

ANOMALIES CYTOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE DES MALADIES DE SURCHARGE LYSOSOMALE

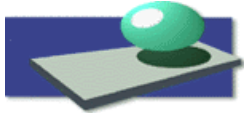
JEUDI 06 OCTOBRE 2022

Sandrine Girard ^a et Magali PETTAZZONI ^b,

Laboratoire de biologie médicale multi-sites des Hospices Civils de Lyon

a-Service d'hématologie biologique, centre de biologie et pathologie Est,

b-Service de biochimie et biologie moléculaire, UM pathologies héréditaires du métabolisme et du globule rouge



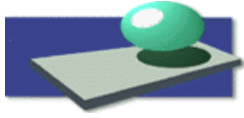
**DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
RÉALISÉES POUR L'ACNBH**

Dr Magali PETTAZZONI

Exerçant au CHU de Lyon, service de Biochimie et biologie moléculaire
déclare sur l'honneur

Avoir des intérêts indirects (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

Shire Takeda, Sanofi Genzyme, Orchard : financement de frais de congrès, formations et participation à des Boards



**DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
RÉALISÉES POUR L'ACNBH**

Dr Sandrine GIRARD

Exerçant au CHU de Lyon, service d'Hématologie Biologique
déclare sur l'honneur

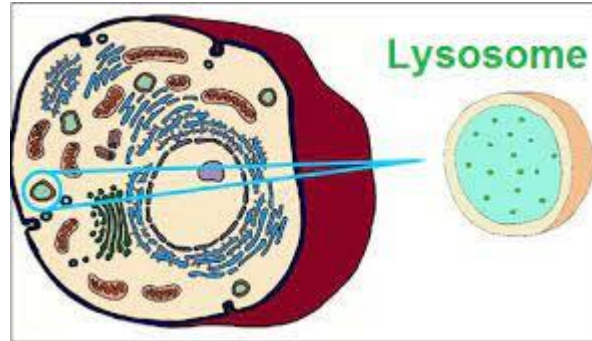
Avoir des intérêts indirects (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

Sysmex, Sanofi Genzyme : financement de frais de congrès et formation de biologistes médicaux

Abbott : financement de frais de congrès

Siemens : formation de biologistes médicaux

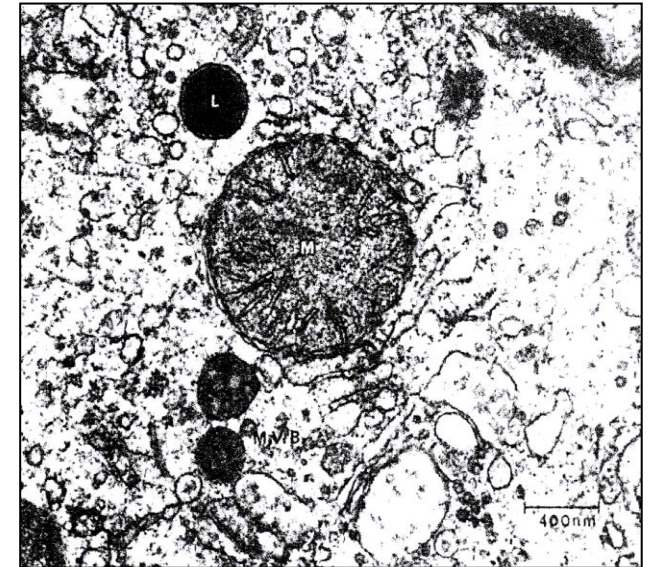
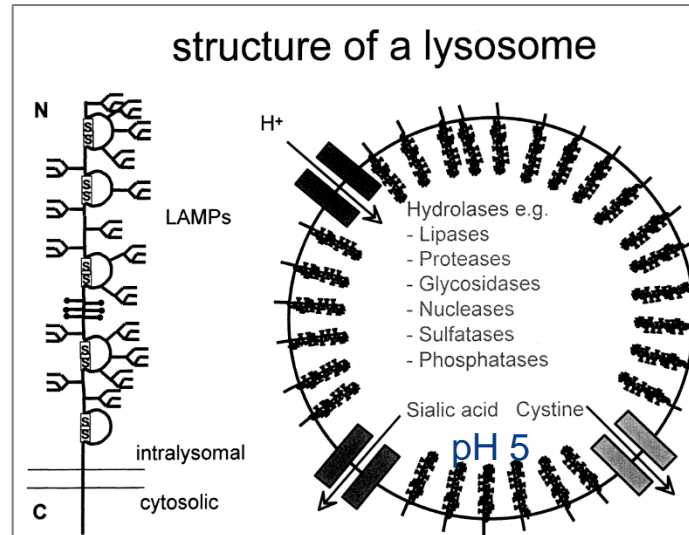
Le Lysosome



Lysosome

Terme issu du grec luein : **dissoudre**,
et sôma : **corps**

Organelle intracytoplasmique riche
en enzymes =
hydrolases acides



Morphologie:

- Limité par une membrane simple
- Sphérique, ovoïde, parfois tubulaire
- Matrice dense amorphe, osmiophile
- Taille < 1µm à plusieurs µm

Synthèse

Oligosaccharides
Sphingolipides
Mucopolysaccharides ...



Catabolisme
Normal



SUJET NORMAL

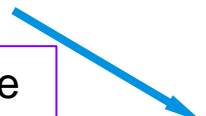
Oligosaccharides
Sphingolipides
Mucopolysaccharides ...

Lysosome

Les maladies de surcharge lysosomale
= maladies héréditaires du métabolisme
regroupant **environ 70 pathologies**
transmission le plus souvent
autosomique récessive

incidence globale est estimée à
1:5000 naissances

Elles sont dues à un déficit en une
enzyme lysosomale impliquée dans la
dégradation de molécules complexes



Catabolisme
Bloqué

Catabolisme
Normal

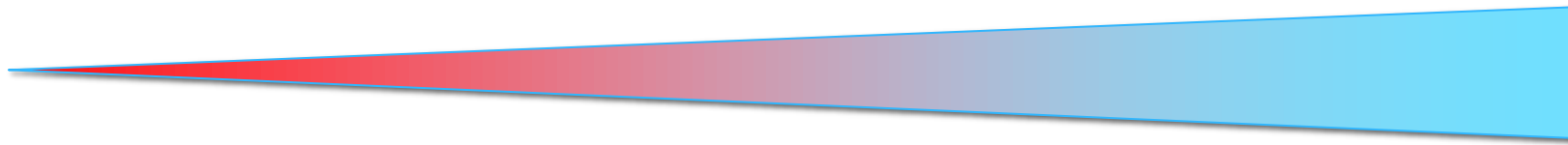


MALADIE !!

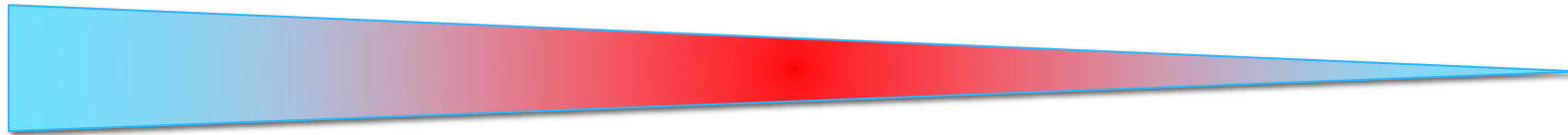
Efflux bloqué

Déficit enzymatique / transporteur

- Pour une même maladie de surcharge lysosomale



Activité
enzymatique résiduelle



Sévérité des
signes cliniques



Hétérogénéité clinique +++

Filière de soin G2M

Maladies lysosomales : classification

Table 1. Inborn errors of lysosomal metabolism

Mucopoly-saccharidoses	Sphingolipidoses	Glycoproteinoses	Miscellaneous
Hurler, Scheie (I)	Tay-Sachs	α -Fucosidosis	Cathepsin C
Hunter (II)	Gaucher	Aspartylglucosaminuria	Cathepsin K
Sanfillipo A-D (III)	Krabbe	α -Mannosidosis	Pompe (GSD type II)
Morquio A, B (IV)	Anderson-Fabry	β -Mannosidosis	Niemann-Pick C types I, II
Maroteaux-Lamy (VI)	Farber	Sialidosis	Neuronal ceroid lipofuscinoses (CLN 1-10)
Sly (VII)	Metachromatic leukodystrophy	Galactosialidosis	Wolman (cholesterol ester)
Hyaluronidase deficiency (X)	Niemann-Pick A and B	Kanzaki	Hermansky-Pudlak (1-9)
	GM1 gangliosidosis		Chédiak-Higashi
	Sandhoff		Cystinosis
	GM2 activator deficiency		Salla
			Methylmalonic aciduria (CblF)
			Danon
			I-cell disease (mucopolidoses II and III)
			Mucopolidoses (IV)
			Multiple sulphatase deficiency
			Sphingolipid activator protein deficiencies (A-D)
			T2-family acidic endoribonuclease (RNASET2)
			SCARB2/LIMP-2 deficiency

Accumulation de glycosaminoglycanes

Accumulation de sphingolipides

Accumulation d'oligosaccharides

Accumulation diverses

Anomalies cytologiques sang périphérique

- Déficit en enzymes impliquées dans le catabolisme des **glycosaminoglycanes (GAG)**
- Glycosaminoglycanes : Constituants de la **matrice extracellulaire**, tissu conjonctif, substance fondamentale, Peau, cartilage, os, vaisseaux sanguins, valves cardiaques, cornée, foie, cerveau...

Structure des différents glycosaminoglycanes

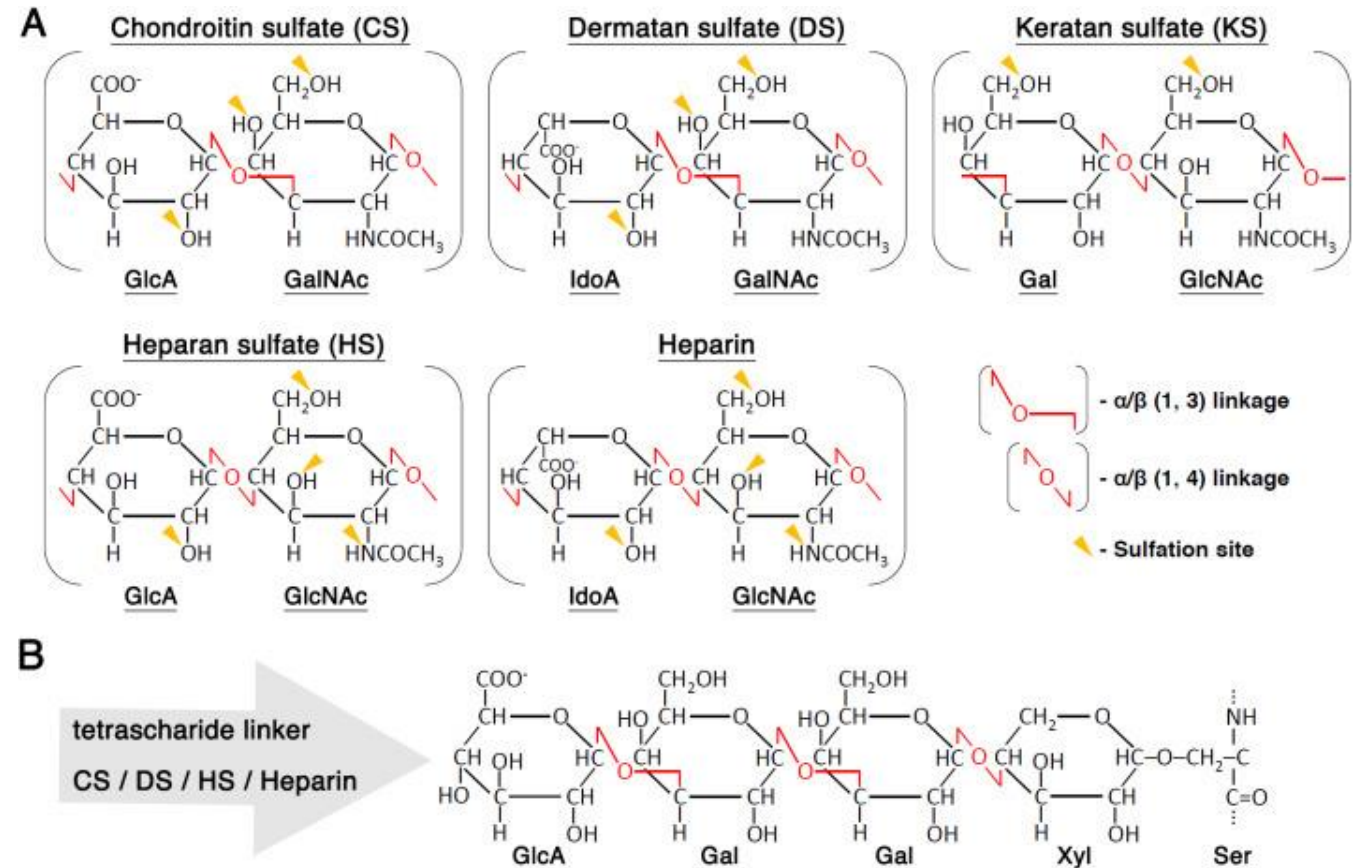


Tableau 1. Signes cliniques des principales mucopolysaccharidoses.

	Dysmorphie	Raideurs articulaires Dysostose multiple	Hépatosplénomégalie	Valvulopathie	Opacités cornéennes	Hypoacousie	Régression psychomotrice
Maladie de Hurler/Sheie	MPS I H HS/S ++ +/-	++ +	+ +/-	+ +	+ +	+ +/-	++ -
Maladie de Hunter	MPS II Sévère Atténuée ++ +/-	+ +/-	+ +/-	+ +	- -	+ +/-	++ -
Maladies de Sanfilippo	MPS III +/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-	++
Maladie de Morquio A	MPS IV -	Hyperlaxité Platyspondylie	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Maladie de Maroteaux-Lamy	MPS VI Sévère Atténuée ++ +/-	++ +/-	+ +/-	+ +	+ +	+ +	- -
Maladie de Sly	MPS VII Sévère Atténuée + +/-	+ +/-	+ +/-	+ +	+ +/-	+ +/-	+ -

- Il existe 7 types de MPS en fonction du déficit enzymatique et des glycosaminoglycanes accumulés
- Pour chaque type il existe un continuum de présentation clinique allant des formes très sévères à des formes atténuées.
- Similitudes ET Hétérogénéité clinique +++

Mucopolysaccharidoses : signes cliniques

Figure 3. Raideurs articulaires.



© N. Guffon

Figure 4. Dysostose multiple.



- A. statique générale de profil
- B. vertèbre en rostre
- C. coxa valga et dysplasie acétabulaire
- D. sub-luxation de la hanche gauche avec nécrose épiphysaire bilaterale
- E. métacarpiens courts, trapus, aspect conique de leur extrémité proximale, retard d'ossification des os du carpe;

© N. Guffon

Figure 2. Cyphose et morphotype

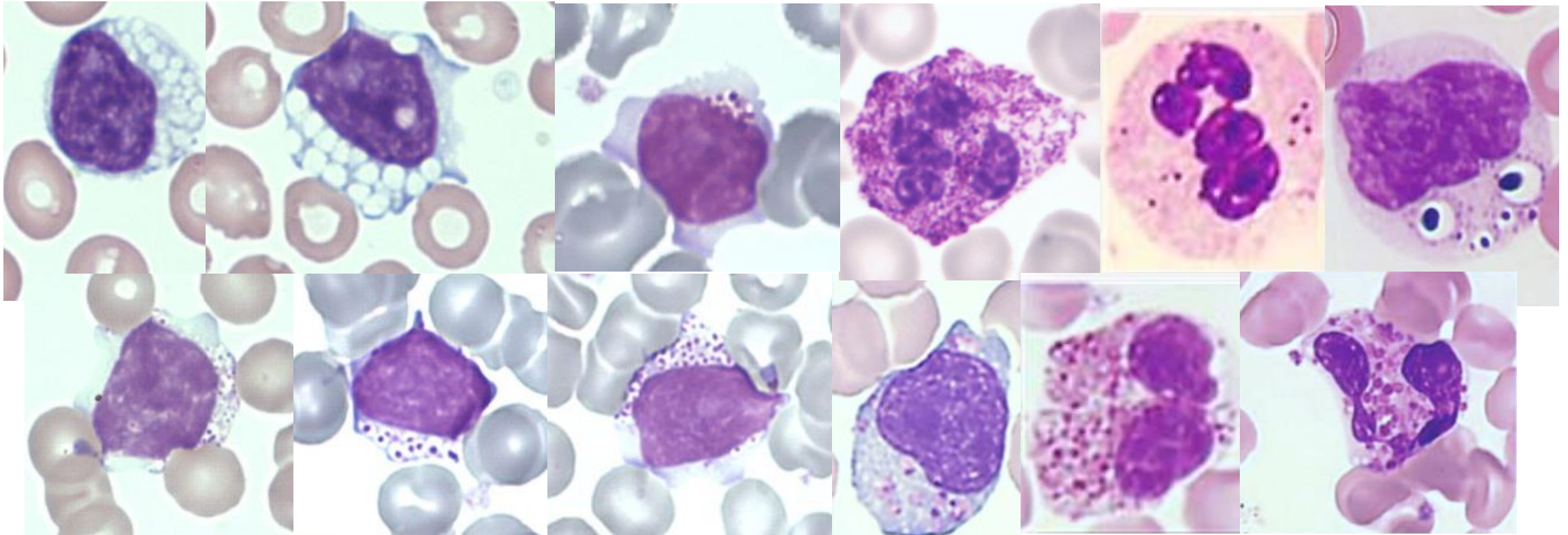


© N. Guffon

Figure 1. Dysmorphie variable voire absente.



© N. Guffon



Détection dans le sang = aide à l'orientation diagnostic



Anomalies inconstantes dans le temps

Anomalies en proportion souvent réduite

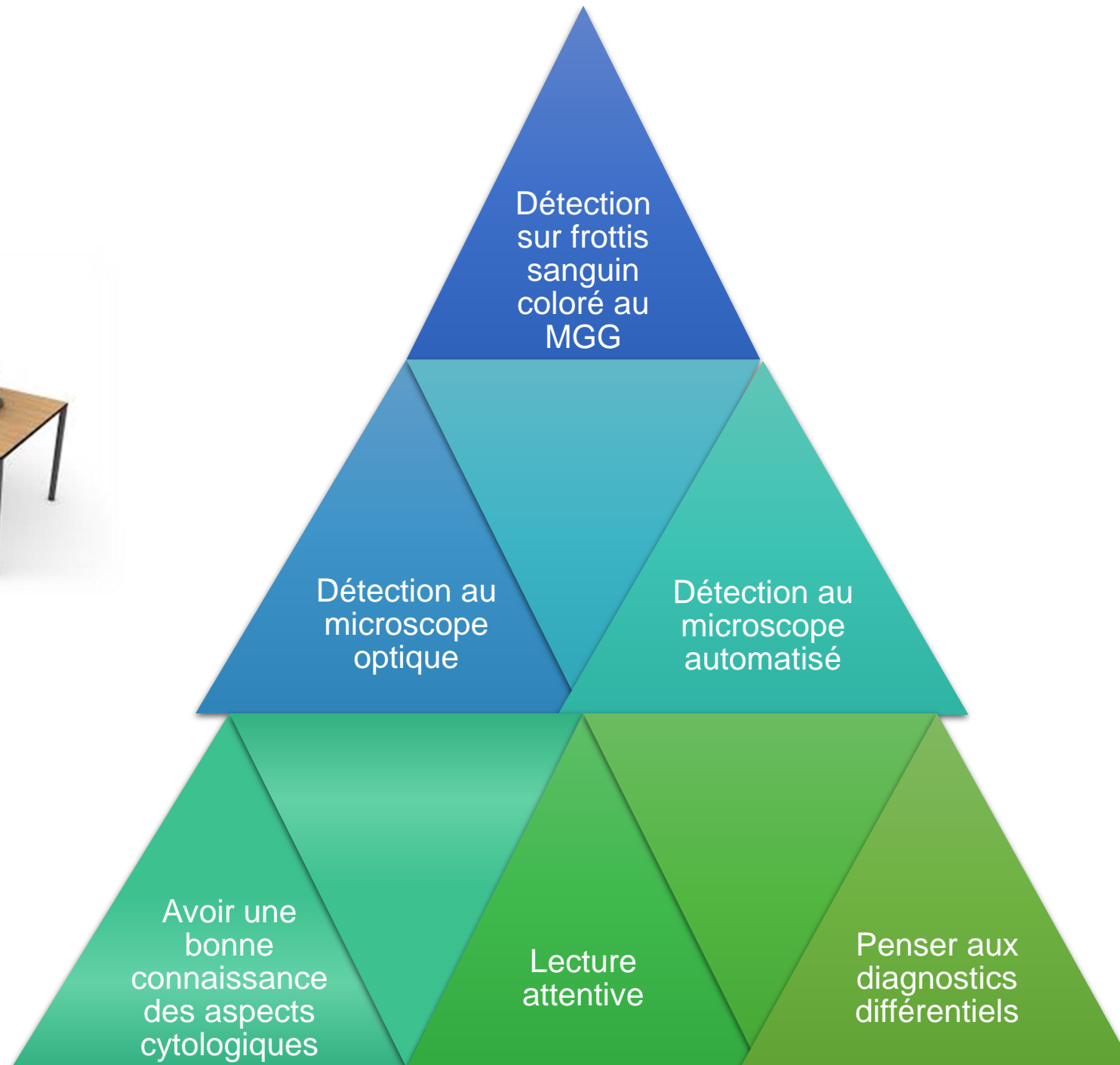
Pathologies hétérogènes
Anomalies cytologiques diverses

Aucune anomalie n'est spécifique d'une pathologie

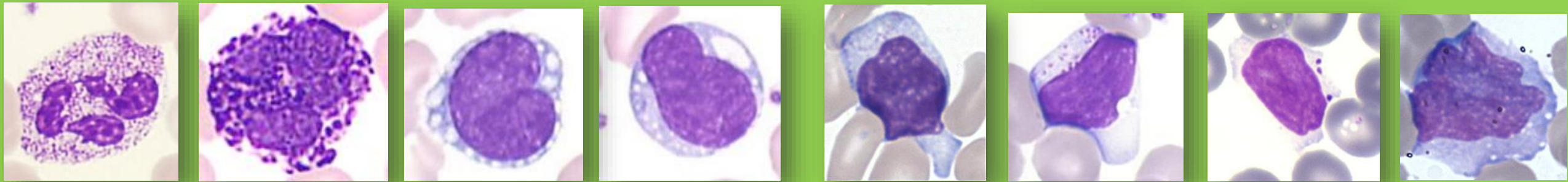
Selon la pathologie concerne :
soit tous les leucocytes, soit une/deux types cellulaires

Anomalie majeure : anomalie lymphocytaire avec
vacuoles « lymphocytes vacuolés »

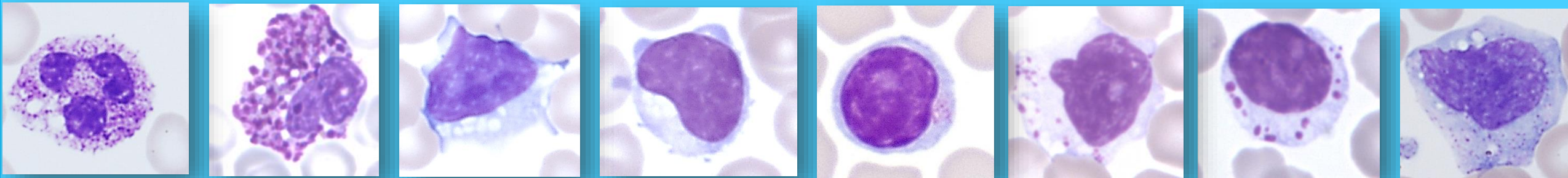
La détection de lymphocytes vacuolés avec leur caractéristique (taille, nombre) + association à d'autres anomalies leucocytaires
= suspecter une maladie de surcharge lysosomale



Cellules normales / réactionnelles

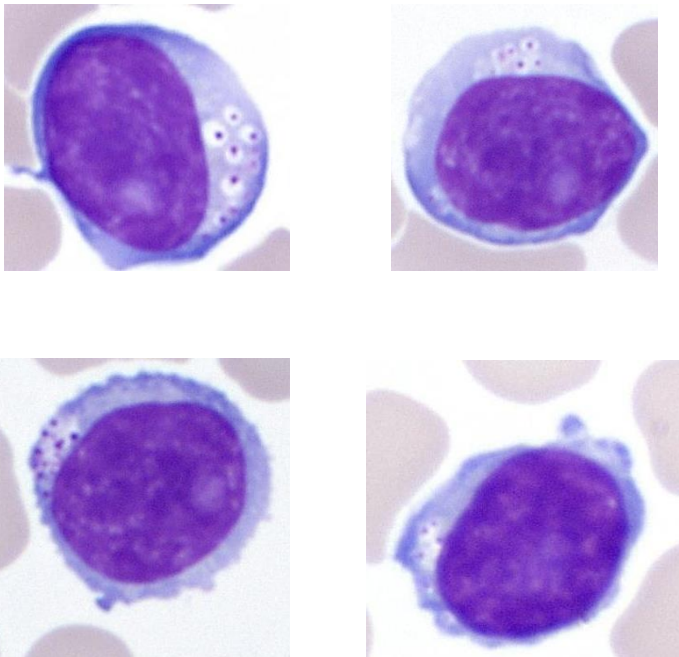


Cellules de surcharge

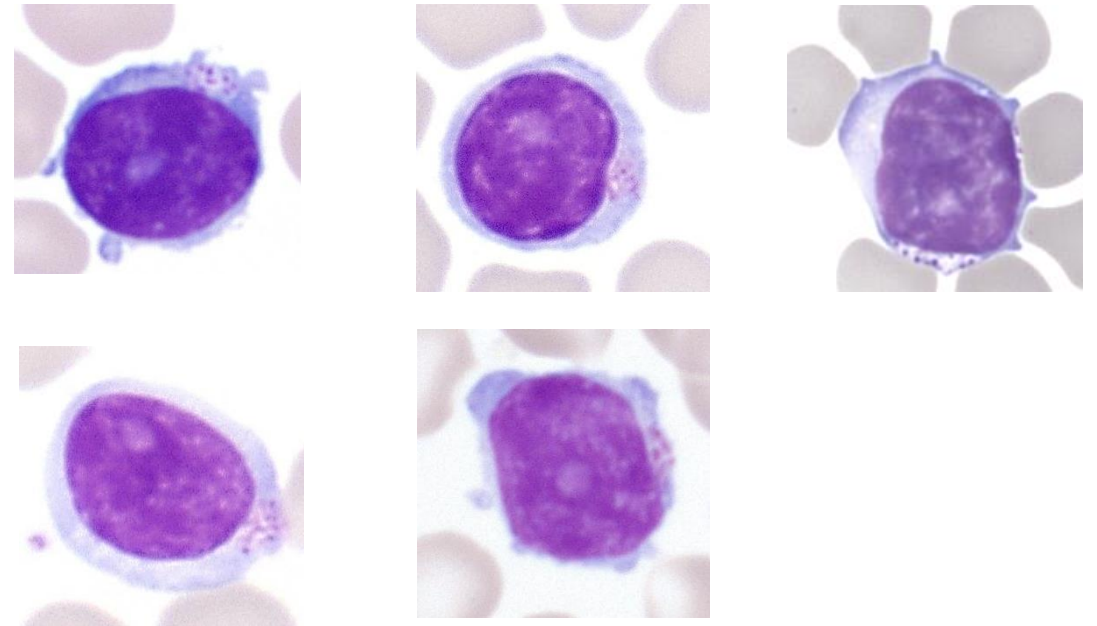
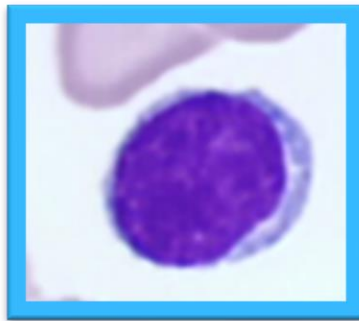


Etats infectieux, PN Baso, Ly NK, LyT.....

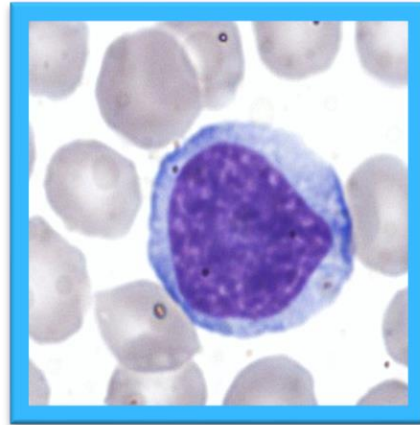
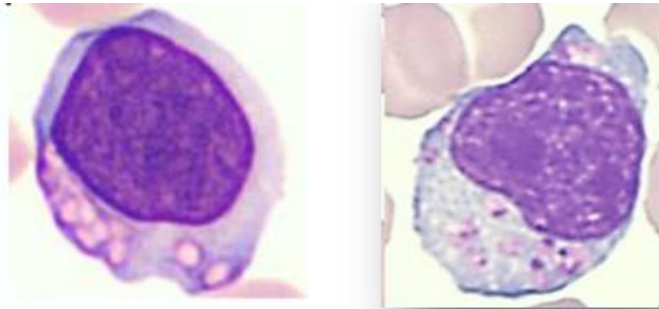
Lymphocytes de Gasser



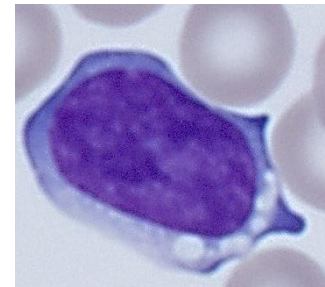
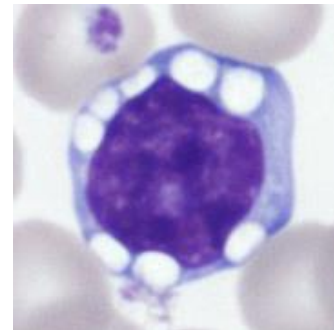
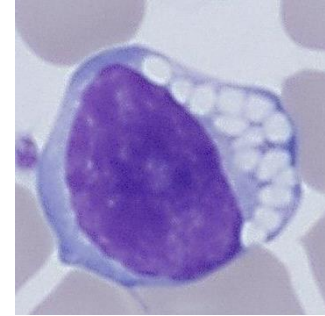
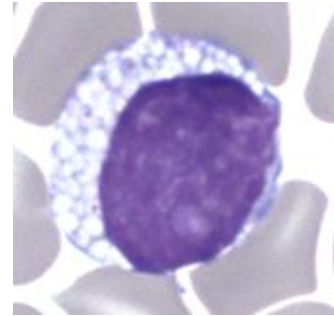
Lymphocytes à granulations anormales



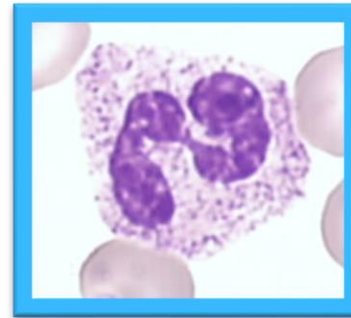
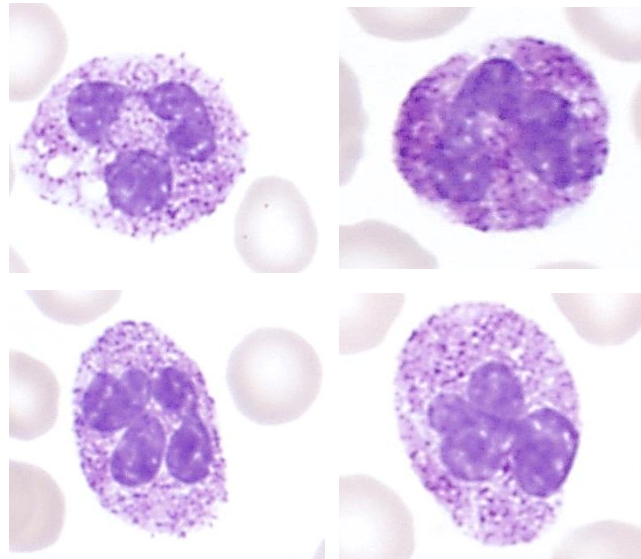
Lymphocytes rhodocircés



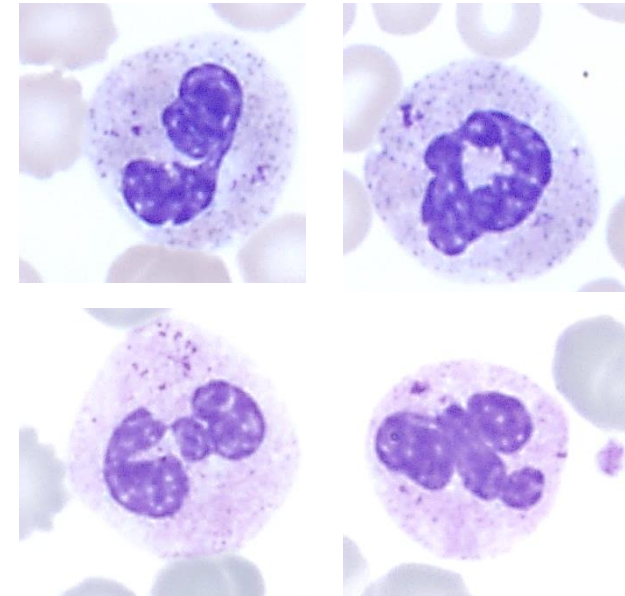
Lymphocytes vacuolés



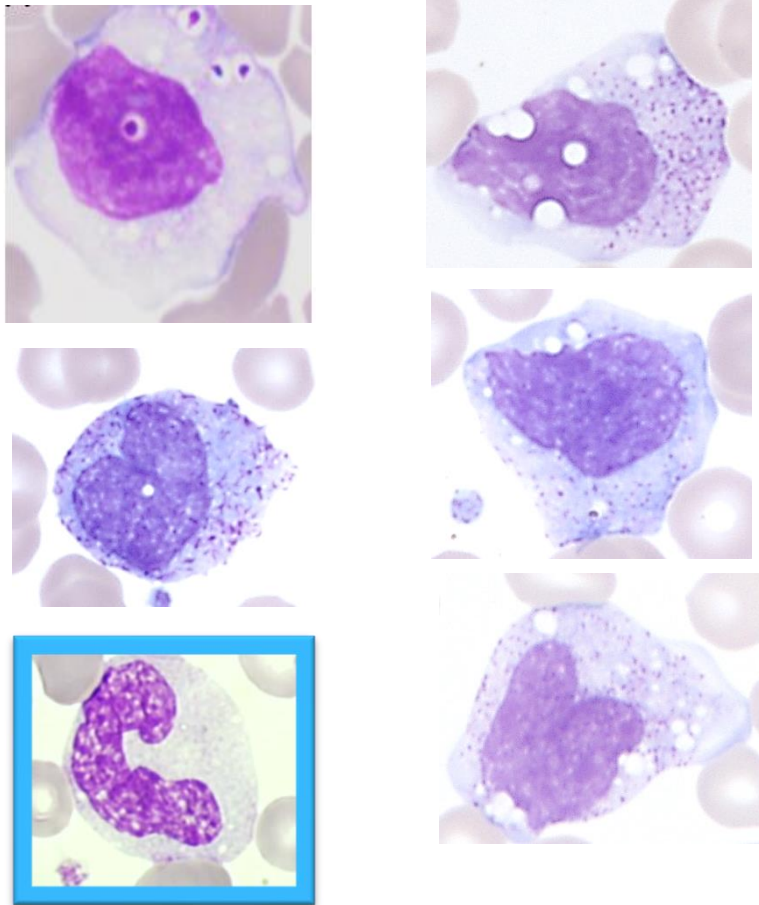
Anomalie de Alder



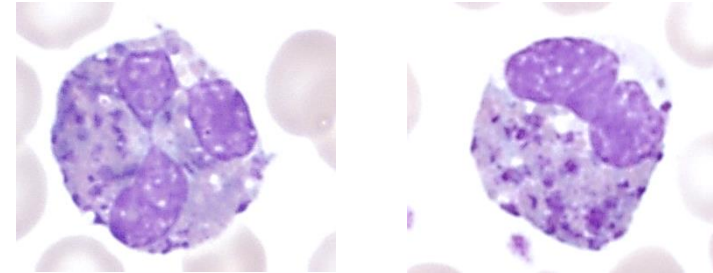
Regroupement anormal des granulations par paires



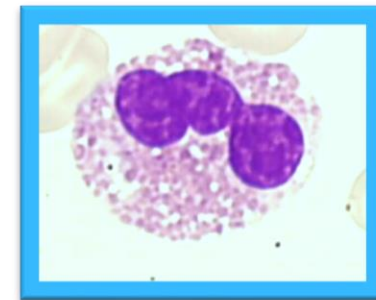
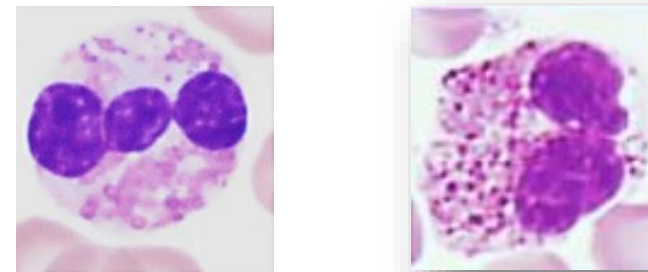
Granulations anormales

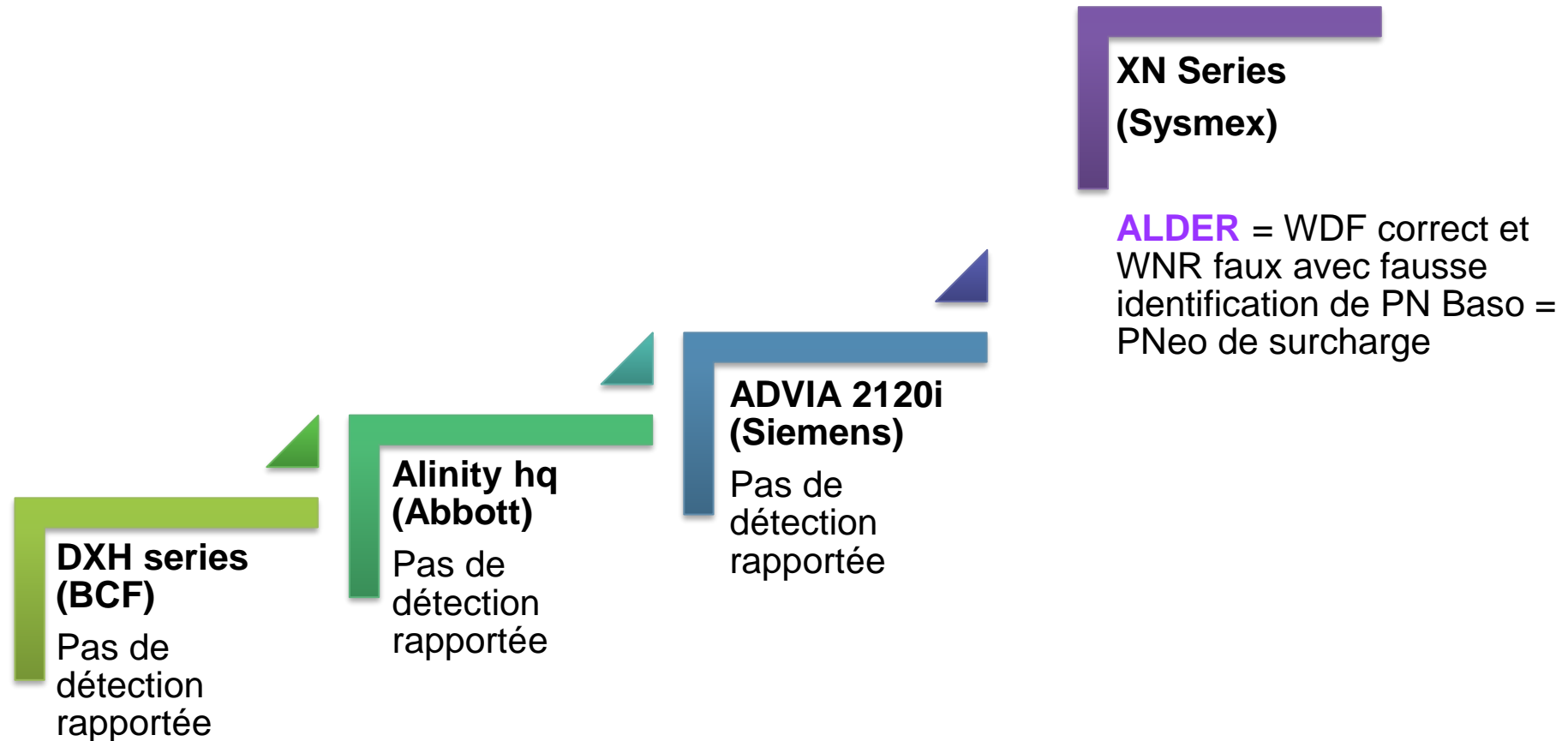


Anomalie de Alder

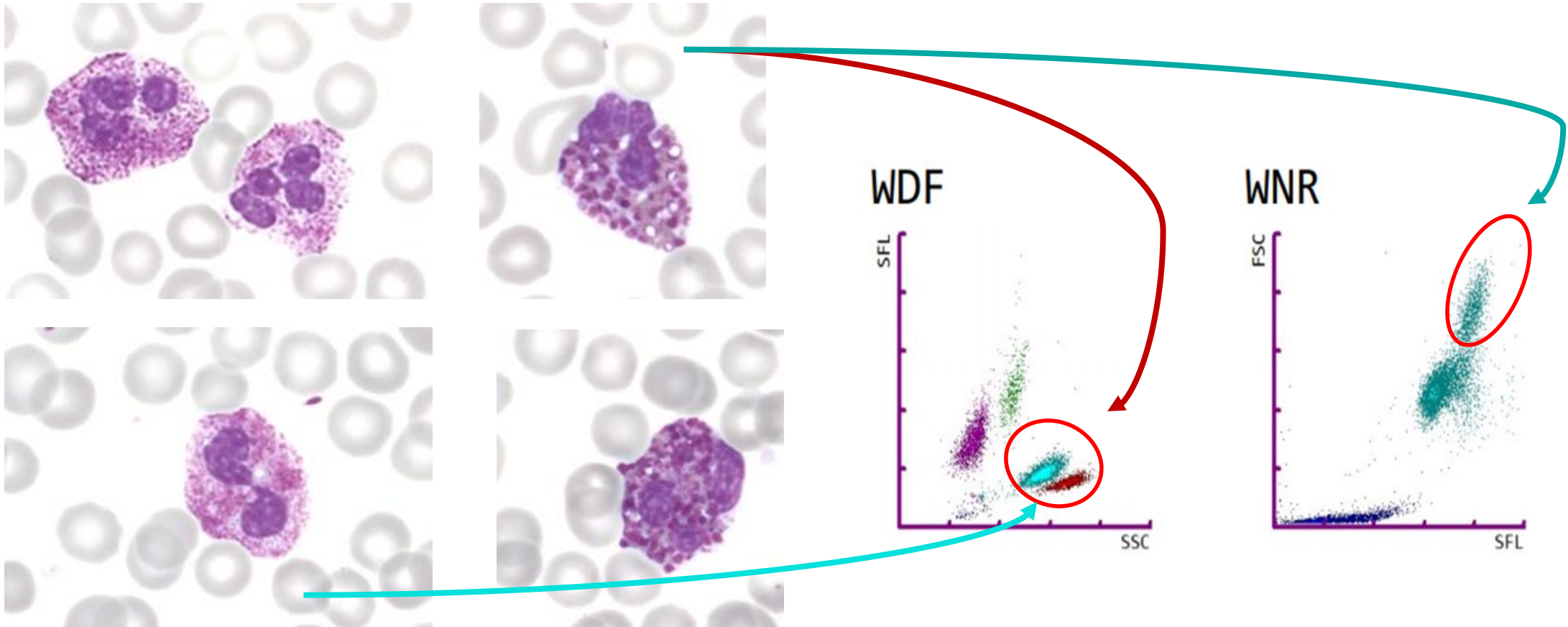


Granulations anormales





Exemple de graphes : Mucopolysaccharidose de type VI (Maladie de Maroteaux-Lamy)



Enquête sur la recherche des cellules de surcharge dans le sang périphérique

Au sein du GFHC, un groupe de travail sur le thème de la recherche des cellules de surcharge a été constitué.
Il a pour but d'établir des recommandations sur cette recherche et son travail débute par une enquête des pratiques. Nous vous remercions de prendre quelques minutes pour répondre à ce questionnaire.
Cliquez sur le bouton ci-dessous pour commencer le sondage.
Un grand merci de votre participation !

Commencer le sondage

Groupe de travail GFHC :

Valérie Bardet (AP-HP CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt)

Caroline Brusselmans (UZ Leuven)

Odile Fenneteau (AP-HP CHU Robert Debré)

Anne-Cécile Galois (CHRU Strasbourg)

Sandrine Girard (HCL CHU Lyon Est)

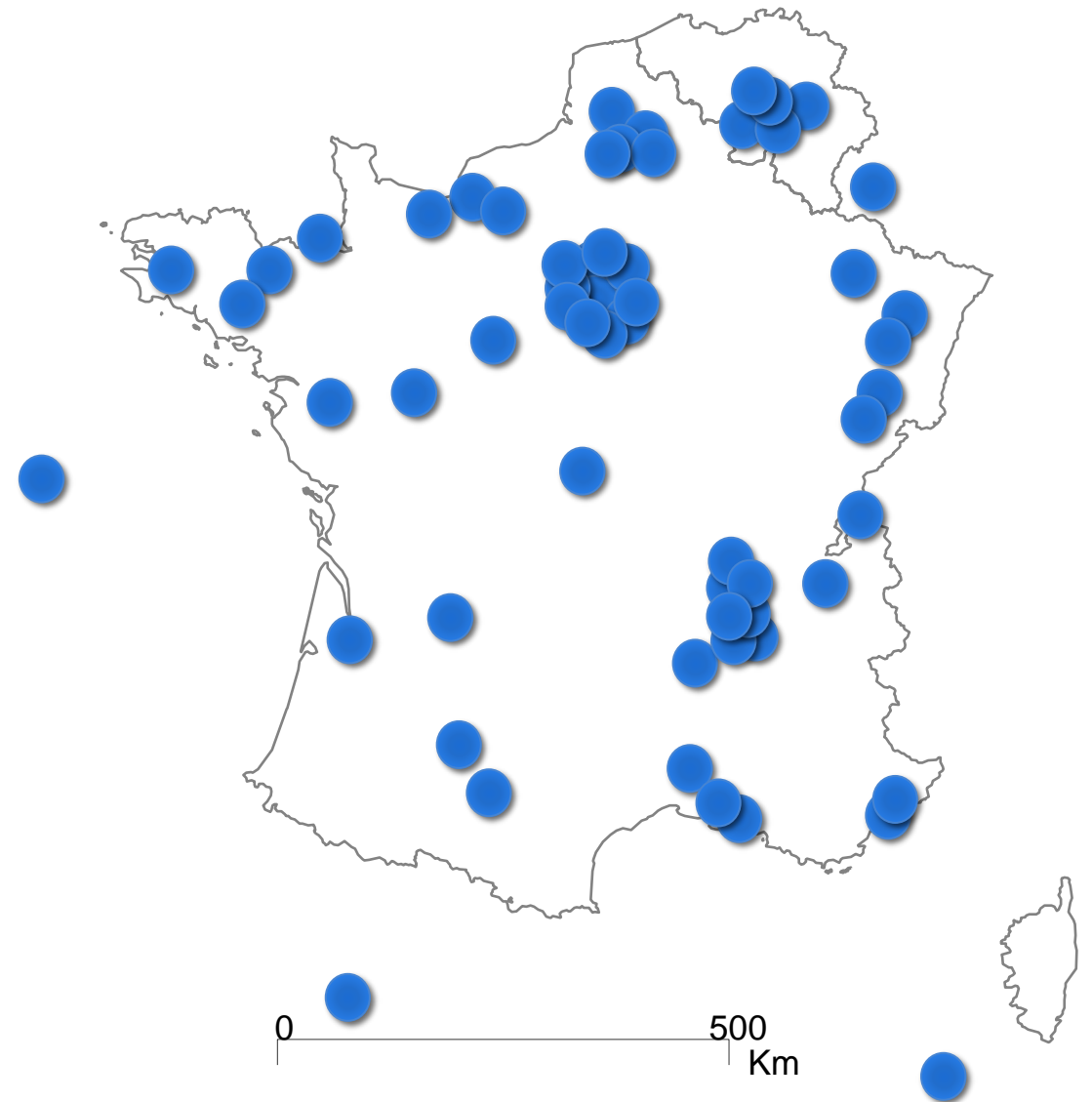
Marie Loosveld (AP-HM CHU Timone Marseille)

Mélanie Pannetier (CHU Rennes)

Valérie Soenen (CHRU Lille)



- 68 réponses (4 réponses en doublon)
- 64 réponses exploitables
- 29 CHU / 21CH / 4 LBM privés
- 52 France (51 Métropole et 1 Guadeloupe)
- 6 Belgique
- 1 Algérie
- 1 Luxembourg
- 1 Suisse
- 1 Tunisie



Pas de
recherche
régulière dans
75% des centres

Pas d'analyse
spécifique dans
70% des centres

Hétérogénéité
dans les
cotations

Hétérogénéité
dans l'analytique

Hétérogénéité
dans le rendu
post-analytique



Recherche de cellules de surcharge dans le sang : aspects pré-analytiques, analytiques et post analytiques. Recommandations

Sandrine Girard^a, Anne-Cécile Galois^b, Marie Loosvel^d, Mélanie Pannetier^c, Valérie Soenen^d

- a** Service d'hématologie biologique, centre de biologie et pathologie Est, Hospices civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron, France
- b** Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire de Strasbourg, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg, France
- c** Service d'hématologie biologique, AP-HM, centre hospitalier universitaire de Marseille, Hôpital de la Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France
- d** Service d'hématologie cellulaire et hémostase bioclinique, centre hospitalier universitaire de Rennes, 2 rue Henri-Le-Guilloux, 35000 Rennes, France
- e** Laboratoire d'hématologie, centre de biologie Pathologie, centre hospitalier universitaire de Lille, rue du Professeur-Jules-Leclercq, 59037 Lille, France

PRÉ-ANALYTIQUE



Proposée dans le catalogue des analyses du centre
(prescription connectée / fiche de demande)

Associée à une NFS

Paramétrage d'une analyse spécifique dans le SGL

Dénomination commune :

« Recherche de cellules de surcharge ou lymphocytes vacuolés »

Recommendations of the International Council for Standardization in Haematology for Ethylenediaminetetraacetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing

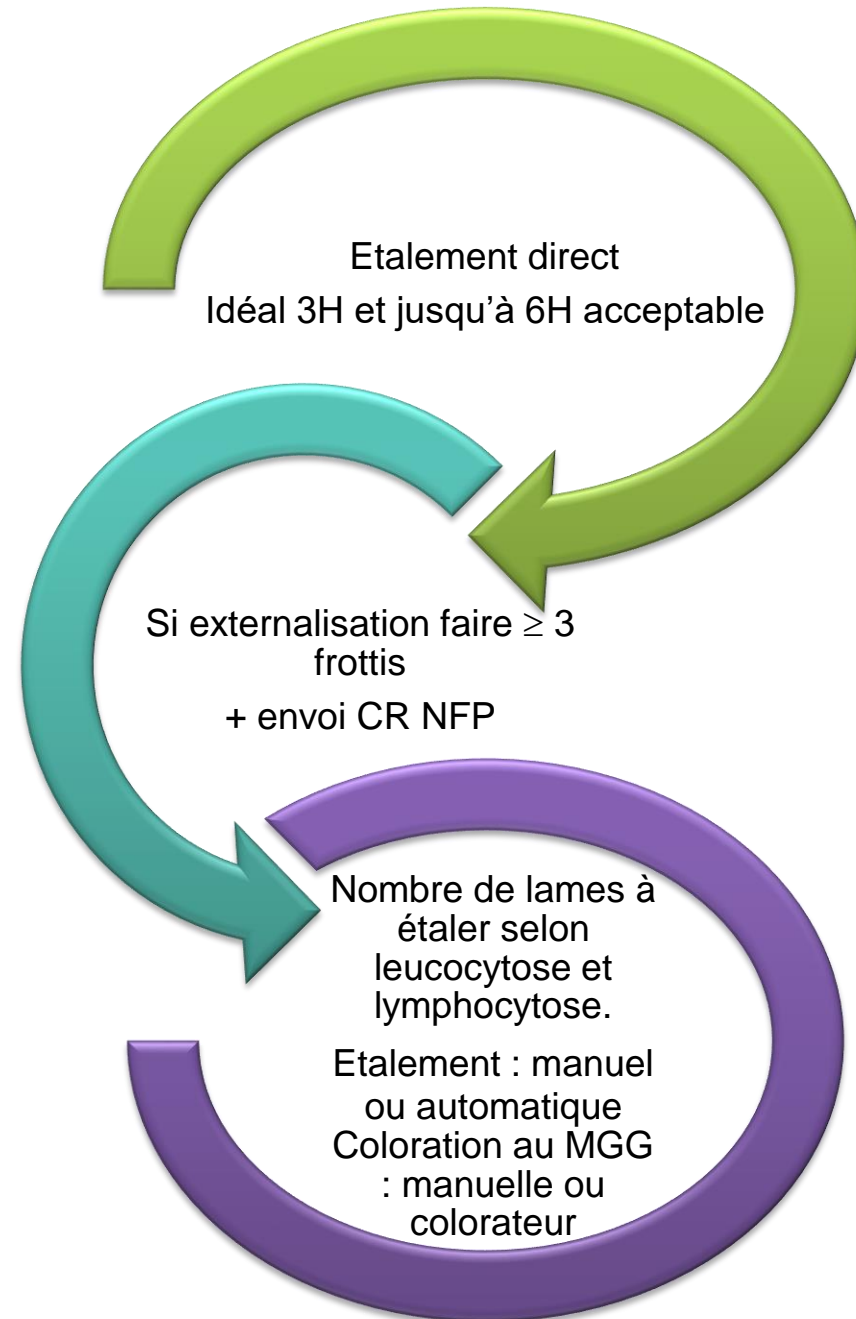
INTERNATIONAL COUNCIL FOR STANDARDIZATION IN HAEMATOLOGY:
EXPERT PANEL ON CYTOMETRY*

Of the three ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) salts used for anticoagulation of blood specimens for hematologic testing, potassium salts are the most readily soluble. Tripotassium EDTA is dispensed as a liquid and thus causes a slight dilution of the specimen. This salt also has been shown to affect the red blood cell size more at increased concentrations and on storage than the dipotassium salt. Therefore, dipotassium EDTA is recommended as the anticoagulant of choice in specimen collection for blood cell counting and sizing. The amount of dipotassium EDTA used is 1.5–2.2 mg (3.7–5.4 μmol) per milliliter of blood. (Key words: Anticoagulant; Blood cell count; EDTA) *Am J Clin Pathol* 1993;100:371–372.

tassium EDTA is recommended as the anticoagulant of choice in specimen collection for blood cell counting and sizing. The amount of dipotassium EDTA used is 1.5–2.2 mg (3.7–5.4 μmol) per milliliter of blood. (Key words: Anticoagulant; Blood cell count; EDTA) *Am J Clin Pathol* 1993;100:371–372.

With respect to the white blood cell morphologic characteristics of EDTA-anticoagulated blood on storage at ambient (20–24 °C) temperatures, a slight vacuolization of monocytes was found after one hour, progressing to moderate after four hours; a slight vacuolization of neutrophilic granulocytes was found after three to four hours, progressing to moderate after six hours. Only minimal changes in the white blood cell morphologic characteristics have been reported on storage at 4 °C for as long as 12 hours

Storage of EDTA-anticoagulated blood for as long as 6 hours is acceptable.



LEUCOCONCENTRATION

Protocole de réalisation d'une cytopspin

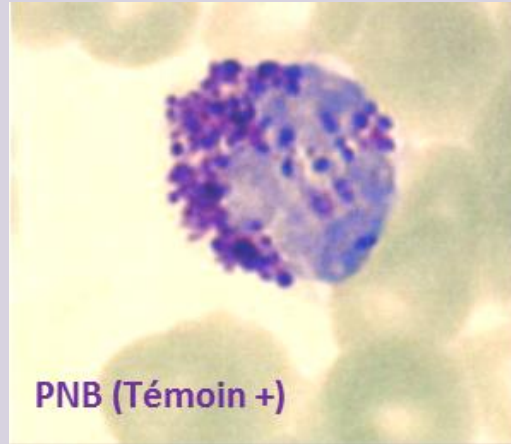
- ▶ Laisser sédimenter l'échantillon dans le tube primaire (moins de deux heures) jusqu'à constitution de la couche leucocytaire.
- ▶ Prélever la couche leucocytaire en évitant au maximum de prendre des globules rouges et ajouter 500 μ L d'eau physiologique.
- ▶ Numérer la suspension puis réaliser une dilution avec de l'eau physiologique pour obtenir une suspension de leucocytes à 0.5 G/L.
- ▶ Déposer 100 μ L de cette suspension (soit 500 leucocytes par μ l) dans le cytofunnel préalablement associé à une lame.
- ▶ Centrifuger 600 tours/min pendant sept minutes

Bleu de toluidine et suspicion de MPS :

Coloration basique affine pour les molécules chargées négativement comme les mucopolysaccharides

Métachromasie avec granulations des lymphocytes de surcharge colorés en rouge / fond bleu

Utilisation d'un frottis de sang témoin avec des PN Basophiles



Images O Fenneteau (APHP- RBD)

Cytochimies à réaliser en local
Ou
à envoyer en ACP si réalisées en routine/automatisées.

Protocole technique de la coloration au bleu de toluidine

- ▶ Recouvrir le frottis séché à l'air de la solution de toluidine filtrée (1 g de bleu de toluidine dans du méthanol, qsp 100 mL).
- ▶ Après 10 minutes, rincer par trempages rapides et successifs jusqu'à élimination du colorant en surplus.
- ▶ Coloration en parallèle d'un frottis de sang témoin avec polynucléaires basophiles. Les granulations des PNB apparaissent en violet, alors que le cytoplasme ou les grains des autres cellules restent bleu pâle.

ANALYTIQUE

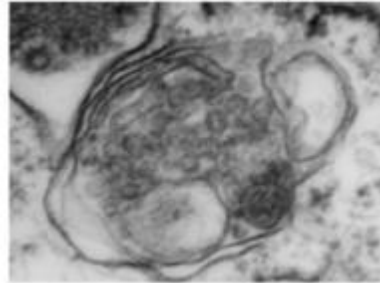


Lecture microscope optique ou système numérique de morpho cellulaire
Paramétrage du système numérique afin d'analyser un nombre suffisant de lymphocytes

Détecter au moins 100 lymphocytes sur une ou plusieurs lames +/-
leucococentration

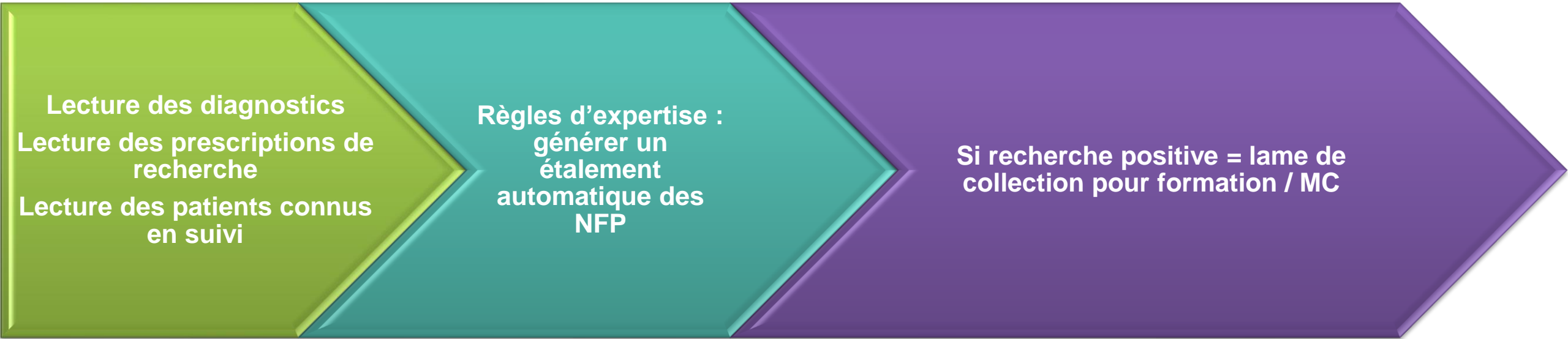
Observation de tous les leucocytes à la recherche d'anomalies

Technicien



Biologiste

Formation
Habilitation
Maintien des compétences



Formation et habilitation :
Recherche de cellules de surcharge = recherche de cellules anormales
Point spécifique à intégrer dans l'habilitation

POST-ANALYTIQUE



Obtenir des renseignements cliniques

En cas de recherche positive :

Ne pas rendre de %

Pas de commentaire codé

Décrire les anomalies observées

+

Orientation diagnostique si possible

**Si lymphocytes vacuolés isolés =
le seuil de 5% affirme la maladie de surcharge**

**Si lymphocytes vacuolés non isolés =
2 cellules de surcharge typiques affirment la
positivité**

En cas de recherche négative :

Harmonisation des commentaires

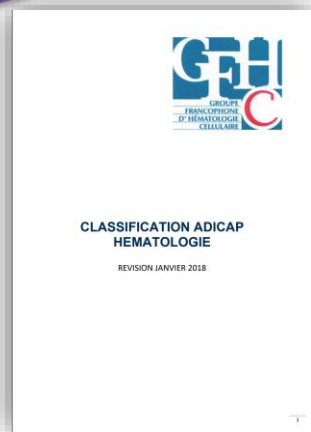
Ajout d'un commentaire codé

« Recherche effectuée sur un minimum de 100 lymphocytes. Il n'a pas été vu d'anomalies en faveur d'une maladie de surcharge. Une recherche négative n'exclut pas une maladie de surcharge. »

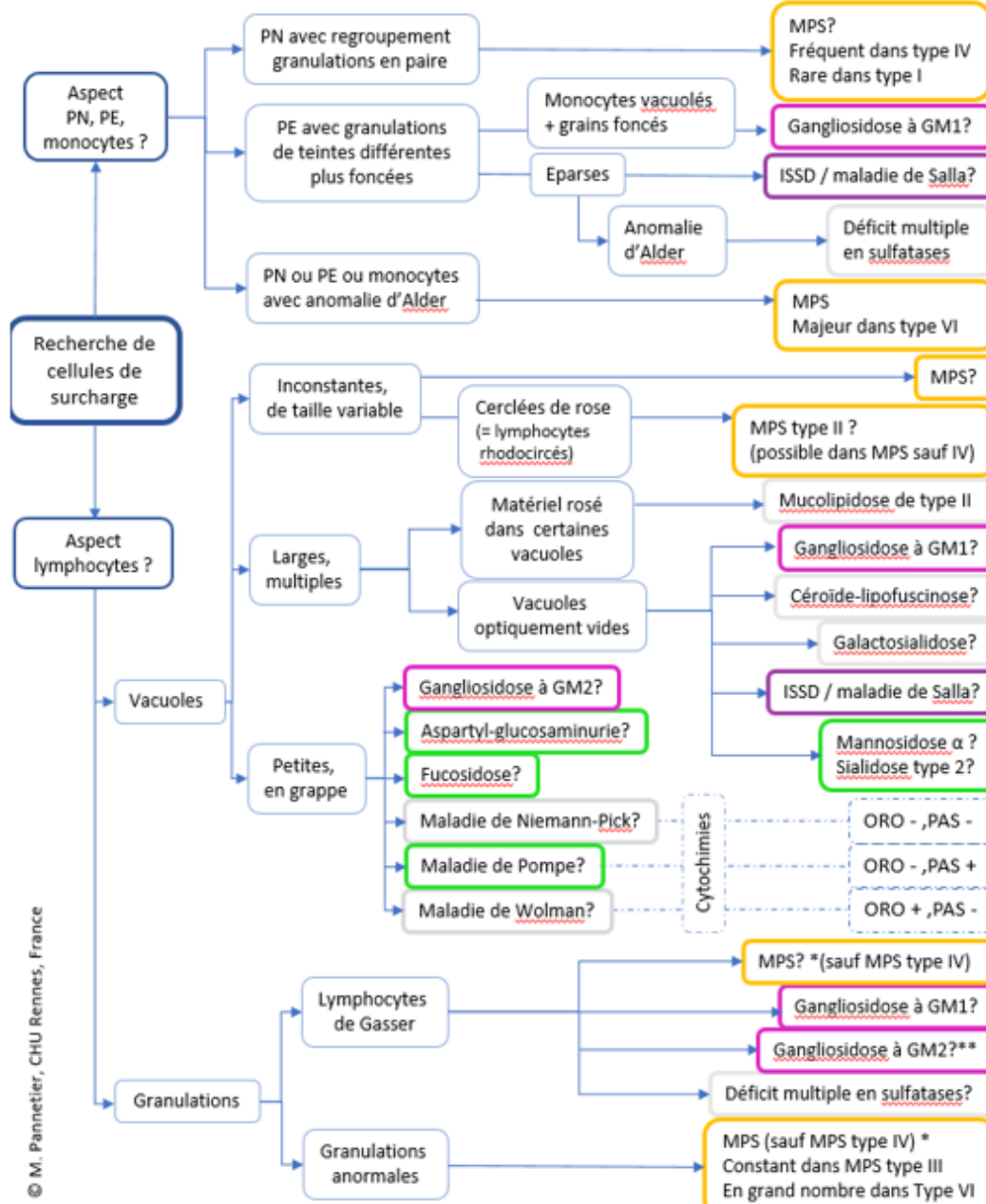
Prestation de conseil

Résultat à téléphoner

Code ADICAP (H800 à H807)



Recherche de cellules de surcharge sur frottis sanguin: aide à l'orientation diagnostique



Catégories de pathologies en fonction de la nature de la substance accumulée:

- sphingolipidoses
- oligosaccharidoses
- mucopolysaccharidoses
- surcharge acide sialique libre
- autres

Cytochimie complémentaire si présence de lymphocytes de Gasser ou lymphocytes à granulations anormales :

- * Métachromasie au bleu de toluidine +
- ** Métachromasie au bleu de toluidine -

A retenir

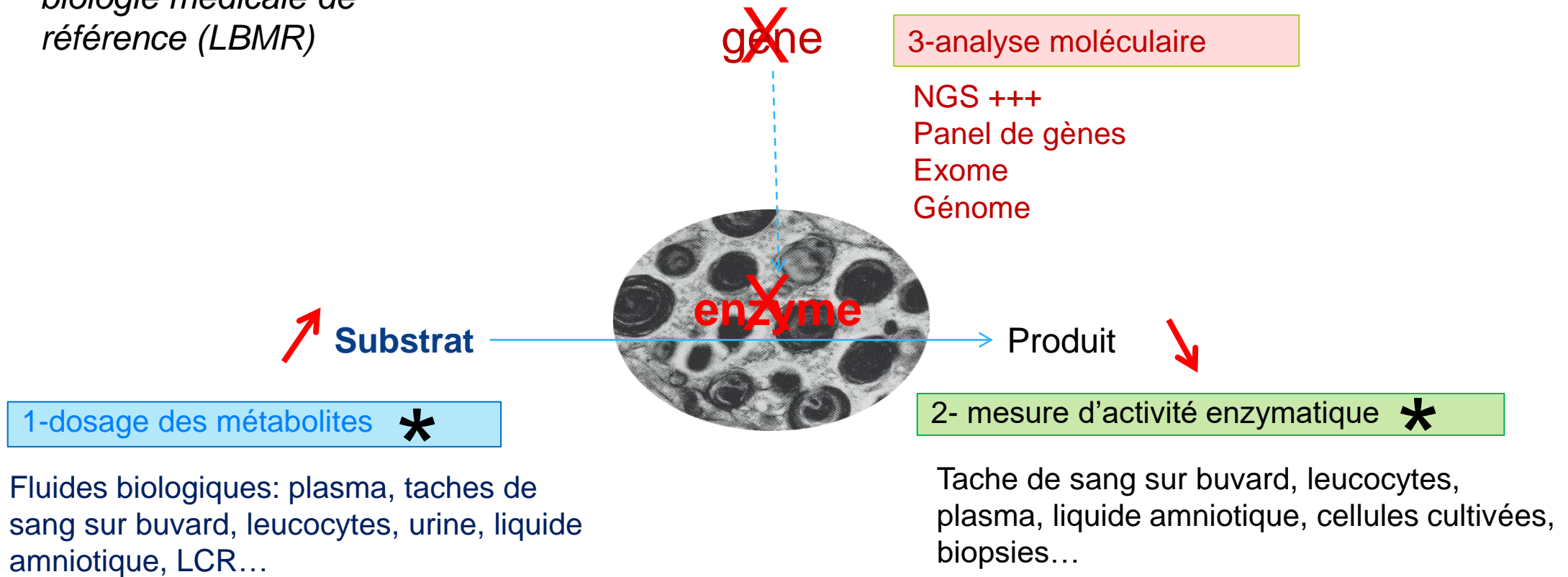
Les anomalies cytochimiques observées ne sont pas spécifiques d'une pathologie, elles ont seulement une valeur d'orientation diagnostique.

La présence de lymphocytes vacuolés n'est pas constante dans les maladies de surcharge, l'observation des autres populations leucocytaires est donc indispensable lors d'une recherche de cellules de surcharge sur frottis sanguin.

Il est possible d'identifier une ou plusieurs anomalies pour une même pathologie.

Des cytochimies complémentaires à la coloration MGG peuvent être utiles, comme la coloration au bleu de toluidine, celles au Oil Red O (ORO) ou au Periodic Acid Schiff (PAS) selon la situation. Pour chaque pathologie, la fréquence des anomalies est variable en fonction du patient.

Laboratoires de
biologie médicale de
référence (LBMR)



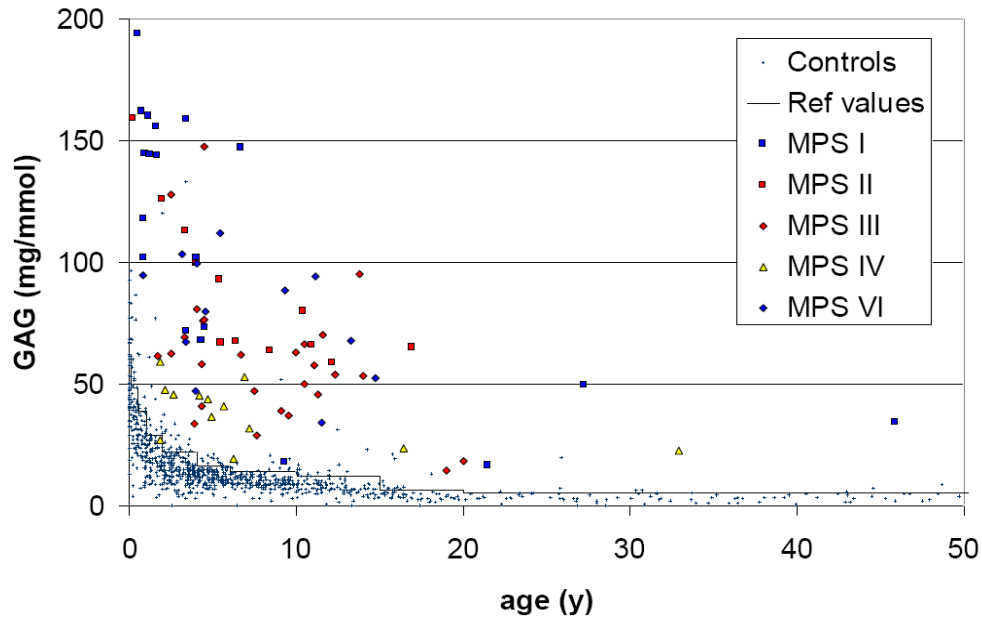
* Analyse possible par (LC)-MS/MS, multiplex



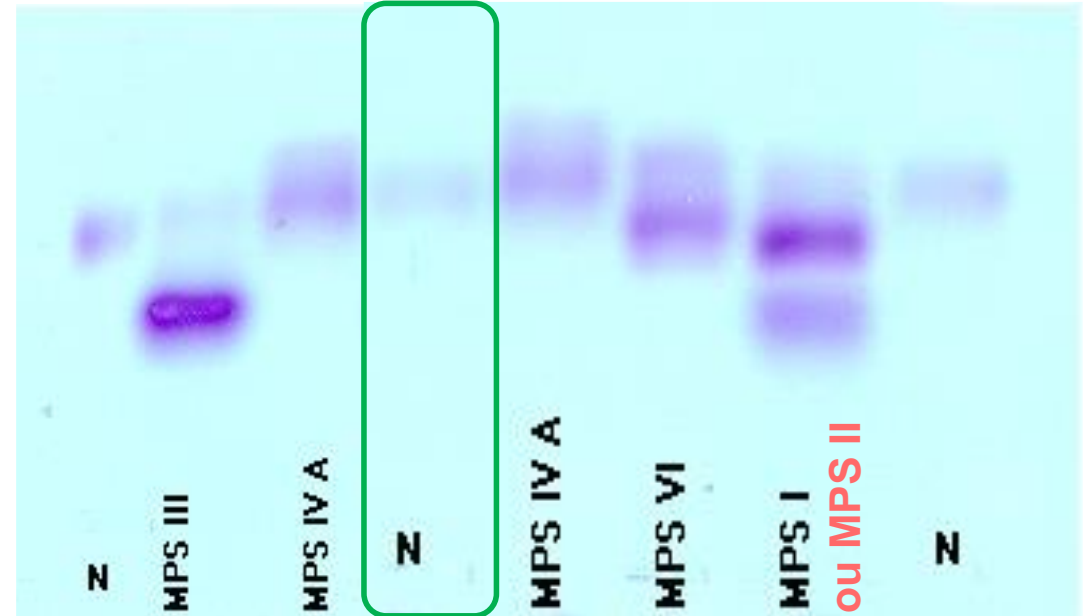
1- Glycosaminoglycanes urinaires

Test d'orientation : quantitatif (accumulation) et qualitatif (bandes anormales)

Dosage quantitatif sur urine native (surnageant)



Analyse qualitative Séparation électrophorétique après purification



CS : Chondroitines sulfates ; KS : Kératane sulfate ; DS : Dermatane sulfate ;
HS : Héparane sulfate



2- Confirmation nécessaire par mesures enzymatiques spécifiques sur leucocytes

(10-15 mL de sang EDTA, => isolement leucocytes, fluorimétrie, colorimétrie) + analyse moléculaire.

Approches thérapeutiques spécifiques

Thérapie génique

Thérapie substitutive (enzymothérapie)

Greffe de moelle osseuse

Greffe de cellules Souches

Inhibiteurs / modulateurs de la synthèse de substrat

Tableau 1. Enzymothérapies actuellement disponibles ou en essai clinique.

Maladie lysosomale	Traitement enzymatique substitutif	Date d'autorisation de mise sur le marché
Maladie de Gaucher type I et III	Imiglucérase Cérézyme®	1994
	vélaglucérase VPRIV®	2010
Maladie de Fabry	Agalsidase-alfa Fabrazyme®	2002
	Agalsidase-béata Replagal®	2002
Mucopolysaccharidose de type I	Laronidase Aldurazyme®	2003
Mucopolysaccharidose de type II	Idursulfase Elaprase®	2007
	Idursulfase intrathécale	Essai clinique
Mucopolysaccharidose de type IV	Elosulfase alpha Vimizim®	2014
Mucopolysaccharidose de type VI	Galsulfase Naglazyme®	2006
Mucopolysaccharidose de type VII	Vestronidase alfa MEPSVII	2018 Pas en France
Maladie de Pompe	Alglucosidase alfa Myozyme®	2006
	Avalglucosidase alfa	Essai clinique
Maladie de Wolman	Sébélipase alfa Kanuma®	2015
Alphamannosidose	Velmanase alfa Lamezedo®	2018 Pas en France hors essai clinique, ATU
Niemann Pick type B et AB	Olipudase alfa	En essai clinique

turation anormale de l'enzyme

Molécules chaperonnes

Produit

Voie de biosynthèse



CAS CLINIQUE



Enfant ♀

Parents issus de
germains

Naissance (38 SA)

16 mois

Arthrogrypose
Luxation congénitale de
hanches
Scaphocéphalie

Consultation pneumologie :
bronchites sifflantes à
répétition

Marche acquise à
13 mois instable

Toux intense
Ronflements
Apnées du sommeil =
hypertrophie bilatérale
des amygdales

Expression mono-syllabique
Récente régression du langage
Pas de réaction systématique au bruit

Mère : asthme intermittent + rhino conjonctivite aux pollens

Père : eczéma sans autre signe d'atopie

Fratrie âgée de 15, 13 et 8 ans : pas d'antécédent particulier

Taille à +2 DS
Petit thorax saillant,
côtes épaisses.

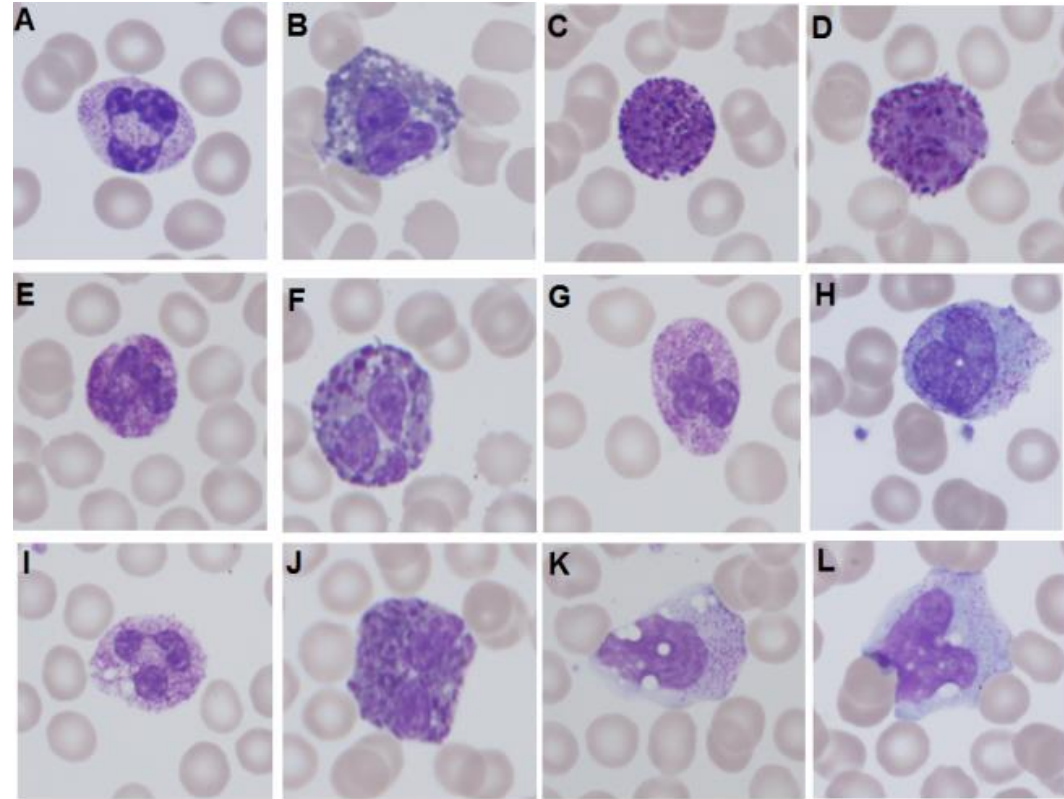
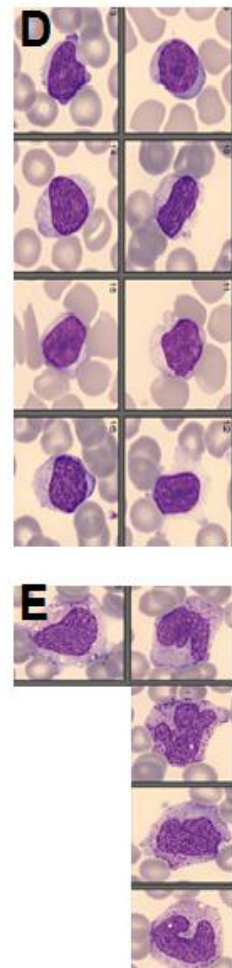
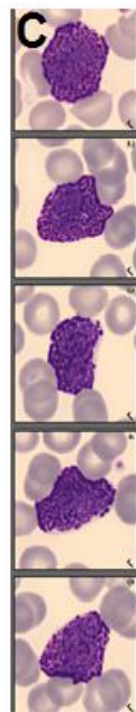
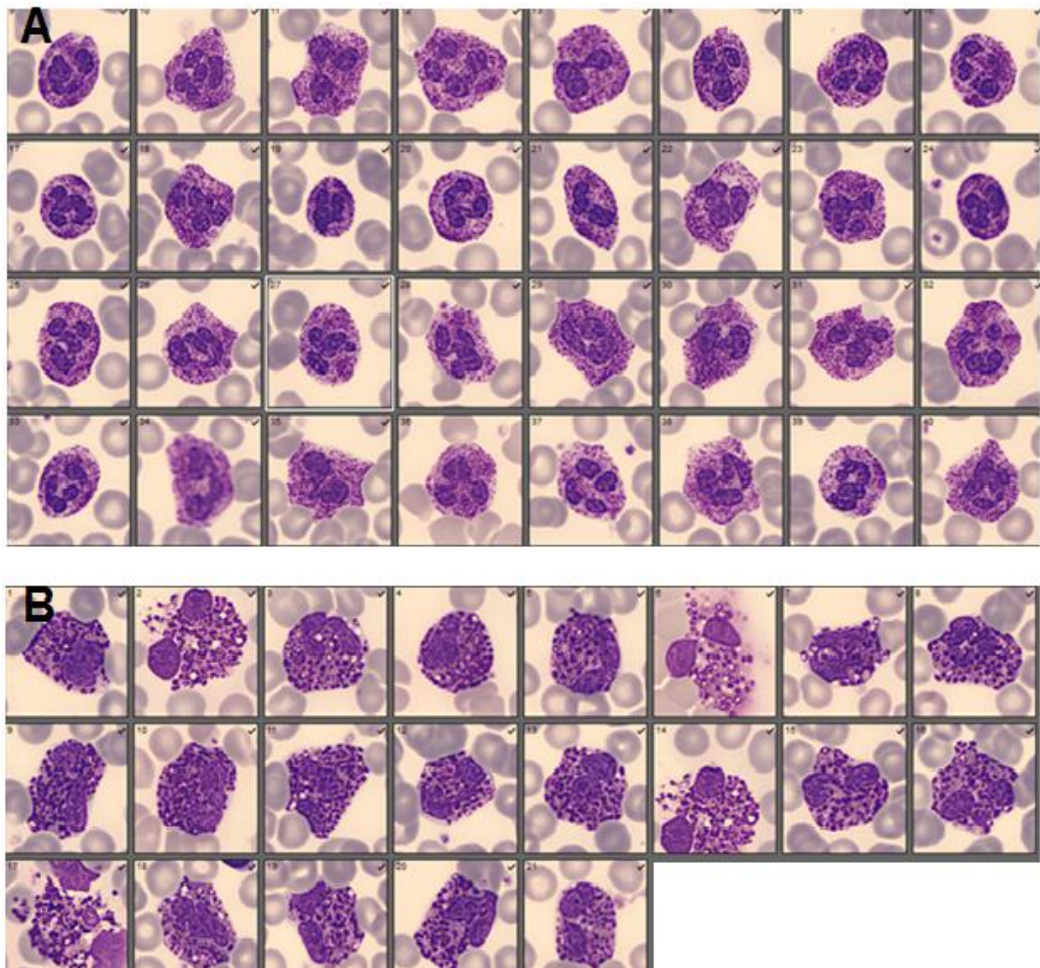
Radiographie : côtes larges en
aspect de rame + surcharge
bronchique
Rachis de profil : aspect de
vertèbres arrondies
Main: aspect des métacarpes
courts et trapézoïdes
Hépatomégalie à 2 cm de débord
costal

Cutané : tâche mongoloïde de 7 cm
de diamètre
Orthopédie : genu valgum

NFP normale
Leucocytes 7.91 G/L
Hémoglobine 120 g/L
Plaquettes 281 G/L

Alarme « Blast » :
frottis analysé

Sang, May-Grünwald-Giemsa, DM96



Sang, May-Grünwald-Giemsa, x100

Nommez les cellules A, B et C ?

Nommez les 12 cellules

Quelle anomalie cytologique suspectez vous ?

Cas clinique : diagnostic biologique

- Analyse des glycosaminoglycanes
 - DMB **131,6 mg/mmol** de créatinine (N<26,9)
 - Électrophorèse : CS ++ **DS +++**



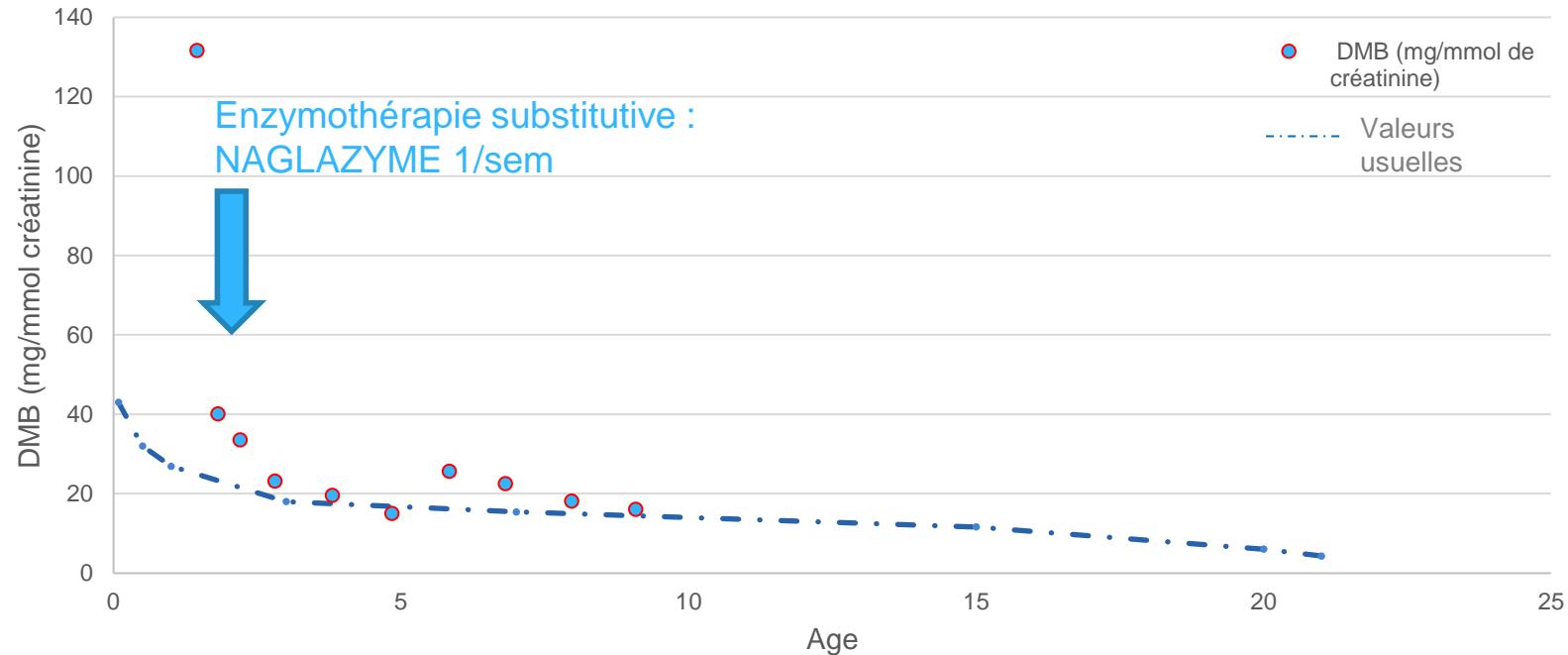
- Activité **Arylsulfatase B effondrée** dans les leucocytes : **0,1 μ katal/kg** (N: 16-77 μ kat/kg)

=> **Maladie de Maroteaux Lamy (MPS VI)**

- Analyse du gène *ARSB* : variant classe 5 p.Arg315* (c.943C>T) homozygote

- Mise sous enzymothérapie substitutive 1/semaine

Evolution des Glycosaminoglycanes urinaires



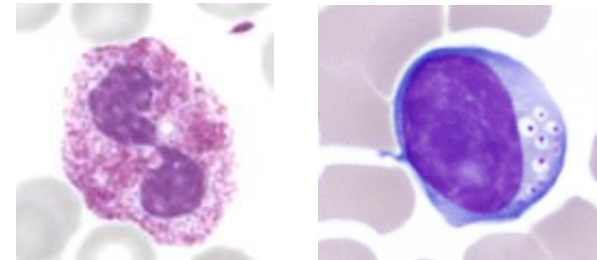
Conclusion : take home message

- **Maladies de surcharge lysosomale**

- Accumulation de substrats non dégradés dans les lysosomes
- Maladies génétiques rares avec un diagnostic biochimique
- Diagnostic dans des laboratoires spécialisés (LBMR)
- Hétérogénéité clinique

- **Recherche cytologique d'anomalies leucocytaires** sur les étalements de sang périphérique

- **Élément d'orientation diagnostique** de ces maladies rares à forte errance diagnostique pour lesquelles il existe parfois des thérapeutiques
- **Non spécifiques**
- **Inconstantes** au cours du temps
- Concernent **différents types de sous-populations cellulaires**
- **Proportion variable**
- **lymphocytes vacuolés +++**
- **Non détectées par les automates !!**



- **Recommandations** établies par le **Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire** afin de standardiser et d'harmoniser les pratiques de leur recherche

- Catalogue des examens du CHU de Lyon
<http://biobook.chu-lyon.fr/Home>
- Liste des laboratoires :
 - Orphanet <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
 - LBMR [JORF n°0167 du 21 juillet 2021](#)
 - CETL comité d'évaluation des traitements des maladies lysosomales
<https://www.cetl.net/>
- Association de patients : Vaincre les maladies lysosomales
<https://www.vml-asso.org/>
- PNDS mucopolysaccharidoses
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2659924/fr/mucopolysaccharidoses-mps

Merci de votre attention



Remerciements

Unité des Pathologies Héréditaires du
Métabolisme et du Globule Rouge
Centre de Biologie et de Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon

Roseline Froissart

Cécile Acquaviva

David Cheillan

David Paul De Brauwere

Cécile Pagan

Fanny Zhao

Séverine Ruet

magali.pettazzoni@chu-lyon.fr



Merci de votre attention



Remerciements

Service d'Hématologie Biologique
Centre de Biologie et de Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon

Fanélie Mestrallet
Camille Lours
Pauline Graviere-Bollotte

Membres du GFHC - GT Cellules de surcharge

Valérie Bardet (AP-HP, CHU Ambroise Paré)
Caroline Brusselmans (UZ Leuven)
Odile Fenneteau (AP-HP, CHU Robert Debré)
Anne-Cécile Galois (CHRU Strasbourg)
Marie Loosveld (AP-HM, CHU Timone)
Mélanie Pannetier (CHU Rennes)
Valérie Soenen (CHRU Lille)

sandrine.girard@chu-lyon.fr

Des questions ?

