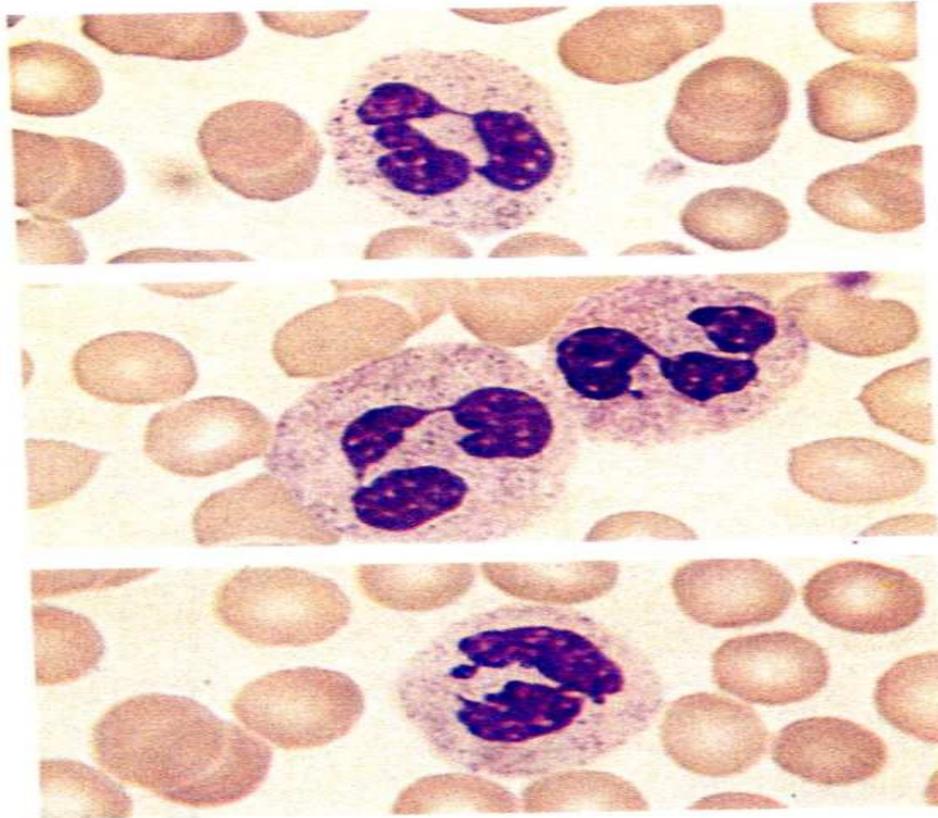
- Rappel sur le sang et les organes hématopoïétiques
- Définitions : hémopathies bénignes et hémopathies malignes
- Organisation de l'Hématologie Clinique
- Les grandes avancées diagnostiques et thérapeutiques en Hématologie Clinique
- L'Hématologie Clinique dans la région Nord Pas-de-Calais du début des années soixante à nos jours

# Composition du sang

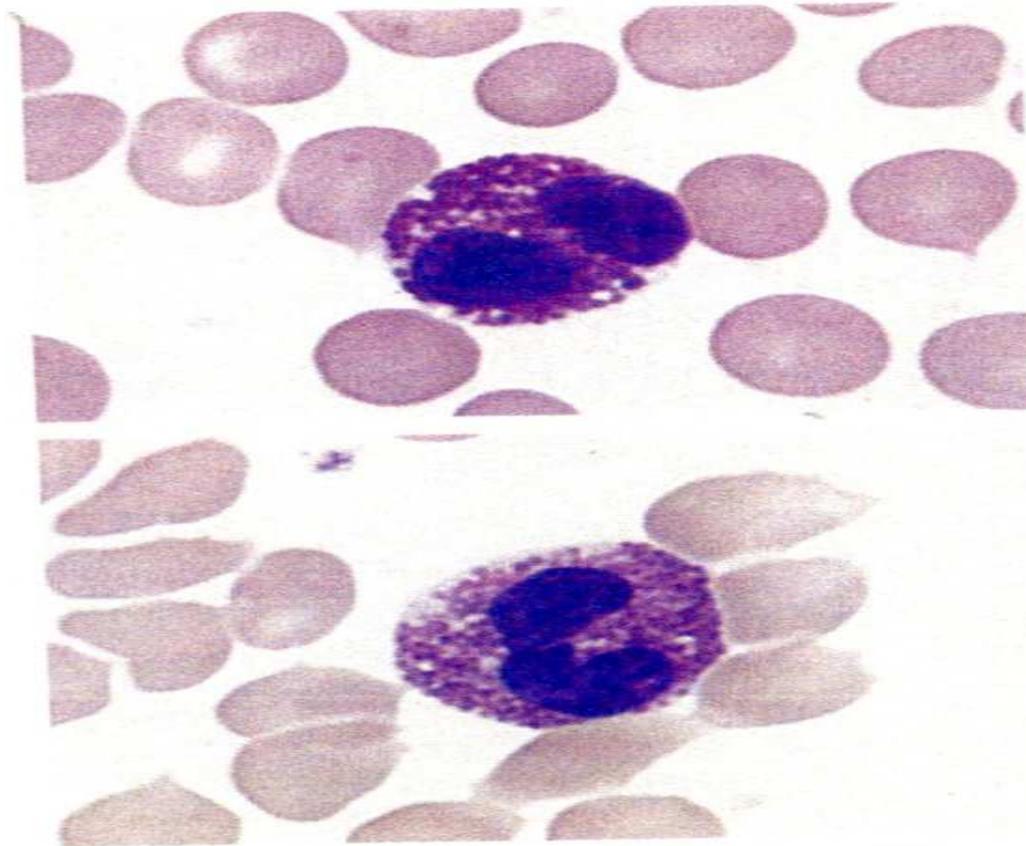
- Suspension de cellules dans un liquide: le plasma
- Plasma: eau, sels minéraux, substances nutritives (glucides, lipides), déchets métaboliques (urée, acide urique), hormones, protéines. Protéines les plus représentées: albumine, immunoglobulines, protéines de la coagulation, entre autres.
- Cellules sanguines:
  - Globules rouges ou hématies. Cellules anucléées. Saturés en hémoglobine. Transport d'oxygène aux tissus
  - Globules blancs ou leucocytes. Sub-divisés en lymphocytes, polynucléaires et monocytes. Lutte contre les agents microbiens et défense immunitaire. Cellules nucléées.
  - Plaquettes ou thrombocytes. Initiation de l'hémostase ou coagulation. Fragments de cytoplasme



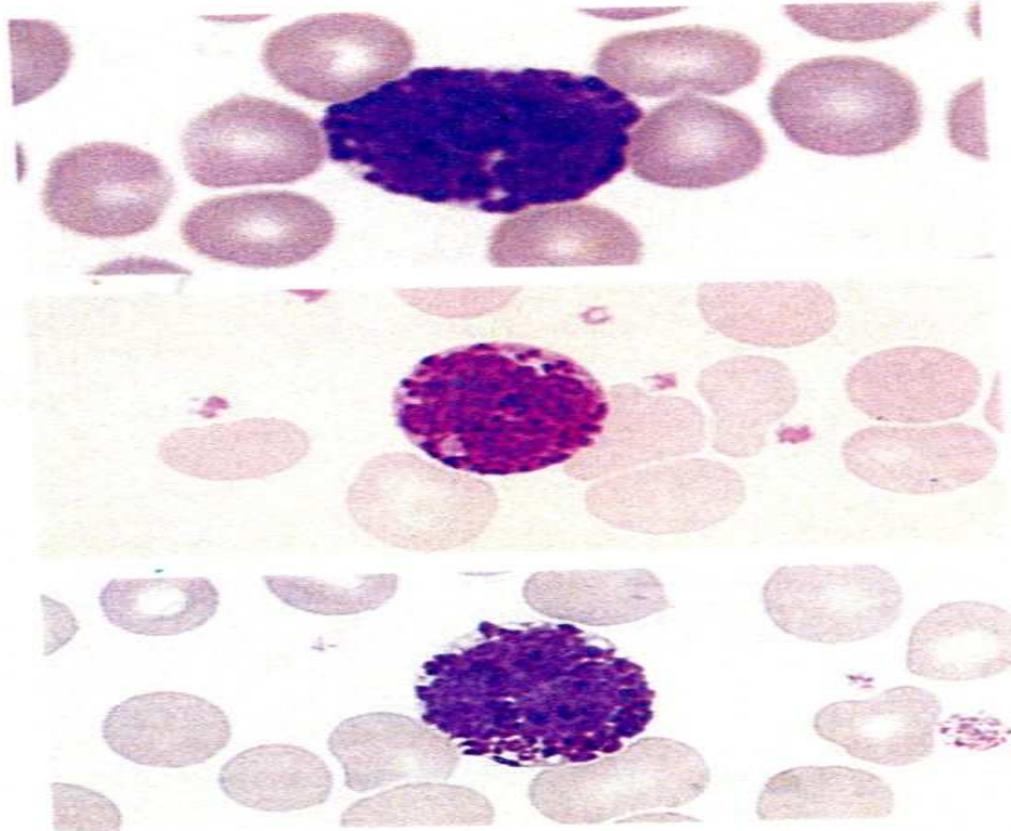
*Fig. 1.53 Normal platelets: in this blood film, made from a finger-prick sample, the platelets have agglutinated into small clumps. This is a regular feature of blood films prepared from blood which has not been collected into an anticoagulant.*



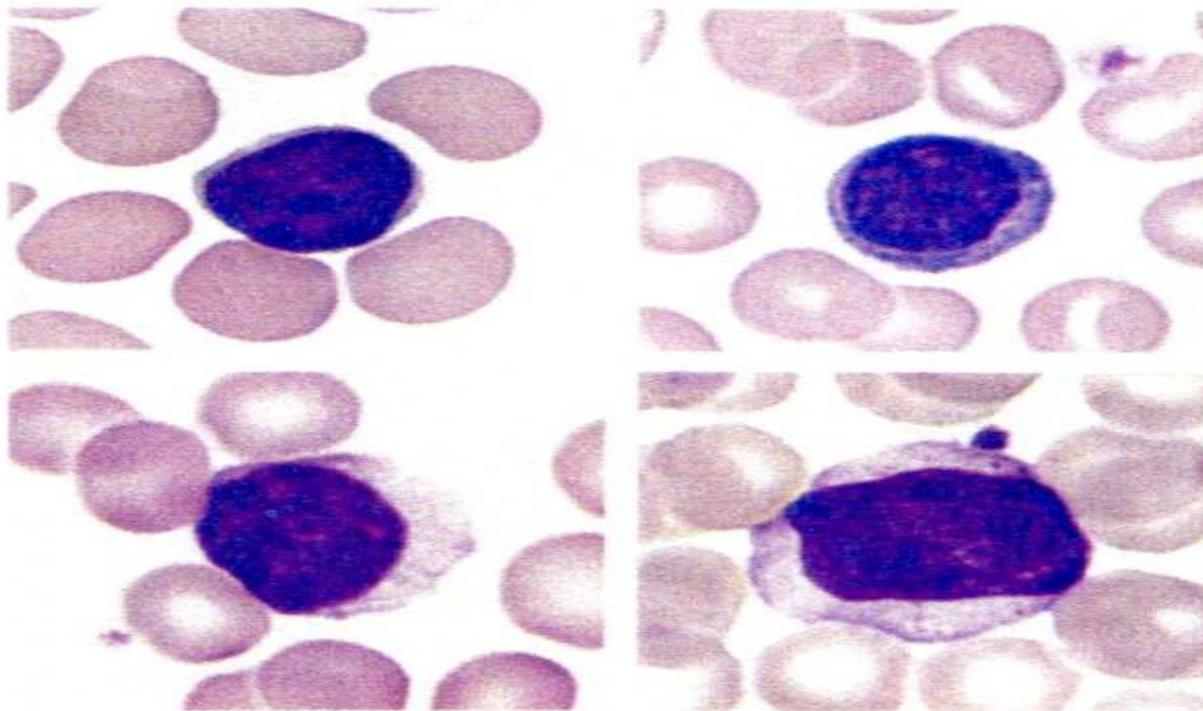
*Fig. 1.55 Normal neutrophils: mature forms showing typical nuclear lobe separation by fine filaments; normal segmented neutrophils may show up to five lobes; (lower) a 'Barr body' is attached to a lobe of the nucleus; this is typical of a female neutrophil and due to the possession of two X chromosomes.*



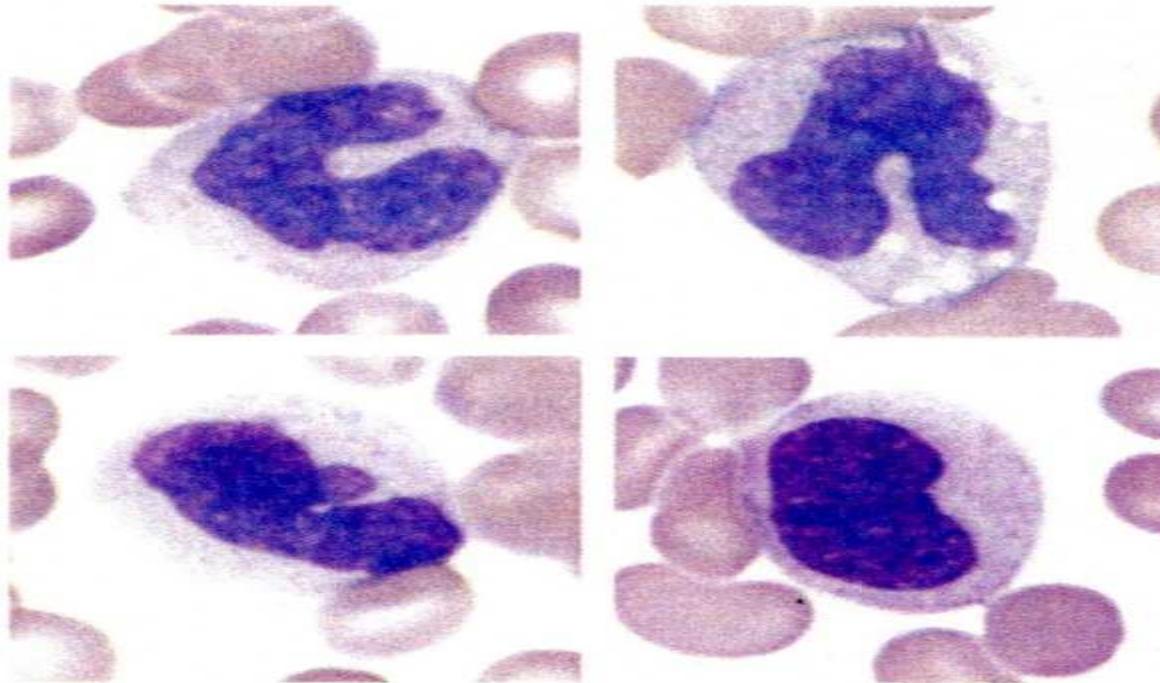
*Fig. 1.57 Normal eosinophils: each of these cells shows two nuclear segments and the typical coarse eosinophilic granulation of the cytoplasm.*



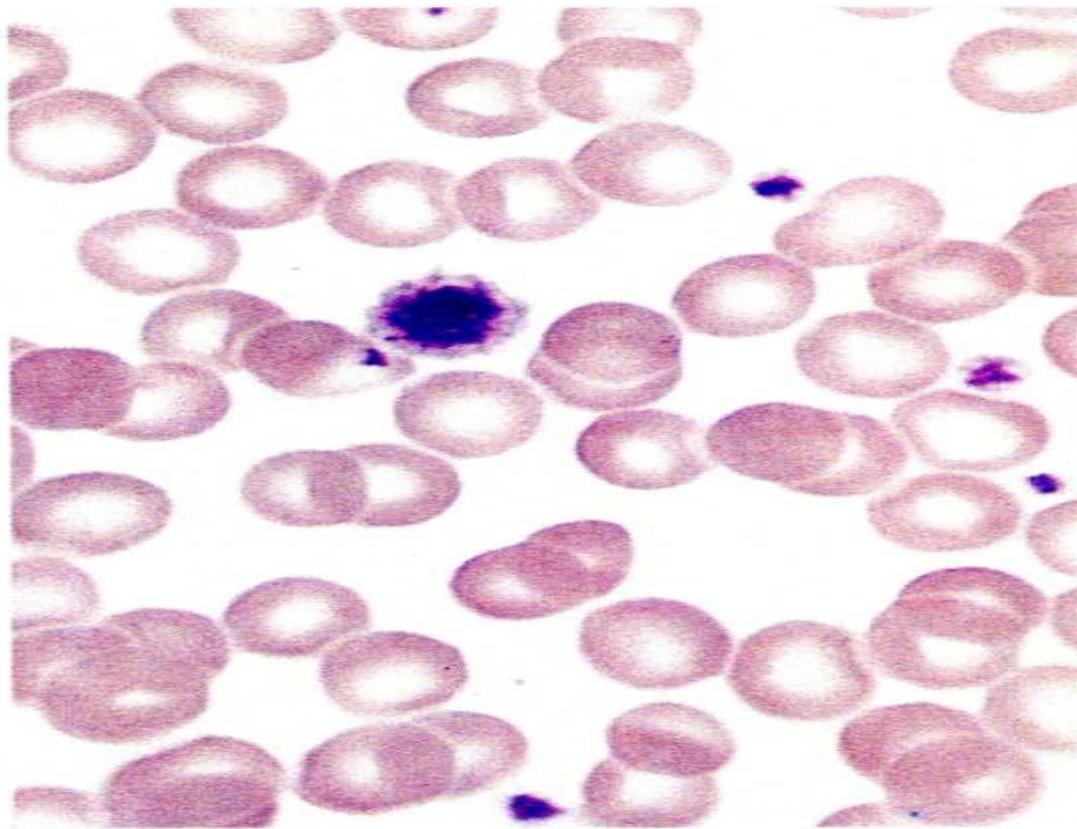
*Fig. 1.58 Basophils: the coarse basophilic granules of these cells often overlie the nucleus, thus obscuring the detail of its segmented structure. Only small numbers of basophils are found in the normal blood film.*



*Fig. 1.60 Lymphocytes: (upper) normal small lymphocytes are 7–12 $\mu$ m in diameter with light blue scanty cytoplasm and a central round nucleus with a condensed amorphous chromatin pattern. Some lymphocytes (lower) have diameters up to 20 $\mu$ m, and even larger forms are found during viral and other infections.*



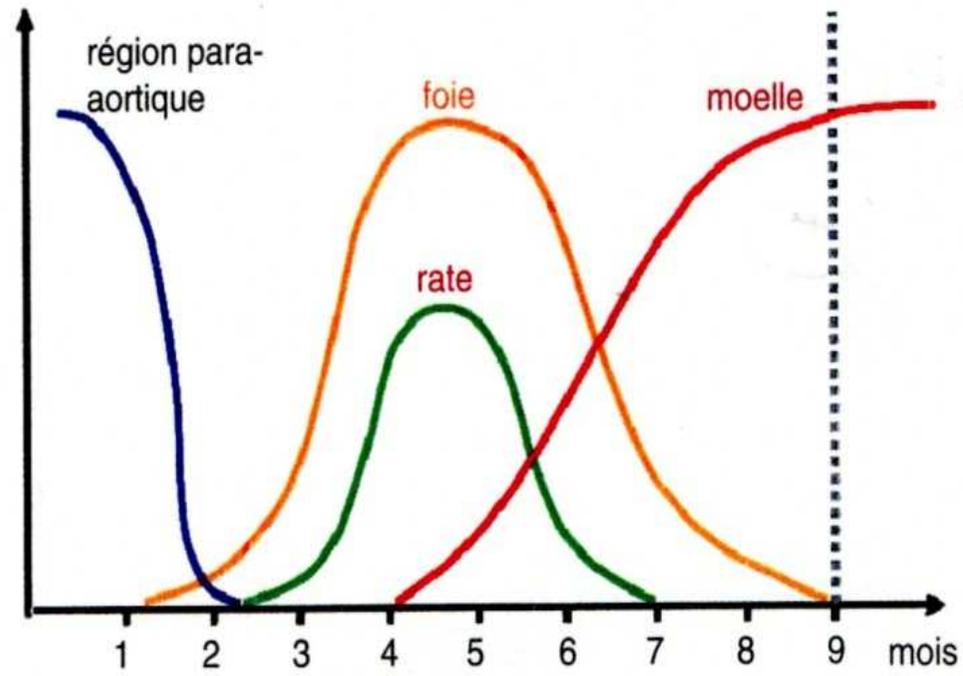
*Fig. 1.59 Monocytes: these cells are usually the largest white cells found in normal blood. The nucleus is usually folded or convoluted, with a moderately fine chromatin pattern. The cytoplasm typically has a grey 'ground glass' appearance with fine azurophilic granules. Some (upper right) have rather prominent cytoplasmic vacuoles.*



*Fig. 1.54 Normal platelets: these platelets show more variation in size than those in Fig. 1.53, the largest measuring approximately  $6\mu\text{m}$  in diameter. Platelets of this size are seen only rarely in normal blood films.*

## Le sang : origine

- Apparition des premiers éléments figurés du sang chez l'homme dès le 21<sup>ème</sup> jour de l'embryogenèse, avec les premiers vaisseaux.
- Produit dans l'AGM (aorte - gonades – mésonéphros) et le sac vitellin (origine mésodermique)
- Entre le 2<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> mois: le foie et la rate prennent la relève
- Dans les 2 derniers mois de la vie intra-utérine: la moelle osseuse devient le site prédominant de l'hématopoïèse
- Après la naissance: l'hématopoïèse est exclusivement médullaire
- Au cours de l'enfance: remplacement progressif du tissu hématopoïétique des os longs par du tissu adipeux
- Chez l'adulte: localisation des  $\frac{3}{4}$  de la moelle osseuse hématopoïétique dans les os plats (sternum, bassin, vertèbres)



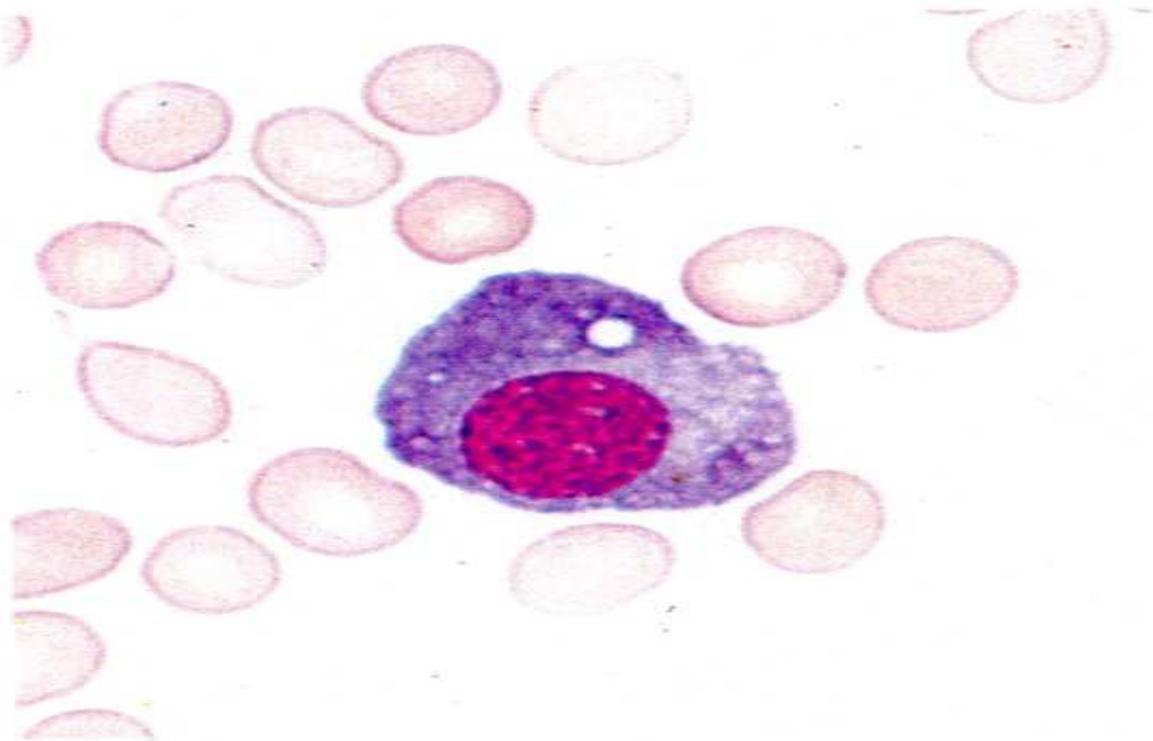
**Fig. 1.1.** Localisation de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus.

# Anatomie de la moelle osseuse hématopoïétique

- Vascularisation +++
- Biopsie ostéo-médullaire: travées osseuses, espaces adipeux et amas de cellules hématopoïétiques plus ou moins matures entourant des sinus vasculaires = **tissu myéloïde**
- Les cellules hématopoïétiques les plus immatures sont fixées à des cellules conjonctives de soutien, stromales, au sein de niches hématopoïétiques
- Des processus de différenciation/maturation se soldent par la libération dans le flux sanguin des cellules les plus matures définitives

## Anatomie des organes lymphoïdes. Organes lymphoïdes centraux: moelle osseuse et thymus

- Outre le tissu myéloïde, la moelle renferme un tissu lymphoïde diffus
- Certaines de ces cellules vont maturer sur place (B-lymphocytes) avant de gagner les organes lymphoïdes périphériques
- D'autres vont migrer dans le thymus et maturer dans cet organe (T-lymphocytes) avant de gagner les organes lymphoïdes périphériques
- Le thymus possède une structure lobulaire avec une zone corticale riche en thymocytes immatures et une zone médullaire composée de lymphocytes T matures.
- Le thymus apparaît dès la 6<sup>ème</sup> semaine de la vie embryonnaire, diminue progressivement après la naissance et involue à la puberté.
- Les B-lymphocytes, dont le stade de maturation ultime est représenté par les plasmocytes, sont les supports de l'immunité humorale (médiées par anticorps). Les T- lymphocytes de l'immunité cellulaire.



*Fig. 1.44 Plasma cell: typical eccentric nucleus with basophilic cytoplasm, prominent perinuclear clearing and a single vacuole.*

# Anatomie des organes lymphoïdes. Organes lymphoïdes périphériques

- Comprennent: les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales, le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) et le système lymphoïde cutané. En outre: lymphocytes présents dans tous les organes sauf le SNC
- Ganglion lymphatique: de l'extérieur vers le centre: zone corticale externe avec les follicules lymphoïdes (B-lymphocytes), zone paracorticale avec T-lymphocytes, zone médullaire pauvre en cellules.
- Rate: pulpe rouge très vascularisée et pulpe blanche périartériolaire

# Hématopoïèse

- Durée de vie limitée des cellules sanguines définitives spécialisées issues du tissu myéloïde → Nécessité de production par la moelle osseuse durant toute la vie de ces cellules en quantités très importantes pour assurer leur renouvellement
- Toutes les cellules sanguines ont une origine commune: les cellules-souches hématopoïétiques (CSH) primitives. Deux fonctions: autorenouvellement (pérennisation de l'hématopoïèse) et production de cellules différenciées
- La « cascade » hématopoïétique va aboutir à la production des cellules définitives après un certain nombre d'étapes de différenciation et de maturation. Elle comprend trois compartiments:
  - Progéniteurs ou CSH, morphologiquement indifférenciés
  - Précurseurs, morphologiquement différenciés
  - Cellules différenciées matures

# CSH

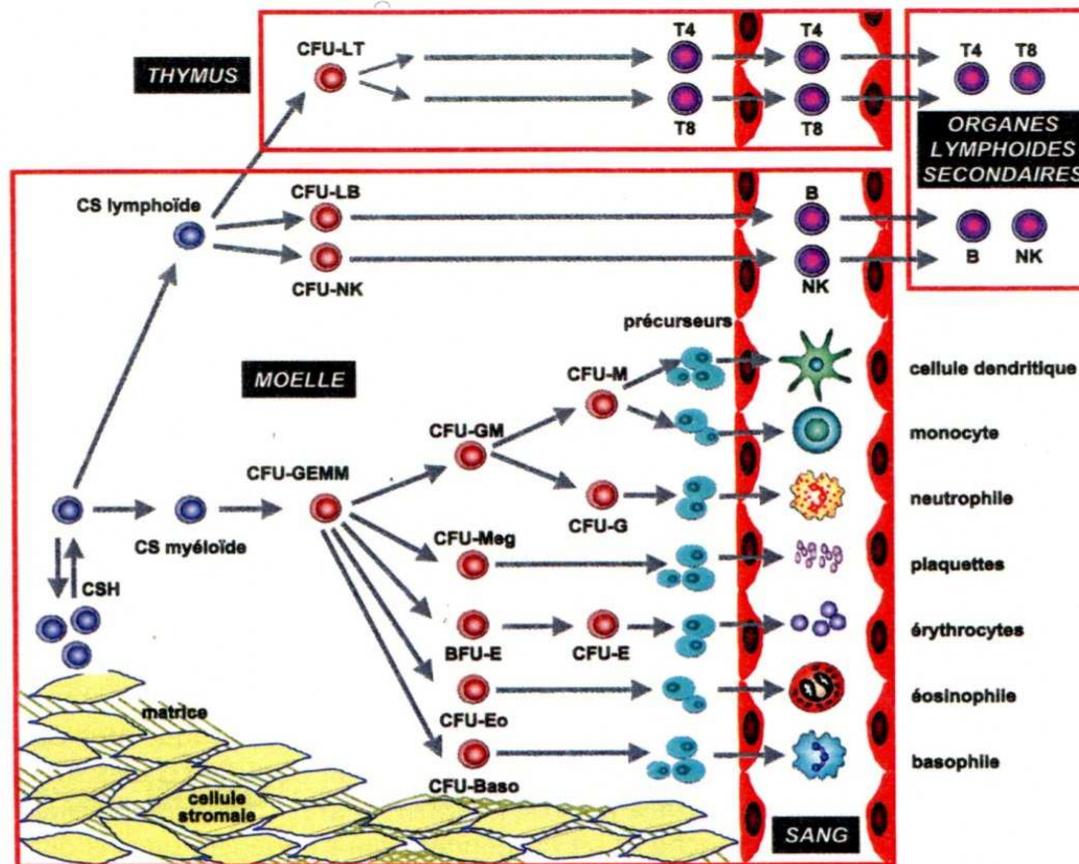
- CSH primitives: sous-population très minoritaire. Expriment en surface le marqueur CD34 (sialomucine). Progéniteurs multipotents capables de restaurer une hématopoïèse complète, lymphoïde et myéloïde, après myéloablation (certains conditionnements d'allogreffes). Faible activité mitotique → état de quiescence prédominant → protection vis-à-vis des chimiothérapies antimitotiques à doses conventionnelles
- Maturation des CSH primitives → populations de CS de plus en plus engagées vers les diverses lignées cellulaires
- Les CS ne sont pas reconnaissables morphologiquement. Identification par des techniques d'immunomarquage et quantification des CS myéloïdes par des techniques spécialisées de culture cellulaire basées sur la clonogénicité ou capacité de former des colonies
- Deux propriétés très importantes des CSH mises à profit en thérapie cellulaire (greffes de CSH): résistance à la congélation à -196°C (azote liquide) et migration dans le sang → collecte possible par cytophérèse
- NB. Présence aussi dans la moelle osseuse de CS mésenchymateuses → cellules du stroma médullaire, ostéoblastes, adipocytes et cellules musculaires lisses

# Précurseurs

- Dans chaque lignée, les progéniteurs les plus matures se différencient en précurseurs qui sont alors morphologiquement identifiables
- Précurseurs myéloïdes normalement cantonnés dans la moelle osseuse. Passage sanguin pathologique
- Au terme de leur maturation, les précurseurs → cellules matures spécialisées → sang

# Régulation de l'hématopoïèse

- Phénomène très complexe faisant appel, entre autres, à des molécules indispensables à l'élaboration des cellules matures de chaque lignée: les facteurs de croissance hématopoïétiques
- CSH: renferment des récepteurs membranaires pour le Stem Cell Factor (SCF) et d'autres interleukines. Actifs sur le cycle cellulaire puisque les CSH primitives sont majoritairement quiescentes
- Facteurs de différenciation terminale: érythropoïétine (EPO) pour la lignée rouge, thrombopoïétine (TPO) pour la lignée plaquettaire, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) pour la lignée granuleuse (polynucléaires)



**Fig. 1.3.** Cascade hématopoïétique.

Les progéniteurs clonogéniques (en anglais CFU, *Colony-Forming Unit*) sont principalement : la CFU-GEMM (*Granulocytic-Erythroid-Megakaryocytic-Monocytic*), la CFU-GM, la CFU-G, la CFU-M, le progéniteur commun mégacaryocytaire et érythroblastique MEP, le BFU-E (*Burst-Forming Unit Erythroid*), le BFU-Mk (mégacaryocytaire), et les CFU-Eo (éosinophile) et CFU-Baso (basophiles).

# Techniques d'exploration des cellules sanguines et médullaires – I -

## 1/ Hémogramme ou NFS

- A partir d'un prélèvement de sang recueilli sur anticoagulant (EDTA)
- Détermination des paramètres quantitatifs par des automates
- Détermination de la formule leucocytaire (leucogramme) au microscope (frottis sanguins)
- Recherche sur les frottis d'éventuelles anomalies morphologiques des diverses cellules ou de cellules anormales

## 2/ Myélogramme

- Moelle osseuse prélevée par ponction au trocart (sternum ou bassin)
- Détermination des pourcentages respectifs des diverses cellules (précurseurs et cellules différenciées définitives) sur frottis
- Recherche d'anomalies morphologiques et de cellules anormales

NB. Possibilité sur les prélèvements sanguins et médullaires de réaliser d'autres analyses sur des populations cellulaires anormales: immunocytochimie, immunophénotypage par cytométrie en flux, cytogénétique, biologie moléculaire...

# Techniques d'exploration des cellules sanguines et médullaires – II-

## 3/ Biopsie médullaire

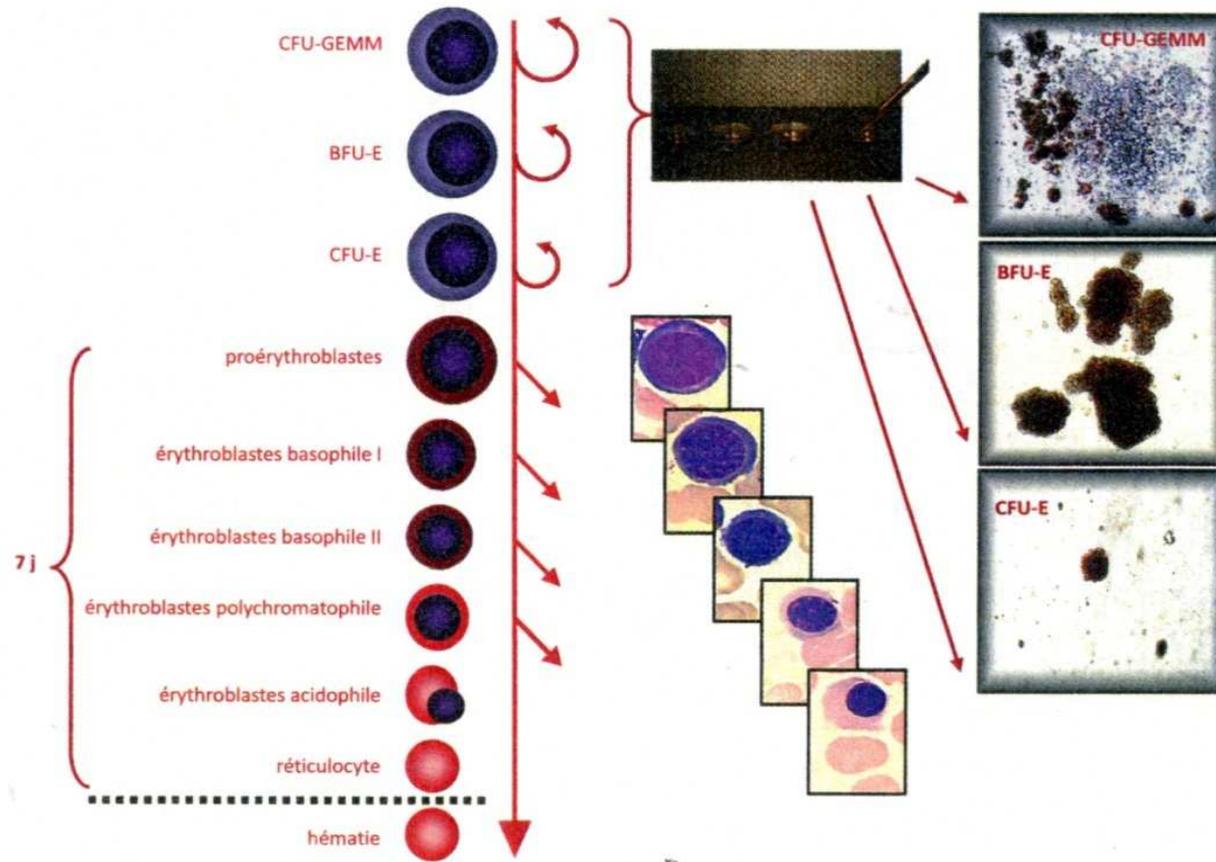
- Complète le myélogramme dans certaines hémopathies en permettant une étude histologique de la moelle osseuse
- Prélèvement à l'épine iliaque postéro-supérieure d'un cylindre d'os spongieux. Examen au microscope selon les techniques histologiques habituelles. Immunohistochimie possible
- Intérêt: richesse médullaire réelle, étude du tissu de soutien (myélofibrose), recherche de cellules anormales disposées en îlots (métastases, cellules lymphomateuses)

# Hémogramme normal en fonction du sexe et de l'âge

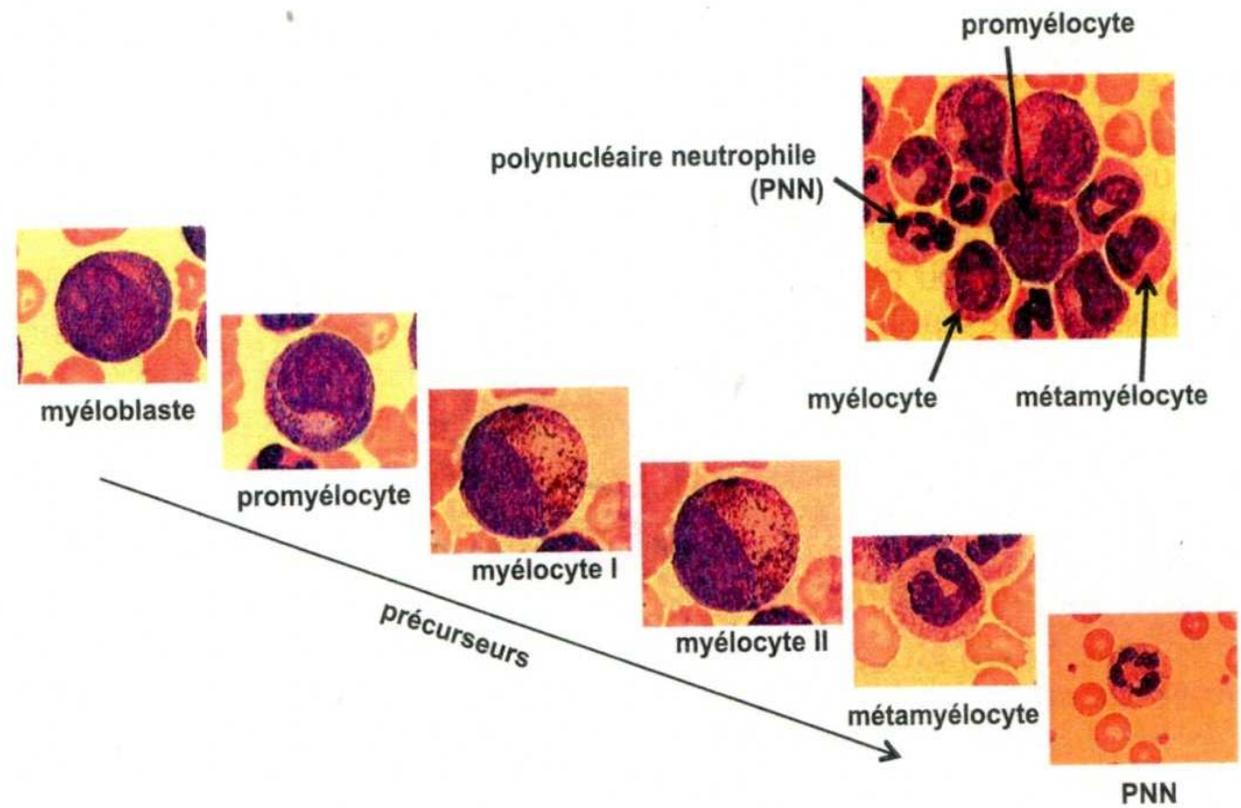
	Homme	Femme	Enfant	Nouveau-né
Nb de globules rouges $10^{12}/l$	4,5 à 6,2	4 à 5,4	3,6 à 5	5 à 6
Hémoglobine (g/dl)	13 à 17	12 à 16	12 à 16	14 à 20
Hématocrite (%)	40 à 52	35 à 47	36 à 44	44 à 62
VGM (fl)	82 à 98	82 à 98	$78 \pm 8$	106
TCMH (pg)	$29 \pm 2$	$29 \pm 2$	$27 \pm 4$	34
CCMH (g/dl)	32 à 36	32 à 36	32 à 36	32 à 36
Nb de leucocytes $10^9/l$	4 à 10	4 à 10	4 à 12	10 à 25
Neutrophiles	$1,7 \text{ à } 7 \cdot 10^9/l$	$1,7 \text{ à } 7 \cdot 10^9/l$	30%	30%
Eosinophiles	$0,05 \text{ à } 0,5 \cdot 10^9/l$	$0,05 \text{ à } 0,5 \cdot 10^9/l$	2%	2%
Basophiles	$0 \text{ à } 0,05 \cdot 10^9/l$	$0 \text{ à } 0,05 \cdot 10^9/l$	0%	0%
Lymphocytes	$1,5 \text{ à } 4 \cdot 10^9/l$	$1,5 \text{ à } 4 \cdot 10^9/l$	60%	60%
Monocytes	$0,1 \text{ à } 1,2 \cdot 10^9/l$	$0,1 \text{ à } 1,2 \cdot 10^9/l$	5%	5%
Nb de plaquettes $10^9/l$	150 à 500	150 à 500	150 à 500	150 à 500

**Tableau 1.1. Le myélogramme normal (adulte)**

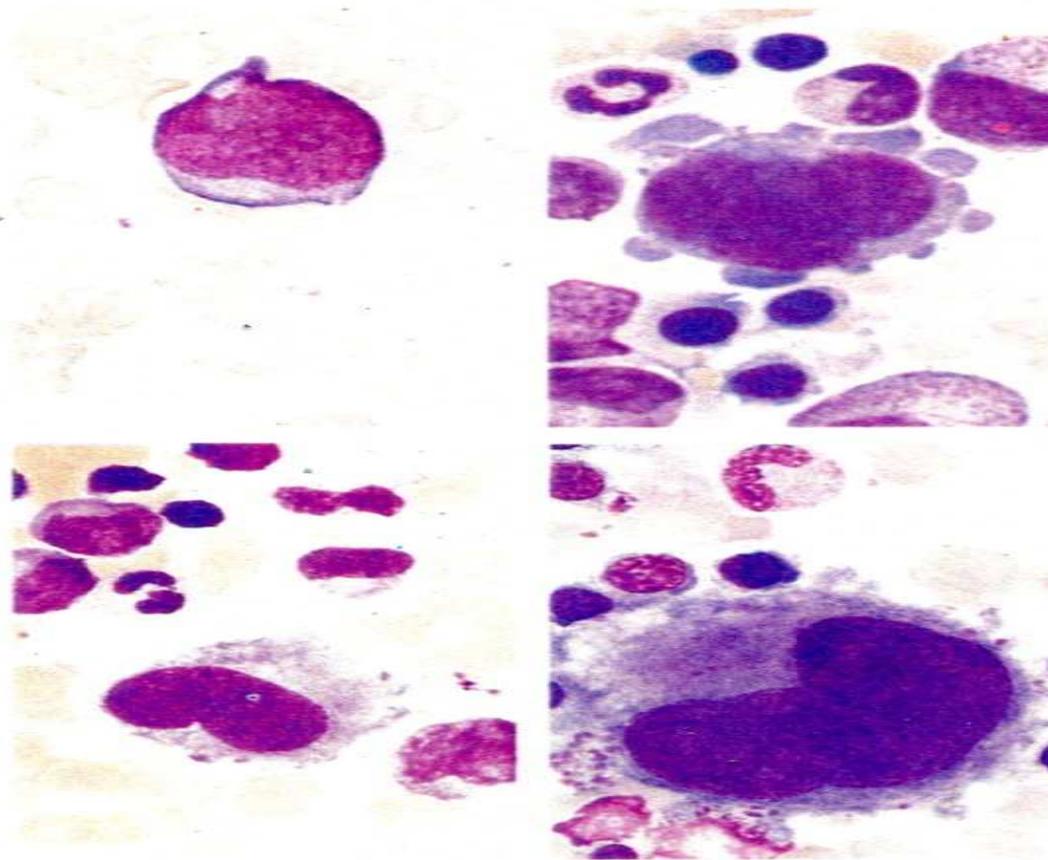
Richesse	Normale : environ 30 à 60 cellules nucléées/champ ( $\times 1\ 000$ )	
Lignée plaquettaire (mégacaryocytes)	Présents	
Cellules indifférenciées (hémoblastes)	1–2 %	
Lignée granulocytaire neutrophile	Myéloblastes	2–3 %
	Promyélocytes	4–8 %
	Myélocytes	10–15 %
	Métamyélocytes	15–20 %
	Polynucléaires	20–30 %
Lignée éosinophile	1–4 %	
Lignée basophile	0,5–1 %	
Lignée érythroblastique	Proérythroblastes	1–2 %
	Érythroblastes basophiles	4–8 %
	Érythroblastes polychromatophiles	6–10 %
	Érythroblastes acidophiles	4–10 %
Lignée monocytaire	2–3 %	
Lymphocytes	5–15 %	
Plasmocytes	1–3 %	
Commentaires :		



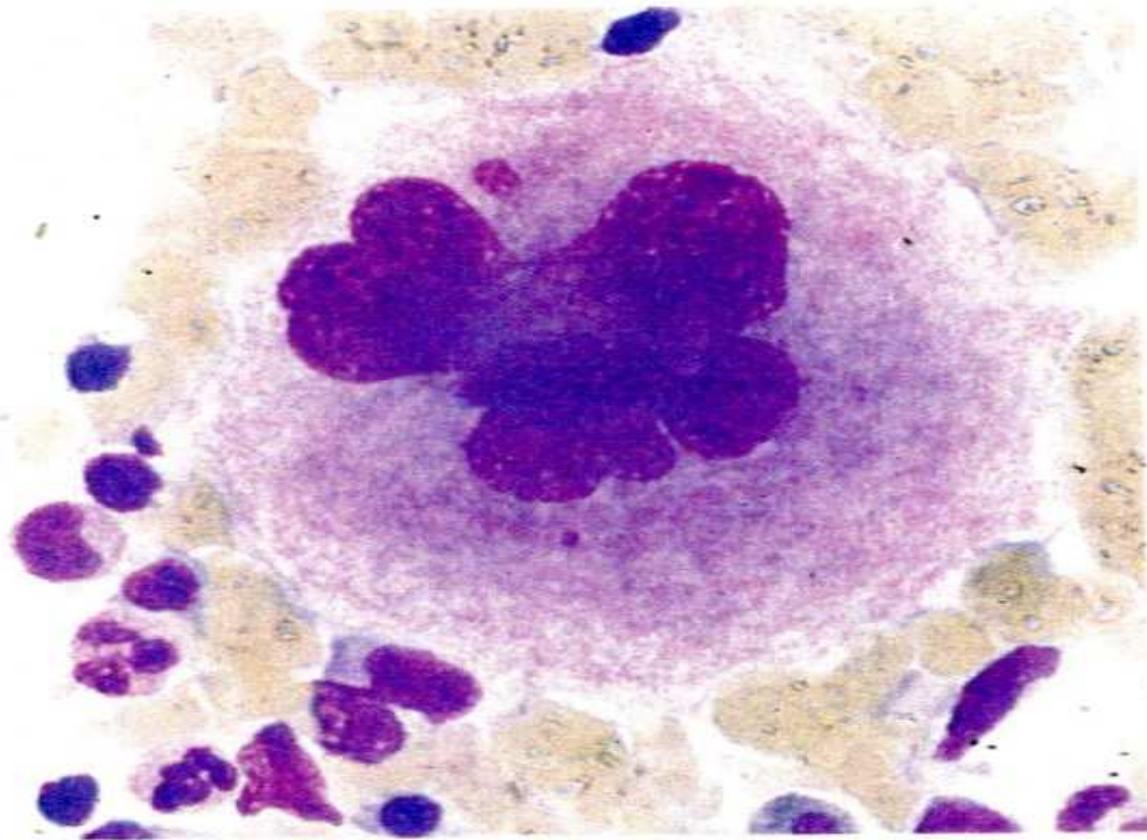
**Fig. 1.5. Érythropoïèse.**



**Fig. 1.12.** Granulopoïèse.



*Fig. 1.42 Megakaryocyte development: (upper) megakaryoblasts with nucleoli; (lower left) early bilobed megakaryocyte without obvious cytoplasmic granulation; (lower right) larger megakaryocyte with obvious early granulation of cytoplasm.*



*Fig. 1.43 Megakaryocyte: mature megakaryocyte with many nuclear lobes and pronounced granulation of its cytoplasm.*

# Techniques d'exploration des adénopathies

- Etude cytologique = adénogramme après ponction à l'aiguille fine. Confection de frottis (idem leucogramme ou myélogramme)
- Etude histologique = biopsie ganglionnaire chirurgicale. Possibilité sur fragments non fixés d'études bactériologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques, moléculaires...

# Définitions: hémopathies bénignes et hémopathies malignes - I -

## 1/ Hémopathies bénignes

- La plupart sont acquises et d'origine réactionnelle
- Se traduisent par une diminution de telle ou telle lignée sanguine (cytopénies)
- Myélogramme le plus souvent inutile
- Exemples: anémies carencielles (fer, facteurs antipernicieux: vitamine B12 et acide folique); cytopénies auto-immunes, purpura thrombopénique idiopathique, anémies hémolytiques auto-immunes)
- Certaines sont constitutionnelles et affectent principalement la structure ou le métabolisme des GR (thalassémies, drépanocytose, sphérocytose héréditaire, érythroenzymopathies, etc...) ou les protéines de la coagulation (hémophilie, maladie de Willebrand)

## 2/ Hémopathies malignes

- Résultent d'anomalies du génome (mutations, translocations) apparaissant au cours de l'hématopoïèse. Maladies dites clonales c'est-à-dire dérivant d'un même progéniteur/précurseur hématopoïétique anormal (clone)
- Leucémies aiguës. Le progéniteur/précurseur a perdu sa capacité de différenciation et prolifère de façon excessive. Les cellules clonales ou blastes s'accumulent dans la moelle et passent dans le sang
- Syndromes myélodysplasiques. L'anomalie clonale se traduit par une hématopoïèse inefficace avec avortement intra-médullaire des précurseurs myéloïdes. Cytopénies d'une ou plusieurs lignées sanguines. Transformation leucémique aiguë fréquente dans certains SMD.

## Définitions: hémopathies bénignes et hémopathies malignes – III -

- Syndromes myéloprolifératifs. Le progéniteur/précurseur myéloïde a gardé sa capacité de différenciation terminale tout en proliférant de façon excessive
  - de la lignée rouge donne lieu à la polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez
  - de la lignée granulocytaire → leucémie chronique
  - de la lignée plaquettaire → thrombocytémie essentielle
  - d'hyperproduction médullaire et de myélofibrose primitive

L'atteinte préférentielle  
polyglobulie primitive

L'atteinte préférentielle  
myéloïde

L'atteinte préférentielle  
thrombocytémie

Une association  
myélofibrose →

Chaque...

## Définitions: hémopathies bénignes et hémopathies malignes – IV -

- La grande majorité des hémopathies malignes survient chez des sujets âgés, voire très âgés, seule une variété de leucémie aiguë prédominant chez l'enfant
- Les progrès thérapeutiques sont tels que de plus en plus de ces malades sont traités dans un but curatif, par des protocoles complexes, générant de ce fait des hospitalisations prolongées et des coûts très élevés

- La quasi-totalité des disciplines médicales fait appel peu ou prou à l'Hématologie Biologique mais l'aide apportée par les hématologistes biologistes à leurs collègues cliniciens est décisive dans les domaines de l'Hématologie Cellulaire et de l'Hémostase
- De même, les hématologistes cliniciens sont de très gros consommateurs de produits sanguins labiles (concentrés de GR et de plaquettes) et de médicaments dérivés du plasma (sérumalbumine, immunoglobulines, fractions coagulantes), Les liaisons avec l'Etablissement Français du Sang (EFS) et le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) sont donc étroites et constantes. Il incombe aussi à certains Etablissements de Transfusion Sanguine (ETS) d'intervenir dans la préparation des greffons pour greffe de CSH.

- L'Hématologie Clinique collabore étroitement avec beaucoup d'autres disciplines médicales. Citons la radiologie avec les diverses techniques d'imagerie (lymphomes), la médecine interne, mise à contribution dans certaines hémopathies bénignes, la cardiologie en raison de la toxicité myocardique de certains antimitotiques, la néphrologie, la réanimation polyvalente pour lutter contre les conséquences des complications infectieuses parfois gravissimes observées durant les périodes d'aplasie médullaire post-thérapeutique
- En dehors de l'Hématologie Biologique, la pratique de l'Hématologie Clinique exige l'accès à d'autres laboratoires spécialisés: immunologie, cytogénétique, biologie moléculaire, anatomie pathologique, bactériologie, virologie.

- Outre les activités de soins, la recherche clinique tient une place importante en Hématologie Clinique. Dans le domaine des hémopathies malignes, un grand nombre de médicaments font l'objet d'expérimentations dans le cadre d'essais contrôlés de phase I, II ou III, après avoir bien entendu obtenu l'accord des patients et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale. Cette activité de recherche clinique nécessite des moyens humains importants (ARC et TRC). Elle a permis d'enregistrer des progrès thérapeutiques majeurs dans la plupart des hémopathies malignes
- Nous ne parlerons pas ici des activités d'enseignement de l'Hématologie Clinique qui nécessitent pourtant un lourd investissement de tous les médecins quel que soit leur statut: hospitalier ou hospitalo-universitaire

# Les grandes avancées diagnostiques en Hématologie Clinique - I -

Nous envisagerons ici uniquement les hémopathies malignes

## 1/ Cytologie

Immunophénotypage des cellules hématopoïétiques du sang ou de la moelle par cytométrie en flux ou immuno-fluorescence sur lame. Applications: numération des sous-populations de lymphocytes sanguins, détermination à visée diagnostique de la filiation d'une population cellulaire anormale (intérêt +++ dans les hémopathies lymphoïdes chroniques), suivi de la maladie résiduelle après traitement

## 2/ Cytogénétique

Mise en évidence d'anomalies chromosomiques au sein des cellules anormales dans la quasi-totalité des hémopathies malignes. Intérêt diagnostique et pronostique (LA, SMD, LLC...). Les anomalies peuvent être quantitatives (perte de matériel chromosomique ou, au contraire, duplication partielle ou totale de certains chromosomes) ou qualitatives (translocations, inversions). Le caryotype conventionnel peut être affiné par des techniques faisant appel à des sondes fluorescentes (FISH)

3/ Biologie moléculaire

Complément de la cytogénétique dans les hémopathies malignes. Mise en évidence de remaniements géniques par différentes techniques, l'amplification par PCR étant de loin la plus sensible.

Ex: gène de fusion bcr/abl dans la LMC, mutation activatrice du gène JAK<sub>2</sub> dans la MV, mutations de certains gènes dans des LA à caryotype normal. Intérêt diagnostique, pronostique et suivi de la maladie résiduelle

4/ Anatomie Pathologique

Techniques d'immunohistochimie sur blocs d'inclusion médullaires ou ganglionnaires.

5/ Imagerie

- Diverses techniques appliquées dans le domaine des lymphomes (recherche d'adénopathies profondes, étude du foie et de la rate, recherche de localisations viscérales)

- Progrès continu au fil des décennies: radiographies sans préparation → radiographies après opacification d'organes de voisinage → tomographies → échographie → tomodensitométrie (scanner) → imagerie par résonance magnétique (IRM) → tomoscintigraphie par émission de positons ou PET-Scan

- Intérêt diagnostique (bilan d'extension) et dans le cadre de l'appréciation de l'efficacité du traitement

## A/ Hémopathies malignes

### 1/ Chimiothérapie antimitotique

- Représente toujours le procédé thérapeutique le plus utilisé dans la plupart des hémopathies malignes
- La découverte, déjà ancienne, des alcaloïdes de la pervenche, des anthracyclines et de certains antimétabolites comme l'aracytine a transformé le pronostic de certaines LA et des lymphomes
- Mise au point de protocoles de polychimiothérapie comme l'ABVD dans la maladie de Hodgkin ou le CHOP dans les lymphomes non Hodgkiniens. Multiplication des points d'impact sur les cellules malignes
- Dernier grand groupe d'antimitotiques: analogues des purines. Progrès très important dans le traitement des hémopathies lymphoïdes chroniques (LLC)

## Les grandes avancées thérapeutiques en Hématologie Clinique - I bis-

- La complication majeure de la chimiothérapie antimitotique est l'aplasie médullaire, consécutive à la toxicité non sélective de la plupart des produits sur toutes les lignées cellulaires à index mitotique élevé, dont les CSH (à l'exception des CSH les plus primitives)

Survenue de pancytopenies plus ou moins profondes et prolongées avec risque d'anémie sévère lié au déficit en GR, risque infectieux bactérien (et fongique) lié à la neutropénie et risque hémorragique lié à la thrombopénie

## Les grandes avancées thérapeutiques en Hématologie Clinique - II -

### 2/ Amélioration continu du support transfusionnel

- Concentrés de GR déleucocytés (limitation de l'allo-immunisation anti-HLA, suppression du risque de transmission de certaines viroses, comme le CMV), concentrés plaquettaires d'aphérèse (donneurs uniques). Efficacité +++ pour combattre l'anémie et le risque hémorragique des AM post-CT
- Recours possible à l'érythropoïétine recombinante pour stabiliser le taux d'hbine dans certains CT au long cours peu aplasiantes

### 3/ Efficacité optimale des moyens de lutte contre le risque infectieux

- Avènement de deux classes d'antibiotiques antibactériens majeures: les céphalosporines et les aminosides, d'antifongiques très puissants comme les thiazolés et les échinocandines
- Mise au point de chambres stériles de plus en plus performantes, indispensables dans la lutte contre certaines infections fongiques systémiques (aspergillose)
- Prélèvements de CSH circulantes par cytophérèse chez le malade et réinjection après CT lourde (dénomination impropre d'autogreffe). Traitement de référence dans le myélome du sujet jeune
- Recours possible à un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) pour réduire la sévérité des phases de neutropénie post-CT (lymphomes)

## Les grandes avancées thérapeutiques en Hématologie Clinique - III -

### 4/ Avènement des allogreffes de CSH

- Pionnier: E. Donnall Thomas, à Seattle. Prix Nobel de Médecine en 1990
- Avancée +++ dans le traitement de la LMC, des LA et des SMD de mauvais pronostic, mis préalablement en rémission
- Recueil des CSH (moelle ou sang) chez un donneur identique dans le système majeur d'histocompatibilité (HLA), apparenté ou non
- Conditionnement du malade avec destruction plus ou moins complète de sa moelle osseuse (ICT, CT)
- Injection i.v. du greffon qui va repeupler la moelle osseuse.
- Les cellules immunocompétentes (lymphoïdes) du donneur vont exercer une action très puissante à l'encontre des cellules malignes résiduelles du malade. Ces cellules immunocompétentes vont par contre agresser plus ou moins gravement certains tissus normaux du malade (maladie du greffon contre l'hôte), d'où nécessité d'un T. immunosuppresseurs prolongé
- Efficacité +++ mais toxicité+++. A réserver aux moins de 60 ans, sauf exceptions (conditionnements non myéloablatifs)

# Les grandes avancées thérapeutiques en Hématologie Clinique - IV -

## 5/ Immunothérapie

Développement d'anticorps monoclonaux humanisés actifs contre certains antigènes portés par les cellules malignes. Ex: rituximab, actif à l'encontre de la molécule CD20 portée par la plupart des B-lymphocytes. Progrès thérapeutique+++ dans certains lymphomes non Hodgkiniens, Il a aussi été mis au point des anticorps monoclonaux conjugués, pouvant transporter des radioisotopes ou des molécules cytotoxiques.

## 6/ Thérapeutiques ciblées

Agissent directement au niveau des anomalies moléculaires à l'origine de telle ou telle hémopathie

Ex:

- Inhibiteurs de tyrosine-kinase: imatinib dans la LMC: progrès décisif;  
ibrutinib dans la LLC: traitement très prometteur

- Agents différenciants : acide tout trans-rétinoïque (ATRA) dans la leucémie aiguë promyélocytaire

-

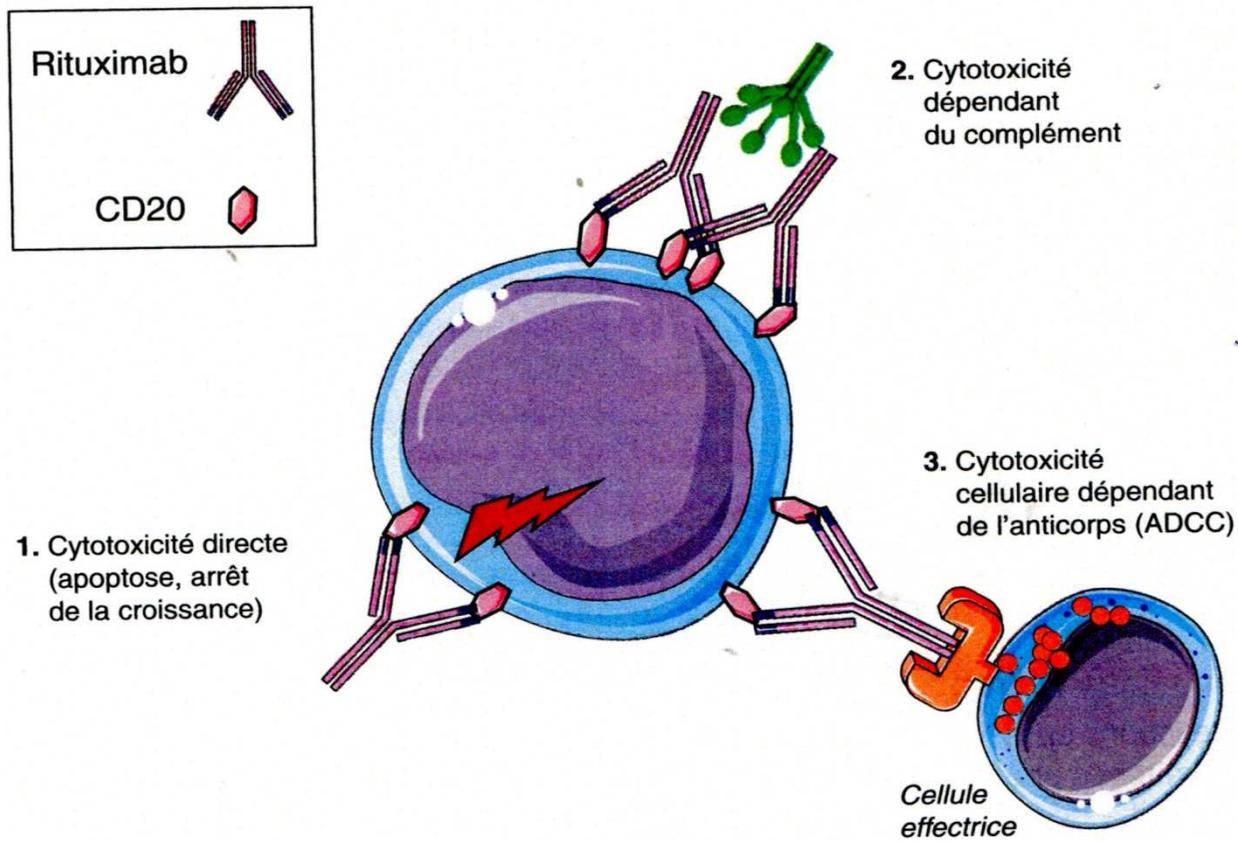
: azacytidine dans les SMD

-

immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide dans le myélome

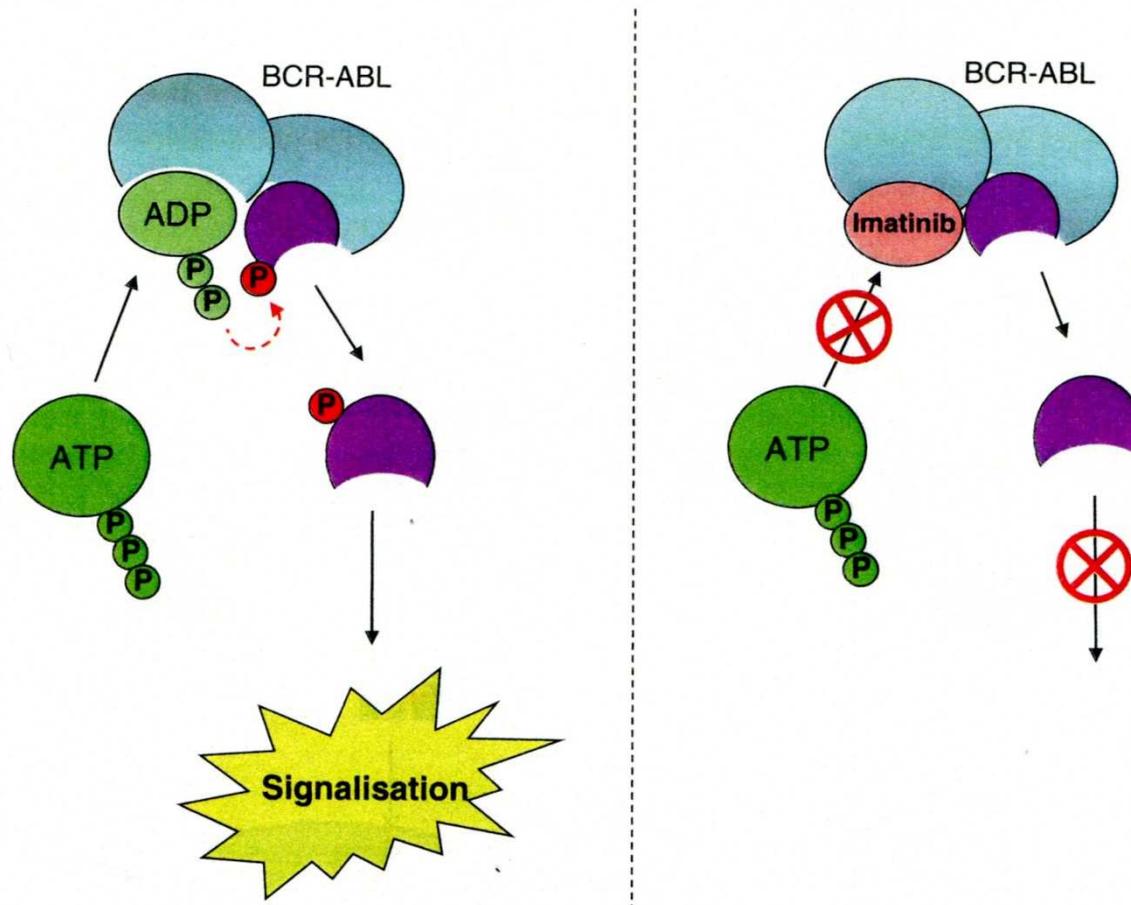
Agents hypométhylants

Agents



**Fig. 18.3. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux libres (exemple du rituximab).**

1. Effet antitumoral direct proapoptotique. 2. Lyse médiée par le complément *via* la formation d'un complexe d'attaque membranaire. 3. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) *via* l'engagement des cellules NK et/ou des macrophages par leurs récepteurs aux Ig (FcR).



**Fig. 18.5.** Mécanisme d'action de l'imatinib.

L'imatinib bloque l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL en empêchant la fixation de l'ATP sur l'enzyme. Il rend ainsi impossible la phosphorylation de son substrat et bloque la signalisation intracellulaire.

# Les grandes avancées thérapeutiques en Hématologie Clinique –V -

## B/ Hémopathies bénignes

- Mise au point de préparations de fer injectables par voie veineuse avec une bonne tolérance (certaines anémies ferriprives)
- Immunoglobulines polyvalentes à forte posologie dans les cytopénies auto-immunes
- Nouveaux anticoagulants oraux à activité antithrombine ou anti-Xa. Plus maniables que les antivitamines K (AVK)

# L'Hématologie Clinique dans la région Nord-Pas-de-Calais du début des années 60 à nos jours

- | -

## A/ CHRU de Lille

- L'Hématologie Clinique est probablement la plus jeune des disciplines médicales au CHRU de Lille puisqu'elle n'a vu le jour qu'au début des années 60. Auparavant, elle était exercée par d'autres spécialités médicales, notamment la Médecine Interne
- C'est le Pr Charles Gernez-Rieux qui est à l'origine de l'individualisation de l'Hématologie Clinique et de l'organisation de la Transfusion Sanguine, toutes deux placées sous la responsabilité du Pr Maurice Goudemand
- Initialement, l'Hématologie Clinique a commencé petit puisqu'elle consistait en 3 lits au sein de la très importante Clinique Pneumo-Phtisilogique du Pr Charles Gernez-Rieux, à l'hôpital Calmette. Concomitamment, les premiers locaux de ce qui allait devenir le Centre Régional de Transfusion Sanguine étaient installés à l'Institut Pasteur, dont le Pr Charles Gernez-Rieux était aussi le Directeur

## L'Hématologie Clinique dans la région Nord-Pas-de-Calais du début des années 60 à nos jours

- II -

- Ensuite, sous l'impulsion du Pr Maurice Goudemand et du Pr Yves Delmas-Marsalet, le Service des Maladies du Sang du CHRU de Lille, officiellement créé en 1964, allait connaître un développement continu avec une augmentation régulière du nombre de ses lits d'hospitalisation complète, dans des locaux conventionnels, et l'instauration d'activités d'hospitalisation de jour et de consultations externes accueillant un nombre sans cesse croissant de malades en provenance de toute la région, longtemps dépourvue d'autres services d'Hématologie Clinique
- De 1964 à 1984, le Service des Maladies du Sang est resté localisé à l'hôpital Calmette dans des conditions d'hôtellerie devenant de plus en plus précaires au fil des ans, ne permettant notamment pas l'implantation de chambres stériles
- C'est en 1979 que je succédai au Pr Maurice Goudemand comme Chef de Service du Service des Maladies du Sang du CHRU de Lille après y avoir fait mes premières armes comme externe dès 1961.

## L'Hématologie Clinique dans la région Nord-Pas-de-Calais du début des années 60 à nos jours

- III -

- En 1984, grâce au Directeur Général du CHRU de Lille de l'époque, Mr François Grateau, le Service des Maladies du Sang est transféré dans des locaux adaptés à l'hôpital Huriez et peuvent être implantées les quatre premières chambres stériles, indispensables à la pratique des allogreffes, sous la houlette du Pr Jean-Pierre Jouet, et, de façon plus générale, à un encadrement hématologique et transfusionnel optimal des aplasies de longue durée de LA (risque aspergillaire)
- En 2003, le Service, qui a augmenté sans cesse sa capacité et connaîtra encore plusieurs déménagements à l'hôpital Huriez, dispose de 20 chambres stériles
- A l'heure actuelle, le Service des Maladies du Sang du CHRU de Lille comporte 73 lits dont 20 chambres stériles, 15 lits d'hospitalisation de jour et 7 lits d'hospitalisation de semaine, le restant étant composé de lits d'hospitalisation complète conventionnels. S'y ajoutent 6 lits d'Immunohématologie cogérés par les Hématologistes et les Internistes. Il est dirigé par 4 PU-PH, avec comme Chef de Service et Chef de Pôle le Pr Thierry Facon, auxquels viennent se joindre les PH, les CCA, les Internes et les Médecins Attachés.

# L'Hématologie Clinique dans la région Nord-Pas-de-Calais du début des années 60 à nos jours - IV -

## B/ Hôpitaux périphériques

- C'est en 1987 que fut créé le premier service d'Hématologie Clinique dans un hôpital général, en l'occurrence le CH de Valenciennes
- Puis, à intervalles réguliers, furent créés six autres services d'Hématologie Clinique dans la région Nord-Pas-de-Calais: CH de Lens, de Roubaix, de Dunkerque, de Boulogne-sur-Mer, d'Arras et l'hôpital St Vincent, dépendant du GHICL
- Ces sept services sont de petite taille mais tous très actifs. Certains disposent de chambres stériles permettant la pratique des allogreffes.
- Cette décentralisation était indispensable compte tenu des besoins d'une population de 4 millions d'habitants
- La quasi-totalité de ces services comporte un encadrement médical formé au CHRU de Lille
- Le CHRU de Lille et les 7 services de périphérie fonctionnent en réseau dans le domaine des greffes et celui des LA
- Le CHRU de Lille forme le plus grand nombre d'internes inscrits au DES d'Hématologie sur le plan national si l'on compare tous les CHRU français