

# HEMATOLOGIE ONCOLOGIQUE DE LA PERSONNE AGE'E

**FAUT - IL INDIVIDUALISER L'HEMATOLOGIE GERIATRIQUE,  
BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE ?**

**Professeur Christian BERTHOU**

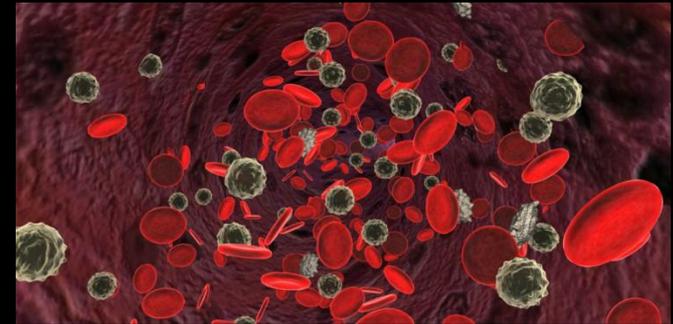
***Service d'Hématologie CHRU de BREST***

***UFR Médecine et des Sciences de la Santé***



BREST  
QUIMPER  
MORLAIX

**UCOG 21 03 2019**



# HEMATOLOGIE DE LA PERSONNE AGEE

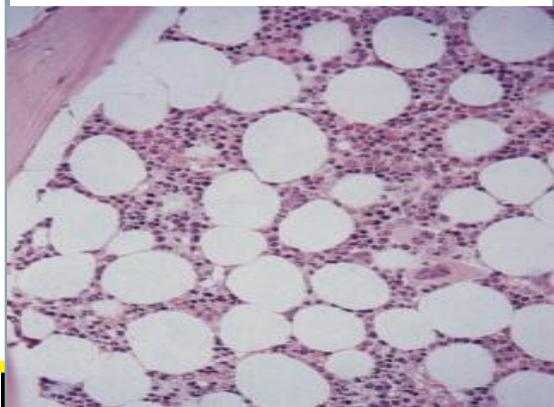
- **Vous avez dit « inexpliquée » ?**
  - *Une cytopénie inexpliquée, une anémie inexpliquée*
  - *Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)*
  - *Une lymphocytose B monoclonale*
  
- **Entités onco-hématologiques de diagnostic précoce, « d'évolution incertaine », à ne pas négliger, par l'association possible de :**
  - *Syndrome(s) gériatrique(s) : fragilité, déficit cognitif, chute(s).*
  - *Complication(s) infectieuse(s), infections récidivantes.*
  - *Evènement(s) osseux, fracturaires*
  - *....*

# LE SYSTÈME HEMATOPOIETIQUE

# MODELE TRICOMPARTMENTAL DU SYSTEME HEMATOPOÏETIQUE

## Hématopoïèse

- Cellules souches hématopoïétiques et progéniteurs
- Myélopoïèse et Lymphopoïèse
- Microenvironnement
- Précurseurs et cellules médullaires différenciés matures



B  
A  
R  
R  
I  
E  
R  
E  
  
M  
E  
D  
U  
L  
L  
O  
-  
S  
A  
N  
G  
U  
I  
N  
E

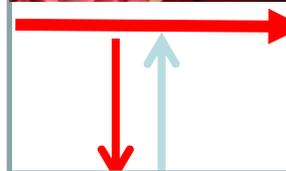
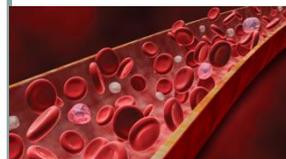
## Le compartiment sanguin

- Cellules hématopoïétiques matures
  - érythrocytaires
  - plaquettaires
  - granuleuses
  - monocytaires
  - lymphocytaires

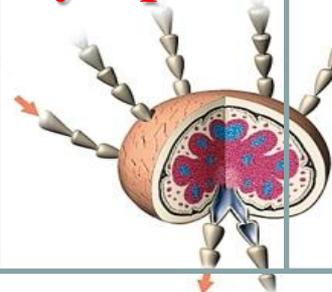


## Rate

Qualité vasculaire



## Le tissu lymphoïde



## Les tissus périphériques

- Homéostasie tissulaire:
  - oxymétrique
  - hémostatique
  - infectieuse



Drainage lymphatique

# **VIEILLISSEMENT DE LA MOELLE OSSEUSE**

- **Réponse diminuée et décalée au stress hématopoïétique.**
- **Hématopoïèse oligoclonale**
- **Déviance myéloïde et immunosénescence.**
- **Augmentation des évènements oncogéniques**
- **Hématopoïèse clonale**

Dominance  
clonale

Hyperplasie  
granulomonocytaire

Défaut de différenciation terminale  
et de mort cellulaire ?

**TET2, ASXL1  
CBL**

**CBL, N/KRAS  
TET2, ASXL1  
NOTCH2 et associés**

Cellules souches

Progéniteurs



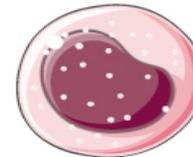
Monocytes

Macrophages

HNP1-3

**RUNX1**

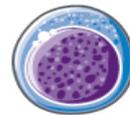
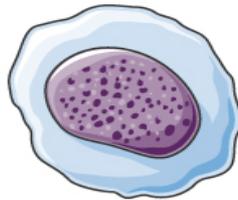
**N/KRAS  
SF3B1**



Granuleux  
dysplasiques

Lymphocytes  
T activés

**Hématopoïèse  
clonale**



Mégacaryoblastes  
dysplasiques

Érythroblastes  
dysplasiques

Dominance  
clonale

Hyperplasie  
granulomonocytaire

Défaut de différenciation terminale  
et de mort cellulaire ?

**TET2, ASXL1  
CBL**

**CBL, N/KRAS  
TET2, ASXL1  
NOTCH2 et associés**

Cellules souches

Progéniteurs



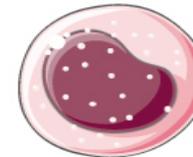
Monocytes

Macrophages

HNP1-3

**RUNX1**

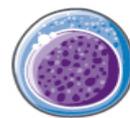
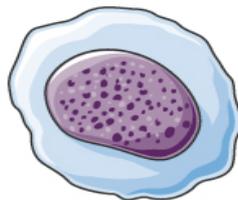
**N/KRAS  
SF3B1**



Granuleux  
dysplasiques

Lymphocytes  
T activés

**Hématopoïèse  
clonale**



Mégacaryoblastes  
dysplasiques

Érythroblastes  
dysplasiques

**Syndrome  
myélodysplasique**

# HEMATOPOIESE CLONALE

- **Encore appelée** « *hématopoïèse clonale liée à l'âge* » (« *age-related clonal hématopoiesis* »).
- **Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé** (« **CHIP** » = mutations *TET2, DNMT3A, ASXL1*)
- **Cytopénie clonale de signification indéterminée avec risque :**
  - **Hématologique de progression SMD/LAM**
  - **Cardiovasculaire augmenté (athérosclérose. Interaction clone-endothélium)**
  - **Syndrome inflammatoire chronique.**
- **Retentissement sur l'hémogramme ?**

# HEMOGRAMME: ETUDE COMPARATIVE

## SUJET AGE/SUJET JEUNE Erythropoïèse

	Sujets âgés n=61	Sujets jeunes n=63	p
Age	83 ± 6 ans	36 ± 13 ans	
Hb (g/dL)	13, 7 ± 1, 0	14, 1 ± 1, 1	0, 03
Ht (%)	41 ± 3	41 ± 3	0, 06
VGM (fL)	91 ± 3	88 ± 3	< 0, 001
TCMH	30, 7 ± 1, 2	30, 1 ± 1, 2	0, 002
Réticulocytes (g/L)	75 ± 19	72 ± 20	0, 31

- Erythropoïèse basale conservée (« l'anémie sénile n'existe pas »)
- Adaptabilité moindre au stress

# HEMOGRAMME: ETUDE COMPARATIVE SUJET AGE/SUJET JEUNE

Mégacaryocytopoïèse, granulopoïèse et lymphopoïèse

	Sujets âgés	Sujets jeunes
Age	70-80 ans	15-69 ans
Polynucléaires neutrophiles (PNN) (Giga/L)	1, 75 – 5.80	1, 5 – 7.0
Polynucléaires éosinophiles (PNE) (Giga/L)	0,03 - 0,51	0,02 - 0, 6
Monocytes (Giga/L)	0, 20 - 0,63	0,16 - 1.0
Lymphocytes	1, 07 – 4,0	1, 5 - 4,0

**Déviance myéloïde du sujet âgé. Immunosénescence**

# ■ **UNE CYTOPENIE INEXPLIQUEE**

# UNE CYTOPENIE INEXPLIQUÉE ?

## 1. ELIMINER:

- **Carence martiale.**
- **Carence vitaminique.**
- **Exogénisation.**
- **Maladie rénale chronique, hépatique, thyroïdienne.**
- **Prise médicamenteuse: IEC et ARA2 = inhibiteurs de la synthèse de l'EPO**
- **Syndrome inflammatoire chronique: infection, cancer, MAI, inflammation chronique liée à l'âge.**

# INFLAMMATION CHRONIQUE DE LA PERSONNE AGEE: « INFLAMM-AGING »

1. Charge chronique d'auto-antigènes et activation de l'inflammasome *via* les PPRs (« pattern recognition receptors »)
2. Clinique : syndrome de fragilité, morbi-mortalité (syndromes gériatriques, pathologies liées à l'âge), sarcopénie...

Association dysfonction olfactive-syndrome de fragilité-inflammation chronique

# INFLAMMATION CHRONIQUE DE LA PERSONNE AGEES: « INFLAMM-AGING »

1. Charge chronique d'auto-antigènes
2. Clinique
3. Biologie : ferritinémie > 100 µg/L; CST > 16%; C-réactive protéine augmentée > 5 mg/L. Déséquilibre cytokinique: IL-6/TNF-alpha/ILM-1 beta >>> IL-10/ TGF-beta
4. Prévention/traitement: exercice physique, restriction calorique (-25%), metformine ?

# UNE CYTOPENIE INEXPLIQUEE ?

## 1. ELIMINER:

- **La cytopénie idiopathique de signification indéterminée avec anémie isolée (ICUS-A) = « Anemia of the elderly » (AOE)**

### Origine endocrinienne:

- faible taux d'EPOémie endogène dissociée du DFG;
  - hypo-testostéronémie,
  - hypo-oestrogénie.
- Pas d'anomalies cytogénétiques ni moléculaires.

# UNE CYTOPENIE INEXPLIQUEE ?

## 2. CONSIDERER L'ENTITE:

- **Cytopénie clonale de signification indéterminée « Clonal cytopenia of undetermined significance » (CCUS)**
- **Pas de dysplasie, pas d'excès de blastes, pas d'anomalies cytogénétiques.**
- **Présence d'anomalies moléculaires médullaires, en NGS, de fréquence allélique > 25% (N/KRAS, RUNX1, SF3B1, NOTCH2...).**

# UNE CYTOPENIE INEXPLIQUEE ?

## 3. RECHERCHER

### UN SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE

**(A1) Cytopénie chronique, sans étiologie documentée, médicamenteuse ou nutritionnelle**

**(B1) Dysplasie > 10% dans une lignée hématopoïétique érythroblastique, granulocytaire ou mégacaryocytaire**

**(B2) Excès de myéloblastes (5%-19%)**

**(B3) Anomalie caryotypique associée à un SMD (5q- ou monosomy 7)**

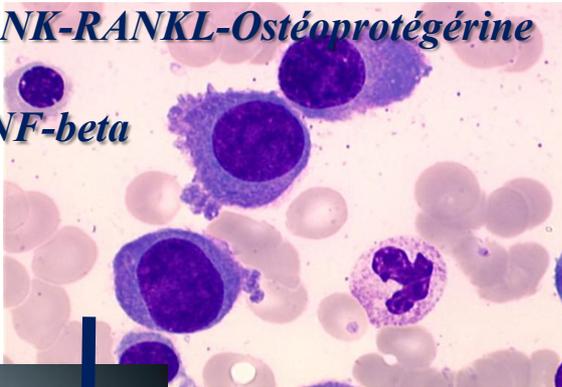
- **UNE IMMUNOGLOBULINE  
MONOCLONALE DE  
SIGNIFICATION INDETERMINEE**

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE DEUX VERSANTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

## 1 UN VERSANT CELLULAIRE

*Activation ostéoclastique*

- *Système RANK-RANKL-Ostéoprotégérine*
- *IL6- IL1-TNF-beta*

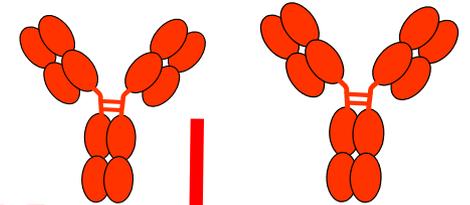
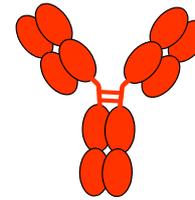


**PATHOGENICITE  
PLASMOCYTAIRE**

**Anémie  
Ostéopathie**

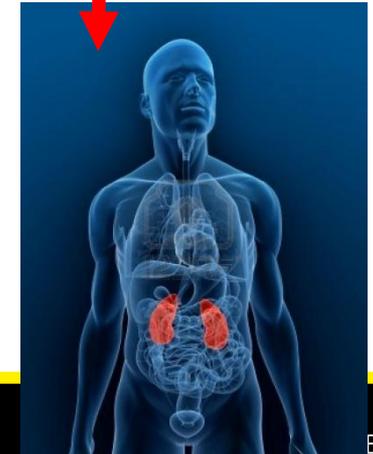
## 2 UN VERSANT IMMUNOGLOBULINIQUE

- *Dépôts IMC*
- *Autoimmunité*
- *Activation du complément*
- *Cytokine*



**PATHOGENICITE DE  
L'IMMUNOGLOBULINE  
MONOCLONALE**

**Néphropathie  
Neuropathie  
Dermatopathie**

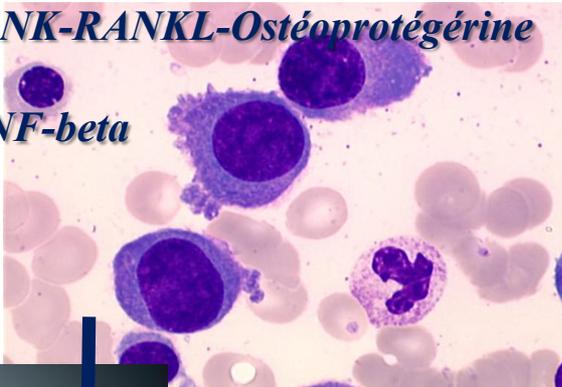


# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE DEUX VERSANTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

## 1 UN VERSANT CELLULAIRE

*Activation ostéoclastique*

- *Système RANK-RANKL-Ostéoprotégérine*
- *IL6- IL1-TNF-beta*



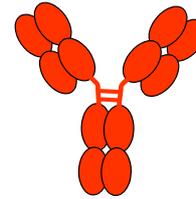
**PATHOGENICITE  
PLASMOCYTAIRE**

**Anémie  
Ostéopathie**

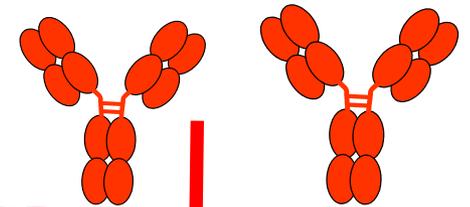
## 2 UN VERSANT IMMUNOGLOBULINIQUE

**Classement:**

- **Critères CRAB**
- **EDM**
- **GMSI**
- **MMI**
- **MMS**

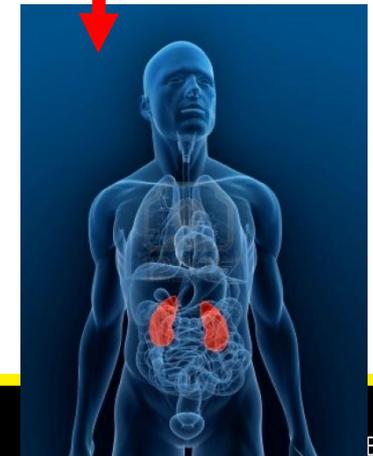


- *Dépôts IMC*
- *Autoimmunité*
- *Activation du complément*
- *Cytokine*



**PATHOGENICITE DE  
L'IMMUNOGLOBULINE  
MONOCLONALE**

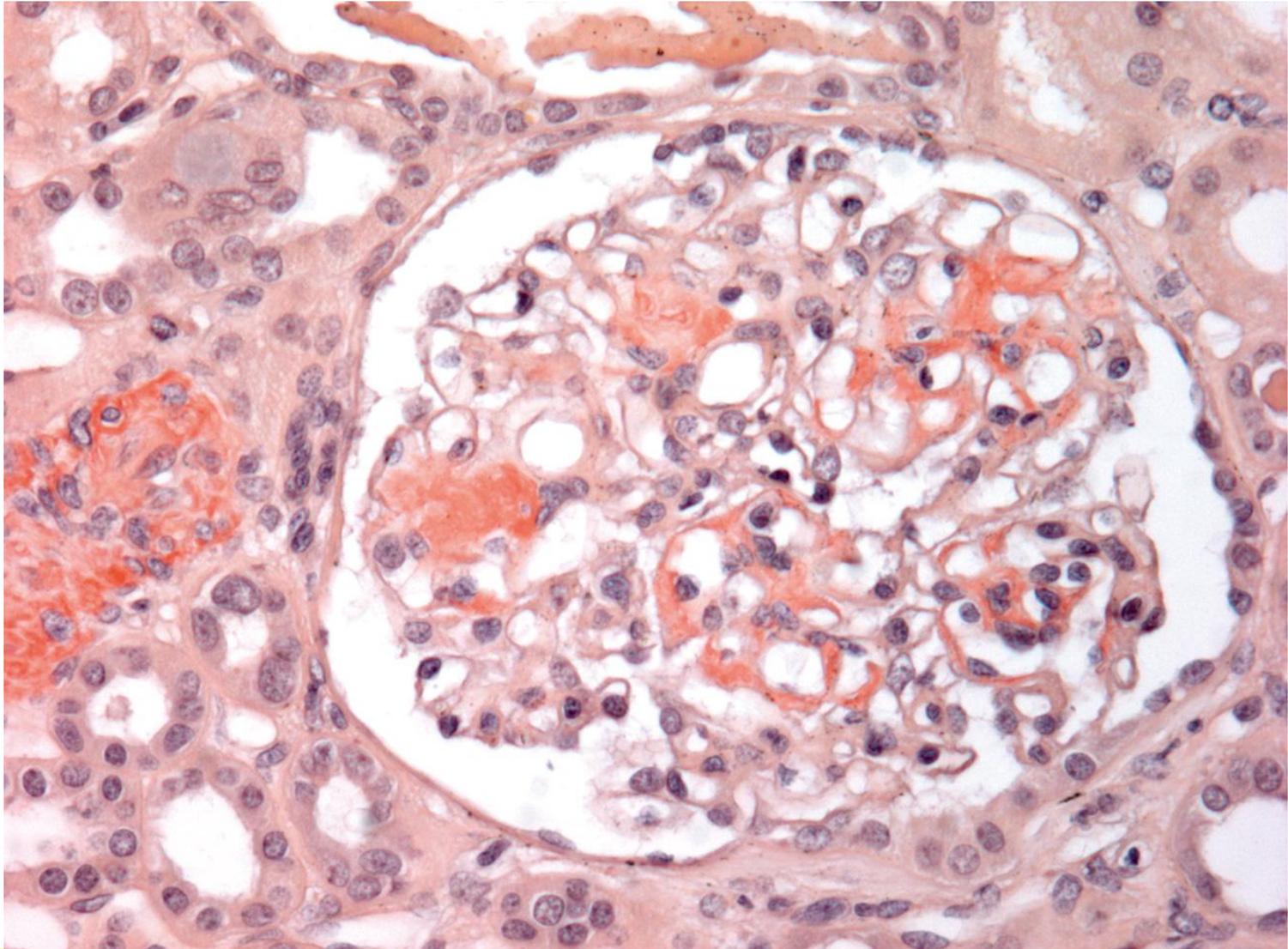
**Néphropathie  
Neuropathie  
Dermatopathie**



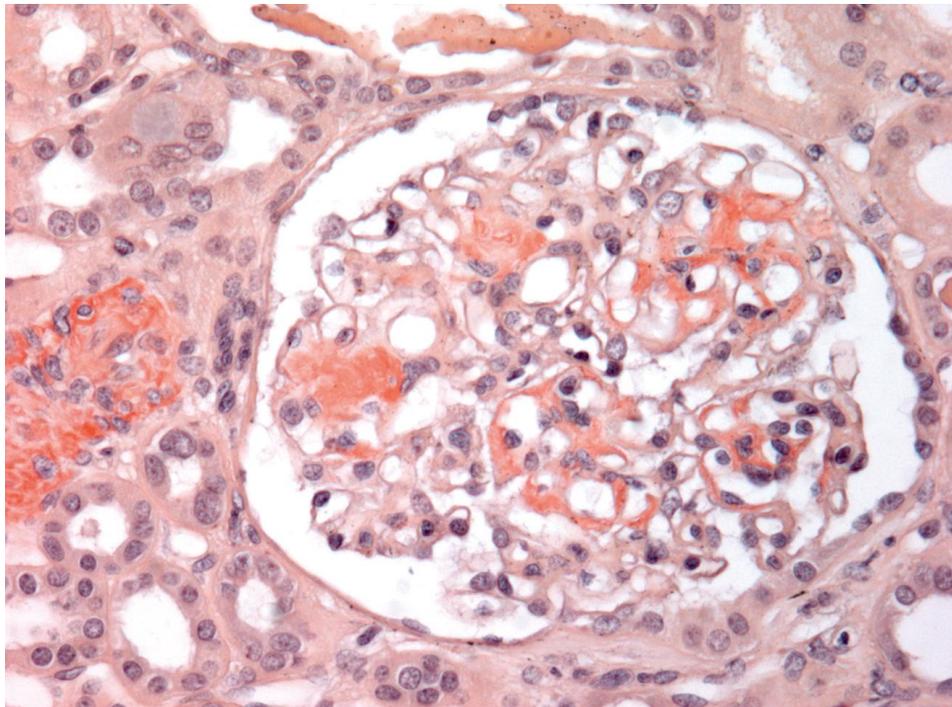
# ■ **UNE GMSI DE SIGNIFICATION CLINIQUE**

« **Monoclonal gammopathy of clinical significance MGCS** »

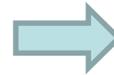
# AMYLOSE RENALE



# AMYLOSE RENALE



*Grossissement x 400*



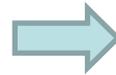
- **Dépôts d'amylose de topographie mésangiale et artériolaire rouge**
- **Rouge Congo**



# SYNDROME DE SCHNITZLER



# SYNDROME DE SCHNITZLER



- **Urticaire chronique**
- **Immunoglobuline monoclonale  
IgM kappa > lambda > IgG  
de type GMSI ou MGW**
- **Critères mineurs:** fièvre, asthénie,  
amaigrissement, arthralgies, douleurs  
osseuses, myalgies, hépato-  
splénomégalie ou adénopathies,  
ostéocondensation...

# GMSI DE SIGNIFICATION CLINIQUE

## 1. IMMUNODEPRESSION

- Augmentation du risque infectieux
- Risque majoré d'infections bactériennes (x 2), septicémie x 2, 2 et virales (x 2, 7)

# GMSI DE SIGNIFICATION CLINIQUE

## 1. IMMUNODEPRESSION

## 2. OSTEOPATHIE

- Augmentation du risque osseux et fracturaire
- Risque majoré de tassement vertébral (x 3), densité minérale osseuse diminuée

# GMSI DE SIGNIFICATION CLINIQUE

## 1. IMMUNODEPRESSION

## 2. OSTEOPATHIE

## 3. NEPHROPATHIE

- **Glomérulopathie, amylose AL, tubulopathie avec syndrome de Fanconi, glomérulonéphrite avec cryoglobulinémie de type I ou II ou C3 GN**
- **Protéinurie, IR**
- **Biopsie rénale ?**

# GMSI DE SIGNIFICATION CLINIQUE

## 1. IMMUNODEPRESSION

## 2. OSTEOPATHIE

## 3. NEPHROPATHIE

## 4. AUTRES LESIONS TISSULAIRES

- **Lésions cutanées: pyoderma gangrenosum, syndrome de Schnitzler, cryoglobulinémie,**
- **Neuropathie périphérique (IgM anti-MAG)**
- **Syndrome hémorragique (syndrome de Willebrand acquis)**
- **Thrombose veineuse**
- **.....**

# GMSI DE SIGNIFICATION CLINIQUE

**1. IMMUNODEPRESSION**

**2. OSTEOPATHIE**

**3. NEPHROPATHIE**

**4. AUTRES LESIONS TISSULAIRES**

**5. DEMONTRER LE LIEN**

- Biopsie viscérale avec IHC et ME,
- Recherche d'autoanticorps, dosage du complément, cryoglobulinémie, facteur X et VIII, PFA 100,
- RCP

- **LYMPHOCYTOSE B MONOCLONALE**  
**(« MBL » de taux élevé)**

**et Leucémie Lymphoïde Chronique  
(LLC) de Stade A**

# MBL-TE et LLC STADE A: COMPLICATIONS

- **Hypogammaglobulinémie** => Infections bactériennes +++ / virales
  - ✓ Vaccination pneumocoque PC13 puis PS23
  - ✓ Antibioprophylaxie sous immuno-chimiothérapie : PCP, VZV
  - ✓ Ig polyvalentes IV/SC
- **Cytopénies auto-immunes (25%)**: Anémie hémolytique auto immune  
TCD IgG +/- complément, thrombopénie (les deux =  $\Sigma$  Evans)
- **Néoplasies solides associées**
- **Syndrome de Richter** => signes généraux, adénopathie volumineuse (asymétrique), LDH, cytoponction/biopsie ganglionnaire, Tep Scan

# **DIAGNOSTIC D'UNE HEMOPATHIE MALIGNNE A UN STADE PRECOCE CHEZ LA PERSONNE AGEE**

- 1. Difficulté de l'information médicale et de la démocratisation de l'information**
- 2. Induction d'un état d'anxiété (justifiée ?)**
- 3. En assurer la surveillance adaptée (définition de facteurs pronostiques)**
- 4. Pas tout a fait bénin ....**

# CONCLUSIONS

# QUAND SUSPECTER UNE HEMOPATHIE MALIGNNE DE LA PERSONNE AGE

1. **LA RUPTURE +++ (modification symptomatique/état antérieur)**
2. **Asthénie inexpliquée**
3. **Fièvre prolongée**
4. **Douleurs persistantes avec réveils nocturnes**
5. **Signes d'insuffisance médullaire**
6. **Adénopathie(s) ou syndrome tumoral**

**IMPORTANT: Enquête étiologique  
car Hémopathie = traitement**

# ONCO-HEMATOLOGIE DE LA PERSONNE AGEE

## ■ Fréquence des hémopathies malignes :

- 1- Syndrome Myélodysplasique (SMD)
- 2- Lymphome Non Hodgkinien (LNH)
- 3- Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)
- 4- Syndrome Myéloprolifératif (SMP)
- 5- Myélome multiple (MM)
- 6- Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) > LA Lymphoïde (LAL)
- 7- Maladie de Hodgkin (MDH)

- Urgence (LAM...)
- Hémopathie aiguë (*pronostic à court-terme, potentiellement curable*)
- Hémopathie chronique.

+  
I  
N  
C  
I  
D  
E  
N  
C  
E  
-



# SYNDROME DE FRAGILITE

- **INTERET D'UNE EVALUATION GERIATRIQUE MULTIDIMENSIONNELLE OU STANDARDISEE**
- **3 groupes de patients définis selon:**
  - **Autonomie**
  - **Comorbidités**
  - **Syndrome gériatrique**
- ***Regard pluridisciplinaire***

- ***Age > 85 ans***
- ***Dépendant pour > 1 activité***
- ***3 comorbidités***
- ***Présence d'un syndrome gériatrique***

**G1: Patients indépendants et sans comorbidité**  
**FIT Elderly « Robuste »**  
**Go Go**

**G2: Patients intermédiaires**  
**« Vulnérable »**  
**Slow Go**

**G3: Patients fragiles**  
**« FRAIL Elderly »**  
**No Go**

# MODULATION DU RISQUE THERAPEUTIQUE PAR LES THERAPIES CIBLEES

1. **Les "thérapies ciblées"** sont des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse.

**UNE CIBLE + UN TRAITEMENT = THERAPIE CIBLEE  
= UNE REVOLUTION**

- En combinaison avec la chimiothérapie
- Seule « chemo-free »
- Alternative à la Chimiothérapie
  
- **Fort ratio bénéfique/risque. Impact médico-économique.**

# THERAPIES CIBLEES EN ONCO-HEMATOLOGIE

PATHOLOGIE	THERAPIE CIBLEE
<b>Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ R-chloraminophène ou GA101 (obiutuzumab) + Chloraminophène</li><li>▪ Ibrutinib (1ere ou 2eme ligne)</li><li>▪ Acalubrutinib (2eme ligne)</li><li>▪ Zanubrutinib (essai clinique 1ere ligne) (inhibiteur de Btk)</li><li>▪ R-idélalisib (2eme ligne)</li><li>▪ R-vénétoclax (2eme ligne)</li><li>▪ GA 101 + Vénétoclax (essai clinique en cours en 1ere ligne)</li><li>▪ R-lenalidomide (3-4eme ligne).</li></ul>
<b>Syndrome myéloprolifératif (SMP)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ LMC: imatinib ou dasatinib ou nilotinib (forme accélérée ou LA). Ponatinib, bosutinib (3eme-4eme ligne ou mutation Bcr-Abl315)</li><li>▪ Polyglobulie de Vaquez: saignées ou hydroxy-urée ou pipobroman ou anti-JAK2</li></ul>

# THERAPIES CIBLEES EN ONCO-HEMATOLOGIE

PATHOLOGIE	THERAPIE CIBLEE
<b>Leucémie aiguë</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>LAM: vénétoclax + cytarabine faible dose, 5-azacytidine, inhibiteur de flt3, aracytine + novantrone.</b></li><li>▪ <b>LAM3: vesanoïd-trisénox.</b></li><li>▪ <b>LAL: si chromosome Ph1 +: CT + nilotinib.</b></li></ul>
<b>Myélome multiple</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Dexamethasone-Lenalidomide (Rd)</b></li><li>▪ <b>VMD: Bortezomib-Melphalan-Dexamethasone</b></li><li>▪ <b>PCD: Pomalidomide + cyclophosphamide + dexamethasone</b></li><li>▪ <b>Daratumumab–Dexamethasone (4eme ligne).</b></li><li>▪ <b>DRD : daratumumab-lénalidomide-dexamethasone</b></li><li>▪ <b>Carfizomib-dexamethasone (10-20 mg/semaine)</b></li><li>▪ <b>IRD: Ixazomib-dexamethasone-lénalidomide (tri-thérapie forme orale)</b></li></ul>