

HÉMATOLOGIE

EDN+ 2024



À JOUR
DERNIERS
COLLÈGES



ÉDITIONS VERNAZOBRES-GREGO

99, boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris

Tél. : 01 44 24 13 61

www.vg-editions.com



AVERTISSEMENT

Les Éditions VG sont en perpétuelle évolution afin de réaliser des ouvrages innovants au plus proche de vos demandes. Malgré toute l'attention et le soin apportés à la rédaction de ceux-ci, certaines remarques constructives peuvent probablement être émises. N'hésitez pas à nous transmettre vos commentaires à l'adresse editions@vg-editions.com (en nous précisant bien le titre de l'ouvrage et le numéro de la page concernée); nous ne manquerons pas de les prendre en compte dans le cadre de la réalisation de nos prochaines éditions.

MENTIONS LÉGALES

Cet ouvrage a été réalisé selon les dernières recommandations scientifiques en vigueur lors de sa publication. Les données médicales étant en permanente évolution, nous recommandons à nos lecteurs de consulter régulièrement les dernières données de pharmacovigilance. Le prescripteur étant strictement responsable de ses actes, l'éditeur et l'auteur ne pourront en aucun cas être tenus responsables de la prise en charge d'un patient.

HÉMATOLOGIE

ISBN : 978-2-81832-453-0

© Décembre 2023 - Éditions Vernazobres-Grego

Illustration de couverture : ©yellow man – Adobe Stock.com

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite (Loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.



SOMMAIRE

HÉMATOLOGIE

202	- Biothérapies et thérapies ciblées	1
212	- Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation	9
213	- Anémie chez l'adulte et l'enfant	13
214	- Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant	24
215	- Purpuras chez l'adulte et l'enfant	30
216	- Syndrome hémorragique d'origine hématologique	35
217	- Syndrome mononucléosique	45
218	- Éosinophilie	50
220	- Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant	55
226	- Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire	60
275	- Splénomégalie	67
296	- Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir	72
315	- Leucémies aiguës	76
316	- Syndromes myélodysplasiques	85
317	- Syndromes myéloprolifératifs	90
318	- Leucémies lymphoïdes chroniques	101
319	- Lymphomes malins	106
320	- Myélome multiple des os	114
329	- Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance a- Partie 1 b-Partie 2	123 130
330	- Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant, hors anti-infectieux (voir item 174). Connaître les grands principes thérapeutiques. a- Accidents des anticoagulants b- Prescription des anticoagulants/ Antiagrégants	142 145

Item 202 – BIOTHÉRAPIES ET THÉRAPIES CIBLÉES (partie hématologie)

A THÉRAPIES CIBLÉES

Généralités	<p>Le terme thérapie ciblée (TC) s'est développé par opposition à celui de chimiothérapie</p> <p>Il s'agit de cibler un processus tumoral précis qui épargne les cellules saines = moins générateur d'effets secondaires</p> <p>On distingue deux grands types de TC : certaines ciblent une protéine membranaire d'intérêt (AM) d'autres une protéine kinase (IK)</p> <p>💧 Bien que ciblées, ces thérapies touchent aussi quelques cellules normales et peuvent donner des effets secondaires : c'est l'effet <i>off-target</i></p>	
Anticorps Monoclonaux (AM)	<p>Les anticorps monoclonaux sont des protéines produites en laboratoire dirigées contre la même portion d'antigène (épitope)</p> <p>Ils ont deux portions Fab pour reconnaître l'épitope et un fragment Fc pour recruter un effecteur (complément ; PNN...)</p> <p>Le choix de l'isotype sert à moduler l'activité thérapeutique : IgG1 (cytotoxicité) ; IgG2 ou IgG4 (blocage de signalisation...)</p> <p>Anticorps monoclonaux le plus connu : RITUXIMAB</p>	
	<p>Exemple du RITUXIMAB :</p> <p>Cet anticorps est une IgG1 chimérique dirigée contre l'épitope CD20 exprimée par tous les lymphocytes B</p> <p>Il agit selon 4 mécanismes :</p> <p>💧 Les seules cellules B qui n'expriment pas le CD20 = précurseurs B et plasmocytes</p>	
Mécanisme	LYSE VIA complément	Recrutement du complément via le fragment Fc et lyse cellulaire
	Cytotoxicité directe	Recrutement des NK et macrophages via le fragment Fc et libération de cytokines cytotoxiques
	Phagocytose	Reconnaissance du couple cellule B/anticorps et phagocytose par les PNN et macrophages
	Effet anti-tumoral direct	Transduction d'un afflux calcique via le CD20 et apoptose cellulaire
Cet anticorps s'administre par voie IV		

		<p>Toxicité : lymphopénie B et hypogammaglobulinémie inconstante</p> <p>🔔 Signes d'intolérances à la 1^e perfusion : frissons ; hypotension ; rash mais ne sont pas des signes d'allergies</p>
Inhibiteurs de KINASE (IK)	Principe	<p>Une kinase = enzyme qui catalyse la phosphorylation d'une molécule cible (substrat) ce qui active une voie de signalisation</p> <p>Un inhibiteur de kinase est une substance qui se lie à une kinase pour en diminuer cette activité de phosphorylation</p> <p>2 façons de diminuer l'activité : fixation sur le site actif à la place du substrat ; modification conformationnelle de l'enzyme</p> <p>Inhibiteur de kinase connu : IMATINIB</p>
	Mécanisme B	<p>Exemple de l'IMATINIB :</p> <p>Cet inhibiteur de kinase est utilisé dans la LMC, maladie caractérisée par l'activation constante de la thréonine kinase BCR-ABL</p> <p>L'inhibiteur se fixe sur le site actif de BCR-ABL et empêche ainsi la fixation de l'ATP et donc la phosphorylation</p>

B

UTILISATION DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES (CSH) : GREFFES DE MOELLE OSSEUSE

Les propriétés des CSH sont utilisées comme traitement de reconstitution immunitaire via la greffe de moelle osseuse chez des patients atteints d'hémopathies malignes

Pour faire une greffe il faut : des CSH saines = un greffon et un patient = receveur

La particularité du greffon est qu'il peut venir d'un donneur compatible (allogreffe) ou du patient lui-même (autogreffe)

La particularité du receveur est qu'il reçoit la greffe via une injection sanguine et que les CSH vont savoir où aller dans la moelle toutes seules

Toute greffe nécessite d'avoir de la place pour prendre, il faut donc faire un **conditionnement** +/- intensif selon le type de greffe pour laisser de la place aux nouvelles CSH

CSH	On distingue plusieurs formes de cellules souches selon leurs propriétés :	
	Cellules totipotentes	Cellule qui peut donner TOUS les types cellulaires : <i>ovule fécondé qui donne un individu complet</i>
	Cellules pluripotentes	Cellule qui peut donner PLUSIEURS types cellulaires des 3 feuillets embryonnaires mais pas tous
	Cellules multipotentes	Cellule déjà engagée dans une direction mais qui peut donner de MULTIPLES types dans cette voie
	Cellules unipotentes	Cellule qui ne peut produire qu'un UNIQUE type cellulaire avec capacité de renouvellement
Physiologie		
<p>La cellule souche hématopoïétique est une cellule multipotente capable de s'autorenouveler et de se différencier en cellule mature</p> <p>Pour cela : à chaque division, une cellule restera une CSH et l'autre s'engagera dans la différenciation myéloïde ou lymphoïde</p> <p>Ainsi : l'hématopoïèse est assurée simultanément à la création d'un pool de CSH conservé dans la moelle osseuse (niche)</p> <p>En situation physiologique : les CSH sont quiescentes afin de se protéger du risque de mutation génétique</p> <p>En situation pathologique : les CSH vont se diviser et engager une partie des cellules dans la différenciation</p>		

	Phénotype	Les CSH sont caractérisées par l'expression du marqueur CD34 et l'absence des CD38 ou des marqueurs lymphoïdes Ainsi : l'expression du CD34 permet d'isoler les CSH à partir du sang circulant par cytométrie en flux
	Niche	La niche est un lieu de stockage des CSH dans la moelle osseuse L'adhésion des CSH à leur microenvironnement (endothélium ; os...) est médié par des molécules membranaires comme le CXCR4 Ainsi : ce récepteur joue un rôle clef dans la mobilisation des CSH car le cibler permet de détacher la cellule de sa niche
	Mobilisation	Bien que majoritairement localisées dans la moelle, les CSH transitent dans le sang périphérique et savent retourner dans la moelle La capacité à retourner du sang vers la moelle s'appelle le homing et utilise la chimiokine CXCL12 reconnue par le CXCR4 C'est ce gradient de CXCL12 qui guide le trajet de la CSH et permet leur retour dans la moelle après injection sanguine lors d'une greffe A l'inverse, on peut faire sortir les cellules souches de la moelle et les récupérer à partir du sang via 2 grands mécanismes : <div> <div>G-CSF</div> <div> C'est un facteur de croissance granulocytaire qui entraîne une expansion du compartiment myéloïde Ce compartiment « déborde » et favorise la mobilisation des CSH vers le sang périphérique 🕒 Le G-CSF diminue aussi le gradient de CXCL12 et donc l'attrait des CSH dans la niche </div> </div> <div> <div>Inhibiteur de CXCR4</div> <div> Il est facultatif : il inhibe la fixation de CXCL12 sur CXCR4 et empêche ainsi le homing On l'utilise en cas d'échec du G-CSF seul 🕒 On sait donc constituer un greffon de CSH saines (mobilisation moelle → sang) et comment prend la greffe (migration sang → moelle) </div> </div>
Autogreffe	L'autogreffe est un type de greffe de cellules souches hématopoïétiques dont la particularité est que le donneur est le patient lui-même	
	Généralités	Le principe = hypothèse qu'une dose supra-conventionnelle de chimiothérapie réduirait drastiquement les cellules tumorales Cependant, de telles doses de chimiothérapie seraient myéloablatives et entraîneraient des cytopénies définitives Ainsi : l'autogreffe pallierait l'aplasie définitive post-forte dose de chimiothérapie = thérapie cellulaire symptomatique
		Indications Consolidation des patients < 65 ans en bonne réponse après une phase d'induction (myélome/lymphome)
		Objectif Limiter le risque de rechute
		Conditionnement Myélo-ablatif via la chimiothérapie intensive
		Effet anti-tumoral Cytotoxicité directe de la chimiothérapie à haute dose

	Source de csh	Patient lui-même	
	Effets secondaires	Aplasie ; mucite ; stérilité ; cancers secondaires selon les types de chimiothérapies	
	Immunosuppresseurs	Pas besoin car le patient sera toujours compatible avec lui-même !	
Physiologie	Grâce aux mécanismes sus-cités : l’injection sanguine de CSH recréera une niche via le homing et l’auto-renouvellement		
Principe	L’autogreffe se déroule en 3 phases :		
	Phase de recueil	Afin d’éviter la contamination tumorale du greffon : recueil après chimiothérapies conventionnelles Les CSH sont récupérées par aphérèse en sortie d’aplasie et après G-CSF Cette technique permet de trier les CSH CD34+ et de réinjecter les autres cellules matures prélevées La procédure peut être répétée pour obtenir suffisamment de CSH pour constituer un greffon	
	Phase d’intensification	Une fois le greffon de CSH constitué : début du conditionnement par chimiothérapie intensive	
Complications	Phase de réinjection	Le greffon de CSH est réinjecté 24 à 48 heures après le conditionnement Cette greffe est pratiquée au lit du patient comme une transfusion sanguine Les CSH injectées vont retrouver leur niche via le homing et débiter l’hématopoïèse à suivre sur la NFS La prise de greffe prend en moyenne 10-15 jours	
	Précoces	Elles sont liées à l’hématotoxicité directe de la chimiothérapie intensive :	
		Risque infectieux	Savoir réagir devant une neutropénie fébrile +/- grave 🔔 Association mucite + syndrome infectieux grave = cibler candida
		Risque hémorragique	Support transfusionnel en cas de thrombopénie
	Tardives	Risque anémique	Support transfusionnel en cas d’anémie < 8 g/dL à adapter à chaque patient
		Immunodépression T	La reconstitution lymphoïde T peut prendre plusieurs mois, parfois à vie Prophylaxie pneumocystose et herpes tant que CD4 < 0.5 G/L
Effet mutagène		Risque de syndrome myélodysplasique ; leucémie aiguë ; néoplasie	
	Autre	Stérilité ; toxicité cardiaque ; pulmonaire ; rénale selon la chimiothérapie	

Allogreffe	L'allogreffe est un type de greffe de cellules souches hématopoïétiques issu du don de CSH par un donneur sain compatible	
	La compatibilité d'un donneur repose sur l'analyse de son système HLA qui doit être identique ou très ressemblant. On distingue :	
	Géno-identique	Le système HLA du donneur est identique à celui du receveur : 25% de chance en intrafamilial (fratrie)
	Phéno-identique	Le système HLA du donneur est ressemblant à celui du receveur : intrafamilial ou sur fichier international
	Cordon ombilical	Dans certains cas (absence de donneur intrafamilial et sur fichier), les CSH proviennent du sang de cordon
	L'allogreffe suppose d'injecter des cellules étrangères d'un donneur = greffon à un receveur	
	Comme toute greffe, cela suppose un conditionnement par chimiothérapie qui tuera les cellules du receveur pour faire de la place	
	La particularité du greffon est qu'en plus de reconstituer la moelle, il pourra reconnaître les cellules tumorales restantes et les tuer	
	Ainsi : le principe repose sur un double effet de chimiothérapie intensive myéloablatif et d' immunothérapie cellulaire via le greffon	
	Généralités	
	Indication	Patient jeune ou âgé atteint d'aplasie médullaire ; leucémie aiguë ; myélofibrose ou myélodysplasie 🏆 Retenir : hémopathies matures = autogreffe / hémopathies immatures = allogreffe
	Objectif	Limiter le risque de rechute
	Effet anti-tumoral	Cytotoxicité directe de la chimiothérapie à haute dose + Cytotoxicité indirecte par réaction allo-génique = effet greffe versus leucémie (GVL)
	Conditionnement	Grace à cet effet GVL il est possible d'atténuer le conditionnement des patients les plus fragiles Ainsi on peut faire un conditionnement myéloablatif standard ou atténué (chimiothérapies moins lourdes)
	Source de CSH	Fratrie (25%) ; fichier international ; sang de cordon
	Effets-secondaires	Les effets secondaires sont propres aux chimiothérapies / radiothérapies de conditionnement utilisées Effet secondaire propre à l'allogreffe : l'effet greffe versus hôte (GVH) qui peut être aigu ou chronique GVH = cellules du greffon sain qui rejettent le receveur : diarrhées ; dermatoses ; kératites...
	Immunosupresseurs	Oui jusqu'à la tolérance immune = les CSH du greffon cohabitent parfaitement avec le receveur

L'allogreffe est une procédure lourde s'accompagnant d'une importante toxicité. Elle se déroule en 3 phases :	
Principe	<p>Phase de recueil</p> <p>Le greffon est constitué par apherèse sur ponction de sang du donneur > ponction de moelle</p> <p>En parallèle, le receveur reçoit sa chimiothérapie de conditionnement</p> <p>🏆 Ce mode de recueil est moins invasif mais récupère plus de LT que la ponction de moelle</p> <p>Ainsi : il y a plus d'effet GVL donc moindre risque de rechute mais plus de GVH aussi</p>
	<p>Phase de réinjection</p> <p>Le greffon est injecté 24-48h après le conditionnement</p> <p>L'aplasie dure entre 2-3 semaines le temps de la reconstitution immune</p>
	<p>Phase d'anti-rejet et surveillance</p> <p>Les immunosuppresseurs sont initiés dès la greffe et seront arrêtés dès la tolérance immune</p> <p>Ils visent à limiter le risque de rejet receveur-hôte mais aussi de rejet hôte-receveur (GVH)</p> <p>Un suivi des patients hebdomadaire est nécessaire les 100^{er} jours afin d'évaluer la GVH aigue</p> <p>Puis un suivi plus espacé sera nécessaire pendant au moins un an</p>
Complications	<p>Aplasie</p> <p>Idem que l'autogreffe : infections ; hémorragie ; anémie</p> <p>Prévention du risque fongique en chambre à pression positive</p>
	<p>Muqueuse</p> <p>Les conditionnements d'allogreffe prédisposent aux mucites et diarrhées</p>
	<p>Maladie Veino-occlusive</p> <p>Obstruction non thrombotique des capillaires sinusoides hépatiques</p> <p>Triade : ictère + hépatomégalie douloureuse + prise de poids (œdèmes)</p> <p>Le tableau évolue vers un syndrome hépatorénal et défaillances viscérales</p>
	<p>Cystite hémorragique</p> <p>Elle survient après conditionnement par CYCLOPHOSPHAMIDE</p> <p>Son métabolite (acroléine) est toxique pour l'épithélium vésical</p> <p>Prophylaxie : hyperhydratation et chélateur type UROMITEXAN</p> <p>Curatif : hydratation ; lavages vésicaux ; correction d'une thrombopénie</p>
	<p>GVH aiguë</p> <p>C'est la principale complication de l'allogreffe</p> <p>Elle survient généralement dans les 100 jours post-greffe</p>

			SYMPTÔMES	Érythème, desquamation, cholestase, diarrhées
			TRAITEMENT	Corticothérapie 🏆 Avant de donner des corticoïdes, éliminer la piste infectieuse (CMV)
Tardives		GVH chronique	Environ 30% des greffés génoïdétiques et 50% des phénoïdétiques Principale cause de morbidité post-greffe, apparaît > 100 jours après Symptômes et traitement identiques à la GVH aigue	
		Infectieux	Le risque viral et fongique est majeur pour ces patients, surtout si corticoïdes	
		Cardiovasculaire	Les patients allogreffés sont à risque d'HTA ; syndrome métabolique...	
		Autres	Liés aux conditionnements : cataracte post-radiothérapie ; cancer ; infertilité 🔔 Ne pas sous-estimer l'impact psychologique de la greffe	

B

UTILISATION DES LYMPHOCYTES T REPROGRAMMES = CAR-T-CELLS

🔔

Nouveau paragraphe dans le collège R2C et nouvelle thérapie en pleine expansion très appréciée des hématologues







Généralités	Physiologie	Les lymphocytes reconnaissent des antigènes grâce à leurs récepteurs BCR (LB) ou TCR (LT) Une fois l'antigène reconnu, le lymphocyte activé exercera sa fonction : anticorps ; cytotoxicité...
	Implications	On peut modifier le récepteur des lymphocytes pour choisir quel antigène ils reconnaissent Le récepteur chimérique créé s'appelle un CAR (<i>chimeric antigen receptor</i>) Aujourd'hui, on modifie surtout des lymphocytes T (CAR-T cells) mais on peut modifier des NK ; T-reg... Ces lymphocytes T peuvent être ceux du patient (CAR-T autologue) ou d'un donneur (CAR-T allogénique)
	Indications	Les CAR-T cells fabriqués en pratique courante sont les CAR-T autologues anti-CD19 Le CD19 est un antigène exprimé par la plupart des cellules B L'indication de ces CAR-T est réservée aux lymphomes B diffus réfractaires et à la LAL B

Principe	Le traitement par CAR-T cells se déroule en plusieurs étapes :	
	Fabrication	Les lymphocytes T sont récupérés par lymphaphérèse , contrôlés puis modifiés génétiquement Les lymphocytes modifiés vont proliférer pour obtenir un nombre suffisant puis renvoyés à l'hôpital du patient
	Conditionnement	Comme une greffe, le patient va recevoir 3 jours de chimiothérapie pour réduire le nombre de lymphocytes circulants
	Administration	Les CAR-T cells sont administrés à l'hôpital via une perfusion Le patient est sous surveillance pendant 15 jours
Complications	Les CAR-T cells détruisent les CD19+ et prolifèrent = relargage de cytokines proinflammatoires = orage cytokinique	
	Délai	Dans les 7 jours mais gravité augmente si délai plus court
	Clinique	Fièvre voire véritable défaillance multiviscérale
	Neurotoxicité	De mécanisme mal compris mais probablement secondaire à l'orage cytokinique Clinique : Céphalées ; tremblement voire dysarthrie ; dysgraphie ; paralysie ; convulsion et œdèmes cérébraux
	Immunodépression	Les CAR-T cells anti-CD19+ vont décimer les populations B entraînant une immunodépression humorale Devant ce contexte d'hypogammaglobulinémie : transfusion d'immunoglobulines polyvalentes
Ces complications sont aiguës ; à ce jour il n'est pas retrouvé de complications tardives des CAR-T cells mais le recul n'est pas suffisant ! Les recommandations actuelles demandent un suivi de 15 ans post-injection de CAR-T cells		



Item 212 – HÉMOGRAMME CHEZ L'ADULTE

GÉNÉRALITÉS	
Prescription 	<p>Hémogramme = NFS = Numération-Formule Sanguine = 1^{er} examen bio prescrit, utile pour dépister, suivre et explorer la plupart des hémopathies. Examen réalisé après ponction veineuse dans un tube avec EDTA.</p> <p>Données contenues dans la NFS :</p> <ul style="list-style-type: none"> Concentration en hémoglobine (g/dL) Calcul de l'hématocrite (%) = espace occupé par les hématies Nombre de globules rouges (T/L) Volume Globulaire Moyen (VGM, fL) Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH, g/dL) Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH, pg/cellule) Numération des plaquettes (G/L) Numération des leucocytes (G/L) Formule leucocytaire, en % et en valeur absolue pour chaque catégorie sur lame (frottis sanguin) donc permettant la détection de cellules anormales
Indications 	<p>Très nombreuses, à pratiquer devant :</p> <ul style="list-style-type: none"> Signes évocateurs d'une diminution de lignée(s) sanguine(s) : <ul style="list-style-type: none"> Sd anémique : pâleur, asthénie, dyspnée ± palpitations, tachycardie, souffle systolique, anoxie Sd hémorragique de type thrombopénique Sd infectieux Signes évocateurs d'une augmentation de lignée(s) sanguine(s) : <ul style="list-style-type: none"> Polyglobulie : érythrose cutanée, prurit à l'eau (oriente vers une maladie de Vaquez) Polyglobulie, thrombocytemie : thromboses vasculaires Sd tumoral : ADP, splénomégalie AEG, douleurs osseuses... Nécessité d'une NFS de contrôle : grossesse, ictère, dépistage, médecine du travail, pré-op... Urgence : état de choc, pâleur, angine ulcéronécrotique, fièvre résistante, purpura pétéchiial... <p>Si possible, prélever l'hémogramme avant les thérapeutiques risquant d'en modifier les paramètres (fer, transfusion de culots...)</p>
Valeurs normales 	<p>Variables selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Principes généraux d'interprétation :</p> <ul style="list-style-type: none"> Lire la valeur quantitative de chaque lignée, ainsi que les données qualitatives Il s'agit de concentrations, pouvant varier selon l'état d'hydratation du patient
RÉSULTATS PAR LIGNÉE	
Hémoglobine 	<p>Valeurs normales de l'hémoglobine :</p> <ul style="list-style-type: none"> H adulte : 13-18 g/dL F adulte : 12-16 g/dL Nouveau-né : 14-23 g/dL (diminution progressive jusqu'à une valeur normale)

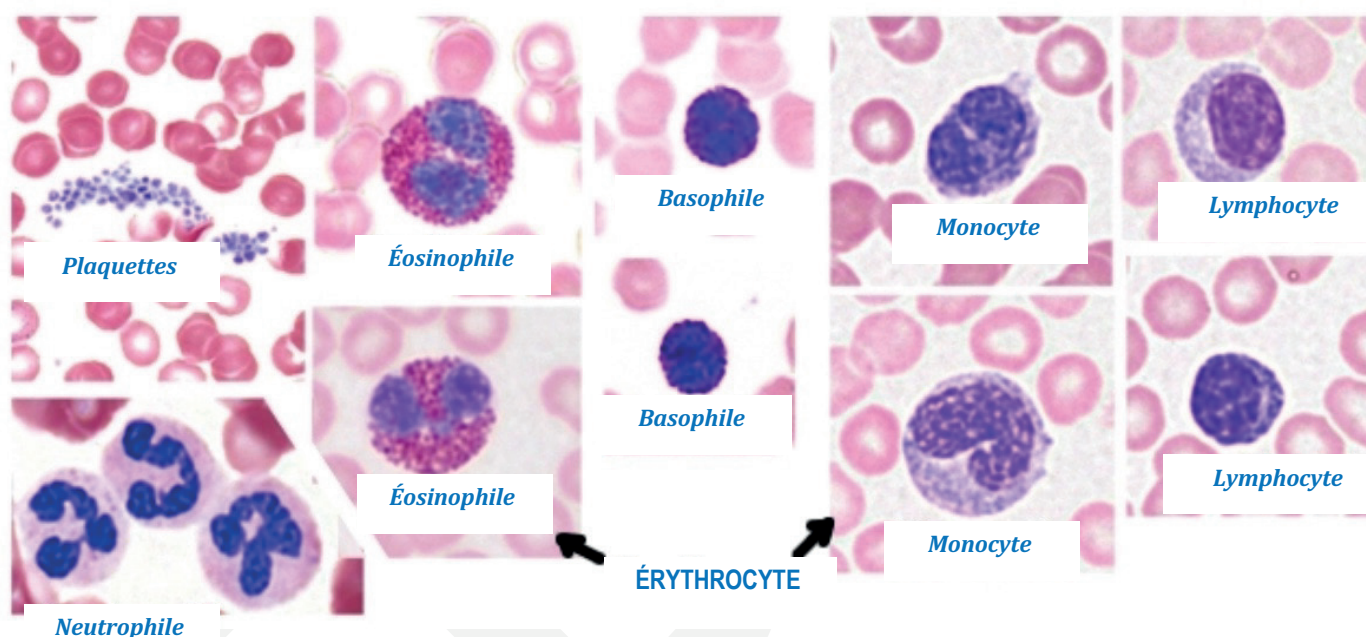
	<p>Anémie = Hb < norme, à caractériser selon sa profondeur (taux d'Hb), le VGM, la chromie, le caractère régénératif ou non et l'association à d'autres anomalies (cytopénies, cellules anormales). Face à une anémie non microcytaire, demander le compte des réticulocytes (anémie régénérative si rétics > 120 G/L).</p> <p>🔔 Éliminer une fausse anémie par hémodilution :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Femme enceinte : anémie si Hb < 10,5 g/dL à partir du T2 ▪ Hyperprotidémie importante (ex : pic monoclonal), insuffisance cardiaque, hypersplénisme
VGM 	<p>Valeurs du VGM :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normocytose = 80-100 fL ▪ Microcytose = VGM < 80 fL ▪ Macrocytose = VGM > 100 fL 🌟 Chez l'enfant, valeurs différentes (cf. cours de pédiatrie) 🌟 Macrocytose physiologique chez le nouveau-né (VGM < 93 = pathologique)
CCMH 	<p>Calcul : CCMH = Hb*100/Ht. Valeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normochromie = 32-36 g/dL ▪ Hypochromie < 32 g/dL (souvent anémie par carence martiale) ▪ Hyperchromie > 36 g/dL : erreur de l'automate ++ mais stigmate possible d'agglutinine froide, de plasma lactescent (dyslipidémie)/hémolysé/très ictérique ; voire sphérocytose héréditaire
TCMH 	<p>Calcul : TCMH = Hb*10/Hématies. Valeurs normales = 27-32 pg/cellule.</p> <p>Donnée peu utilisée en pratique clinique mais excellente pour la carence martiale si CCMH < norme.</p>
Leucocytes 	<p>Valeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normales = 4-10 G/L (identique pour les 2 sexes) ▪ Leucopénie < 4 G/L ▪ Hyperleucocytose > 10 G/L
Formule leucocytaire 	<p>Pour rappel, toujours regarder les valeurs absolues dont les normes sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PNN : 1,7-7 G/L ▪ PNE < 0,5 G/L ▪ PNB < 0,05 G/L ▪ Lymphocytes : 1,4-4 G/L ▪ Monocytes : 0,1-1 G/L <p>💡 Astuce mnémotechnique : pour la formule leucocytaire, les chiffres se répètent (1,7-7, 0,1-1, 0,4-4) !</p> <p>Chez l'enfant, il existe une forte hyperleucocytose à la naissance puis les PNN/lympho diminuent.</p>
Plaquettes 	<p>Désormais incluses dans toutes NFS, donc inutile de prescrire NFS-P ou NFP comme parfois noté !</p> <p>Valeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normales = 150-400 G/L ▪ Thrombopénie < 150 G/L ▪ Thrombocytose = hyperplaquettose > 450 G/L <p>🔔 Toute thrombopénie sans signe clinique doit faire rechercher une aggrégation à l'EDTA → tube citraté.</p>

PRINCIPALES ANOMALIES

<div>PEC en urgence nécessaire</div> <div>A</div>	<ul style="list-style-type: none">Hb < 6 g/dL ou < 11 g/dL chez le nouveau-né, ou toute anémie mal toléréeHt > 60%Neutropénie < 0,5 G/LThrombopénie < 20 G/L, même sans saignement cliniqueHyperleucocytose > 20 G/L avec cellules immatures						
Anémie	Cf. item spécifique						
Polyglobulie	Cf. item spécifique						
<div>Polynucléose neutrophile</div> <div>A</div>	<div>Devant toute polynucléose, éliminer une cause physiologique avant de s'intéresser au reste :</div> <table><tr><th>Physio</th><th>Entraînement</th><th>Pathologique</th></tr><tr><td>Effort physique Période post-prandiale Fin de grossesse/suites de couche Suites opératoires Nouveau-né</td><td>Hémolyse Traitements : G-CSF</td><td>Tabagisme Maladies inflammatoires Nécroses tissulaires (infarctus, pancréatite) Cancers/lymphomes Médicaments : CTC, Li Néoplasies myéloprolifératives</td></tr></table>	Physio	Entraînement	Pathologique	Effort physique Période post-prandiale Fin de grossesse/suites de couche Suites opératoires Nouveau-né	Hémolyse Traitements : G-CSF	Tabagisme Maladies inflammatoires Nécroses tissulaires (infarctus, pancréatite) Cancers/lymphomes Médicaments : CTC, Li Néoplasies myéloprolifératives
Physio	Entraînement	Pathologique					
Effort physique Période post-prandiale Fin de grossesse/suites de couche Suites opératoires Nouveau-né	Hémolyse Traitements : G-CSF	Tabagisme Maladies inflammatoires Nécroses tissulaires (infarctus, pancréatite) Cancers/lymphomes Médicaments : CTC, Li Néoplasies myéloprolifératives					
<div>Myélémie</div> <div>A</div>	<div>Myélémie = passage dans le sang de formes immatures de la lignée granuleuse normalement présentes dans la moelle : métamyélocytes, myélocytes voire promyélocytes. Myélémie pathologique si > 2%.</div> <div>Principales étiologies :</div> <table><tr><th>Transitoires</th><th>Chroniques</th></tr><tr><td>Infections graves (septicémies) Anémies hémolytiques Période de réparation post-hémorragie Régénération médullaire post-chimio/insuffisance médullaire, avec ou sans facteur de croissance</td><td>Néoplasie myéloproliférative : myélofibrose, LMC Métastases ostéomédullaires</td></tr></table> <div>Érythroblastose sanguine = érythroblastémie, physiologique la 1^{ère} semaine de vie. Érythromyélie = association myélémie + érythroblastose sanguine.</div>	Transitoires	Chroniques	Infections graves (septicémies) Anémies hémolytiques Période de réparation post-hémorragie Régénération médullaire post-chimio/insuffisance médullaire, avec ou sans facteur de croissance	Néoplasie myéloproliférative : myélofibrose, LMC Métastases ostéomédullaires		
Transitoires	Chroniques						
Infections graves (septicémies) Anémies hémolytiques Période de réparation post-hémorragie Régénération médullaire post-chimio/insuffisance médullaire, avec ou sans facteur de croissance	Néoplasie myéloproliférative : myélofibrose, LMC Métastases ostéomédullaires						
Neutropénie A	Éliminer la margination excessive : sujet noir +++, prise de sang à jeun...						
Hyperéosinophilie	Cf item spécifique						
Hyperbasophilie A	Souvent présente et modérée dans les réactions allergiques . Si excessive, penser à une néoplasie myélo-proliférative.						
Hyperlymphocytose	Cf. item spécifique						
Lymphopénie	Cf. item spécifique						
<div>Hypermonocytose</div> <div>A</div>	<div>Distinguer selon le timing :</div> <ul style="list-style-type: none">Hypermonocytose transitoire, réactionnelle : pathologie infectieuse ou inflammatoireHypermonocytose chronique sur hémopathie maligne, relevant du milieu spécialisé						

	Principales étiologies des hypermonocytoses :	
	Réactionnelles Bactériennes : BK, brucellose, endocardite, typhoïde Parasitaires : paludisme, leishmaniose Cancers Inflammation Nécrose tissulaire Réparation après agranulocytose	Primitives Leucémie myélomonocytaire chronique Leucémie myélomonocytaire juvénile Leucémie aiguë monoblastique
Thrombopénie	<i>Cf. item spécifique</i>	
Thrombocytose	<i>Cf. item spécifique</i>	

DIFFÉRENTS TYPES DE CELLULES EN MO.



💡 Coups de pouce du rédacteur :

- J'ai repris le collège d'héματο pour la plupart des normes car c'est lui qui fait foi pour le jour J. Je me suis permis de prendre certaines valeurs dans d'autres livres quand elles sont plus proches de ce qui est admis en stage ou pour en faciliter la mémorisation mais globalement, aux ECN/EDN, les PU ne font pas tomber des valeurs limites !
- Pour la pédiatrie, certaines normes sont données dans le référentiel de la spécialité partie héματο, mais il faut surtout connaître les tendances et non les chiffres bruts.

CAUSES DE PANCYTOPÉNIE ARÉGÉNÉRATIVE « MALAISIE »



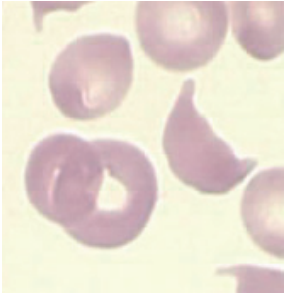
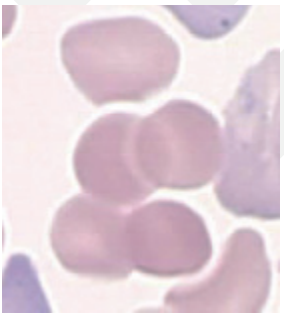
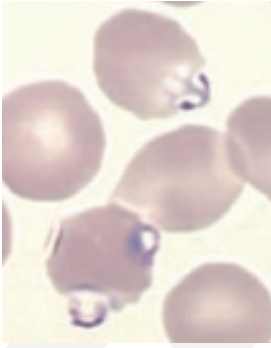
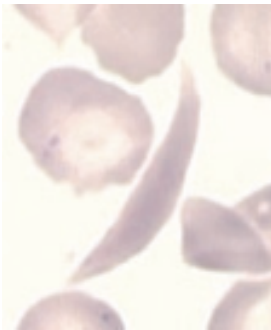
- **M**yélofibrose
- **A**plasia médullaire
- **L**eucémie aiguë
- **A**ctivation macrophagique (SAM)
- **I**nsuffisance vitaminique : mégalo-blatose
- **S**yndrome myélodysplasique
- **I**nfections : mycobactérie, toxoplasmose, leishmaniose
- **E**nvahissement médullaire : lymphome, métastase médullaire

Reproduction interdite - Propriété de la PLATEFORME EDN+®

Item 213 – ANÉMIE CHEZ L'ADULTE

A GÉNÉRALITÉS			
Définition	<p>Anémie = diminution du taux d'hémoglobine dans les globules rouges = définition uniquement biologique</p> <p>Anémie = hémoglobine < 13 g/dL ♂ ou < 12 g/dL ♀</p> <p>🔔 On ne regarde jamais le nombre d'hématie ni l'hématocrite dans la définition d'une anémie</p>		
Physiopathologie	<p>Globule rouge (GR)</p> <p>Cellule anucléée avec durée de vie = 120 jours</p> <p>Sa naissance a lieu dans la moelle (érythroblaste) et suit un processus de différenciation sous la dépendance de l'EPO</p> <p>Après 120 jours : les GR sont éliminés dans la rate (phagocytose macrophagique) ou dans le sang (hémolyse vasculaire physio)</p>		
	<p>Hémoglobine</p> <p>Principal constituant du GR (95%) composé de fer : rôle capital dans le transport de l'O₂ des poumons vers les tissus</p> <p>Toute baisse d'hémoglobine (anémie) entraîne donc une baisse de l'oxygénation des tissus</p> <p>🏆 Il existe plusieurs tétramère d'hémoglobine : $\alpha_2\gamma_2$ (fœtal) puis $\alpha_2\beta_2$</p>		
Clinique	Certains signes cliniques peuvent nous mettre sur la voie d'une anémie et motiver les investigations :		
	Il est inconstant et non spécifique : il est en lien avec la baisse du transport d'oxygène		
	Syndrome anémique	Cutané	Pâleur cutanée ; conjonctivale
		Cardiaque	Tachycardie ; souffle fonctionnel ; dyspnée +/- angor ou lipothymie
		Neurologique	Asthénie ; céphalées voire syndrome confusionnel
	Signes d'hémolyse	Ils sont propres à un mécanisme particulier d'anémie : anémie hémolytique	
		Ictère	Secondaire au relargage de bilirubine lors de l'hémolyse
Urines foncées		Couleur « porto » secondaire au relargage d'hémoglobine dans les urines	
Signes généraux		Syndrome pseudo-grippal ; lombalgies	

Diagnostics différentiels	Il existe des « fausses anémies » :		
	Par hémodilution : grossesse ; gammopathie de taux élevé ; splénomégalie ; insuffisance cardiaque		
	Par hémococoncentration : déshydratation extracellulaire (insuffisance surrénale ++)		
A ÉVALUER LA GRAVITÉ			
Terrain	Au-delà de la seule valeur de l'hémoglobine (profondeur de l'anémie), la gravité et le degré d'urgence sont liés à :		
	Il évalue le risque de décompensation : il sera déterminant pour la décision d'une transfusion (âge ; coronarien ; insuffisant respiratoire...)		
Clinique	On évalue la tolérance du patient face à cette anémie.		
	Sont des signes de mauvaise tolérance : dyspnée ; tachycardie ; hypotension ; confusion ; lipothymies voire insuffisance coronarienne		
Mécanisme	Le mécanisme conditionne la rapidité d'installation qui influence la tolérance : par définition, une anémie aigue est souvent mal tolérée		
	On distingue 2 urgences :		
	Hémorragie	Saignement aigu massif extériorisé (gynéco ; digestif...) ou non (hématome profond)	
	Hémolyse aiguë	On en distingue 2 types :	
		Intra-vasculaire	Les GR sont éclatés dans le sang brutalement : clinique très bruyante avec urines porto, fièvre, lombalgies
	Extra-vasculaire	Les GR sont éclatés dans les tissus (rate) progressivement : clinique dominée par l'ictère ; splénomégalie	
Prise en charge	Une anémie est à traiter en urgence si elle est mal tolérée ou grave :		
	Transfusion	En urgence quel que soit le seuil si : patient instable ; mauvaise tolérance ; déglobulisation massive et rapide	
		En urgence selon le seuil si : Hb < 8 g/dL chez un patient à risque 🔔 Les autres seuils (Hb < 7 g/dL en général) = indication de transfusion mais pas forcément de transfusion urgente	
	Symptomatique	Repos ; oxygénothérapie nasale	
		On pense : à poser une voie veineuse périphérique (en vue d'une transfusion) ; surveillance des constantes	
	Traiter la cause	En parallèle de la prise en charge symptomatique, on cherche l'étiologie et on la traite (paludisme ; ulcère...)	

<i>Pâleur cutanée</i>		<i>Ictère conjonctival</i>		<i>Schizocytes</i>		<i>Sphérocytes</i>		<i>Plasmodium</i>		<i>Drépanocyte</i>	
-----------------------	---	----------------------------	---	--------------------	---	--------------------	--	-------------------	---	--------------------	--

A DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE

L'anémie est un **symptôme** : devant une **anémie diagnostiquée** sur une NFS, la démarche étiologique doit toujours être la même :

1. **Il faut savoir si l'anémie est microcytaire ; normocytaire ou macrocytaire**
2. Si normo/macrocytaire : il faut savoir si l'anémie est **d'origine centrale** (problème dans la moelle) ou **périphérique** (destruction dans le sang)
3. En fonction de ces données : un **bilan systématique orienté** sera prescrit afin d'affiner le diagnostic étiologique

1. PREMIÈRE ÉTAPE : regarder le volume globulaire moyen (VGM)

Le VGM oriente sur le volume du GR : est-ce qu'il est petit (microcytaire) ; normal (normocytaire) ou trop gros (macrocytaire) ?

Le VGM normal est compris entre **80 et 100** : on dit qu'un **VGM < 80 = microcytaire** = petits GR ; **VGM > 100 = macrocytaire** = gros GR

📌Mémo : retenir qu'un GR qui se différencie dans la moelle sera prêt si : il est rempli d'Hb (fer) + il peut se diviser (ADN propice + carburant EPO ; B12...)

Donc tout ce qui diminue la **quantité d'Hb = microcytose** car le GR va se diviser jusqu'à ce qu'il soit proportionnellement rempli en Hb

Donc tout ce qui empêche la **division cellulaire = normocytose ou macrocytose**

C'est le cas de figure le plus simple et le plus fréquent : anémie + GR petit

C'est le seul cas de figure qui ne nécessite pas d'étape 2 car **on sait que l'anémie microcytaire est toujours d'origine centrale** par défaut d'Hb

Il existe 2 grandes étiologies qui expliquent la microcytose :







Étiologies	Carence en fer	Vraie	Il existe une véritable carence en fer par défaut d’apport, d’absorption ou perte sanguine Orientation clinique : perlèche ; troubles des phanères
		Fonctionnelle	Il existe une séquestration du fer dans les macrophages si syndrome inflammatoire

	Thalassémie	Maladie génétique héréditaire de l'hémoglobine avec des GR constitutionnellement petits						
Bilan	Devant toute anémie microcytaire : ferritine + CRP (si on demande un seul examen > ferritine) En 2 ^{ème} intention si contexte : électrophorèse de l'hémoglobine 🔔 On ne dose pas le fer ni le CST : seule la ferritine = stock de fer nous intéresse car c'est la dernière à baisser !							
	Interprétation	Ferritine < 200 = carence en fer vraie Ferritine haute + CRP élevée = carence en fer fonctionnelle 🔔 On peut aussi avoir une ferritine faussement normale si syndrome inflammatoire + carence vraie Dans ce cas-là : le fer sérique, la CST et la capacité de fixation à la transferrine pourront départager						
Anémie normocytaire	Dans ces deux cas de figure il faut aller plus loin : Il faut comprendre : que le VGM est calculé par un automate et que les réticulocytes (jeunes GR immatures) sont de plus grosse taille qu'un GR							
Anémie macrocytaire	Donc : soit l'anémie normo/macrocytaire est due à un excès de réticulocytes par production médullaire devant une perte périphérique Soit l'anémie normo/macrocytaire est due à un réel défaut de division cellulaire lui-même dû à une anomalie centrale							
2. DEUXIÈME ÉTAPE : demander un dosage de réticulocytes								
Les réticulocytes sont le reflet de l'adaptation médullaire qui fabrique des nouveaux GR face à une perte périphérique de GR On dit que les réticulocytes sont élevés quand ils sont > 120.000 G/L (source HAS)								
Anémie + réticulocytes hauts	La moelle est adaptée face à l'anémie : on parle d' anémie régénérative = le mécanisme est périphérique							
	Hémorragie aiguë	La moelle fabrique des GR car le patient saigne et perd ses GR : délai de 48 heures En général le contexte oriente le diagnostic						
	Destruction périphérique = Hémolyse	<table><tr><td rowspan="2">Corpusculaire</td><td rowspan="2">BILAN</td><td>= fait référence à une cause intrinsèque au GR : membrane ou enzymes</td></tr><tr><td>On cite : sphérocytose héréditaire ; déficit en G6PD ; déficit en pyruvate kinase ; HPN</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>Recherche du déficit par tests spécialisés sur point d'appel 🏆 La recherche de G6PD est fréquente dans les populations à risque avant certains traitements inducteurs d'hémolyse (Rasburicase...)</td></tr></table>	Corpusculaire	BILAN	= fait référence à une cause intrinsèque au GR : membrane ou enzymes	On cite : sphérocytose héréditaire ; déficit en G6PD ; déficit en pyruvate kinase ; HPN		
Corpusculaire	BILAN	= fait référence à une cause intrinsèque au GR : membrane ou enzymes						
		On cite : sphérocytose héréditaire ; déficit en G6PD ; déficit en pyruvate kinase ; HPN						
		Recherche du déficit par tests spécialisés sur point d'appel 🏆 La recherche de G6PD est fréquente dans les populations à risque avant certains traitements inducteurs d'hémolyse (Rasburicase...)						

Anémie + réticulocytes bas	Extra-corpusculaire		= fait référence à une cause extrinsèque au GR ⇔ le GR est attaqué	
			Immunologique	Auto-immun (AHA) ...
			Infectieux	Paludisme ; clostridium perfringens
			Mécanique	Désinsertion de prothèse valvulaire ; microangiopathie thrombotique
			Toxique	Intoxication au plomb (saturnisme)
	BILAN		Il est systématique en cas d'anémie régénérative :	
			Bilan d'hémolyse	Haptoglobine (effondrée) ; LDH ; bilirubine libre (élevés)
			Si le caractère hémolytique est confirmé :	
			Frottis sanguin	Recherche de schizocytes ; de paludisme si contexte
			Test de Coombs direct	Recherche d'une anémie hémolytique auto-immune
La moelle n'est pas adaptée face à l'anémie : on parle d' anémie arégénérative = le mécanisme est central et on distingue :				
Anémie normocytaire arégénérative	Par maladie médullaire	Érythroblastopénie	Auto-immune (LLC) ; viral (parvovirus B19)	
		Envahissement médullaire	Par une métastase ; leucémie	
		Insuffisance rénale chronique	Par défaut d'EPO	
	Par défaut de carburant	Hypothyroïdie	Diminution du métabolisme de base	
		Syndrome inflammatoire	🔔 Au début, l'anémie est normocytaire	
Anémie macrocytaire arégénérative	BILAN	Ne pas oublier que toute cytopénie centrale = myélogramme Mais bilan de première intention : créatinine ; TSH ; CRP Et si normal ou bicytopénie ou arégénératif < 10.000 mm ³ rétic : myélogramme		
		Par maladie médullaire	Myélodysplasie	Myélogramme si anémie macrocytaire > 60 ans
			Carence en vitamine	B12 (maladie de Biermer) ; B9
		Par défaut de carburant	Hypothyroïdie	Aspect de mégalo blasts au myélogramme
			Hépatopathie	Diminution du métabolisme de base Sur un mode chronique (cirrhose ; éthylisme)
Idem : vitamines B9, B12 si signes associés ; TSH ; bilan hépatique puis myélogramme 🔔 VGM > 110 = évoque fortement une carence en B12 ≠ SMD avec VGM plus faible				


A FOCUS : ÉTIOLOGIES D'ANÉMIE

Anémie par carence martiale	Étiologie	<p>Devant une anémie par carence martiale il faut toujours traquer le saignement :</p> <p>Chez la jeune : saignements gynécologiques = consultation gynécologique</p> <p>Chez les vieux : polype/cancer colorectal = coloscopie systématique +/- fibroscopie</p>
	Traitement	<p>Le traitement d'une carence martiale comprend celui de l'étiologie + celui de la carence en fer</p> <p>Traitement martial : fer ferreux per os 100-200 mg par jour pour au moins 3 mois</p> <p>Cinétique de correction : hémoglobine > ferritine donc le critère d'arrêt à 3 mois est la normalisation de la ferritine</p> <p>🥤 Troubles digestifs sous traitement : selles noires, nausées (la prise pendant le repas = moins efficace mais les réduit)</p> <p>🔔 L'absorption de fer est réduite par la prise de thé et de gel d'albumine et augmentée par la vitamine C</p> <p>🔔 La profondeur d'une anémie n'est jamais un motif de Fer IV : seulement si malabsorption ou intolérance</p> <p>Souvent : anémie progressive donc indication de transfusion sanguine très limitée</p>
Anémie de la sphérocytose	Généralités	Maladie de la membrane du GR autosomique dominante, fréquente en France
	Tableau	Hémolyse intratissulaire chronique avec splénomégalie, ictère, anémie évoluant par poussées
	Diagnostic	Diagnostic fait au frottis (sphérocytes) ou par CMF avec marquage de l'éosine 5-malmeimide voire ektamétrie
Anémie par déficit en G6PD		🔔 Piège : dans une AHAI on peut aussi retrouver des sphérocytes par arrachage de la membrane du GR lors du passage splénique
	Généralités	Maladie enzymatique du GR liée à l' X , la plus fréquente dans le monde (Afrique, Asie, méditerranée)
	Physiopathologie	Déficit de la voie des pentoses phosphates = pas de protection du GR si stress oxydatif = hémolyse aigue si stress
	Tableau	Hémolyse aiguë intravasculaire induite par des médicaments (Pasburicase ; quinine), aliments (fèves), stress (fièvre)
	Diagnostic	Diagnostic fait par étude enzymatique en dehors d'une phase d'hémolyse
Anémie par déficit en PK		🥤 C'est la fréquence de ce déficit qui oblige à dépister le G6PD avant certains traitements
	Généralités	Maladie enzymatique du GR autosomique récessive
	Physiopathologie	Déficit de la voie de la glycolyse anaérobie donc pas de production d'ATP = pas d'énergie
	Tableau	Hémolyse intratissulaire chronique
	Diagnostic	Diagnostic fait par étude enzymatique en dehors d'une phase d'hémolyse

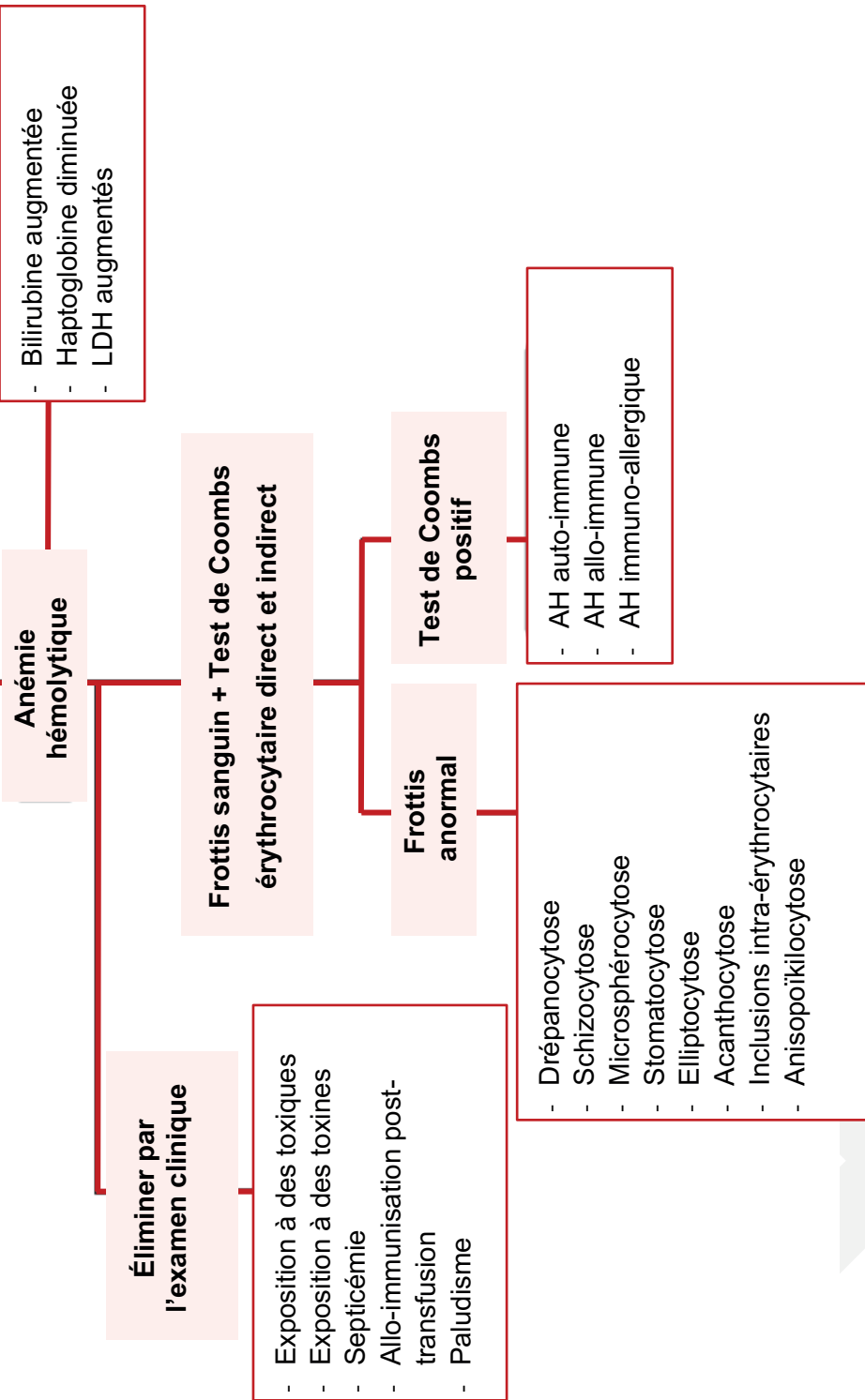
Anémie de l'HPN 	Généralités	Maladie rare de l'adulte entraînant une anémie corpusculaire acquis
	Physiopathologie	Mutation acquis de la CSH entraînant la perte des CD55 et CD59 à la surface des GR (ancre GPI) Pas de protection du GR contre l'activation du complément = hémolyse
	Tableau	Hémolyse intravasculaire nocturne responsable d'urines porto le matin
	Diagnostic	A évoquer devant une hémolyse intravasculaire chronique à Coombs négatif : recherche des CD par CMF
Anémie par carence en B12	La vitamine B12 est indispensable à la synthèse de l'ADN. Les réserves hépatiques sont suffisantes pour 4 ans. On retrouve : = gastrite atrophique auto-immune plutôt chez la femme de 50-60 ans aboutissant à une carence en vitamine B12	
	Clinique	Symptômes anémiques variables souvent bien tolérés car progressif
		Digestif Glossite de Hunter ; douleurs abdominales
		Neurologique Déficit sensitivomoteur périphérique ou central ; sclérose combinée de la moelle
	Biologie	Autre Maladies auto-immunes associées : vitiligo, thyroïdite ; tableau psychiatrique...
		Anémie très macrocytaire avec VGM > 120 avec neutrophiles hypersegmentés voire thrombopénie Dosage de la B12 : à réaliser avant tout traitement (< 200 pg/mL) Myélogramme : non systématique si tableau typique = moelle mégaloblastique riche en précurseurs  Hémolyse intramédullaire : anémie centrale + biologie d'une anémie hémolytique (hapto, bili, LDH)  Toujours doser la B9 avec B12 (tableaux similaires) pour vérifier si carence mixte par malabsorption
Autres causes	Traitement	Vitamine B12 en 2 temps : ▪ 1 ^{er} : reconstituer des réserves = 10 injections IV de 1.000 microgrammes chacune ▪ 2 ^e : entretien = vitamine B12 IM 1.000 microgrammes tous les mois à vie  Surveillance de NFS à 6 semaines et correction éventuelle d'une carence en fer secondaire
	Carence d'apport ; malabsorption ; gastrectomie ; pullulation ; infection par bothriocéphale ; maladie d'Imerslund  Traitement par B12 PO est utilisé dans les carences d'apport mais peut être proposée dans les autres causes quand même car l'administration de fortes doses permet une absorption iléale suffisante	
	Les symptômes et les biologies sont similaires aux carences en B12	
Anémie par carence en B9	La cause la plus fréquente est la carence d'apport mais aussi iatrogène par interférence avec le métabolisme (méthotrexate ; bactrim...) Traitement : acide folique PO 5 mg/j pendant 3 semaines ou acide folinique IM si traitement en cours interférant avec le métabolisme  Le traitement d'une carence en B9 sur une carence en B12 peut aggraver les troubles neurologiques = traitement simultané	

A FOCUS ANÉMIE & HÉMOGLOBINOPATHIES

Anémie de la drépanocytose	Hémoglobinopathie par anomalie qualitative de l'hémoglobine				
	Généralités	Maladie autosomique récessive des sujets d'Afrique subsaharienne principalement La plus fréquente des hémoglobinopathies du monde (1/2.000 bébés) et des maladies monogénique en France 🏆 La mutation à l'état hétérozygote protège de l'infection au paludisme d'où sa répartition			
	Physiopathologie	Mutation de la chaîne β de globine responsable de la synthèse d'une hémoglobine anormale = hémoglobine S Hémoglobine S = polymérise et déforme le GR en forme de faucille dans certaines situations (hypoxie...)			
	Syndrome drépanocytaire majeur	Anémie	Anémie hémolytique chronique régénérative dès l'enfance avec taux entre 7-9 g/dL Présence de drépanocytes (GR en faucille) au frottis +/- corps de Jolly (asplénie)		
		Crise vaso-occlusive (CVO)	Violentes douleurs osseuses ou abdominales liées à des ischémies aiguës Déclenchées par la fièvre ; hypoxie ; stress ; déshydratation Urgence thérapeutique : antalgique + réhydratation 🔔 Ne pas hésiter à utiliser des morphiniques devant une CVO Leur répétition aboutie à une dysfonction d'organe (asplénie fonctionnelle...) Séquestration splénique = splénomégalie brutale et chute de l'Hb = urgence +++		
			Infektions	Première cause de mortalité chez ces patients Asplénie fonctionnelle = susceptibilités aux germes encapsulés	
			Complications viscérales	En aigu	Syndrome thoracique aigu ; AVC ; priapisme
				En chronique	Insuffisance cardiaque, rétinopathie, IRC...
	Types	Il existe deux cas de figure selon le nombre d'allèle muté :			
		Hétérozygote	Asymptomatique avec hémogramme normal : conseil génétique +++		
Homozygote		Homozygote SS = syndrome drépanocytaire majeur qui apparaît après 3 mois de vie 🕒 Avant 3 mois, Hb foetale non β présente donc pas de problèmes !			
Diagnostic	Il se fait à l'électrophorèse de l'hémoglobine sur suspicion clinique ou en dépistage à la naissance				

Anémie de la thalassémie <div>B</div>	Hémoglobinopathie par anomalie quantitative de l'hémoglobine			
	Généralités	Maladie génétique autosomique récessive Prévalence de 400 millions dans le monde surtout sur le pourtour méditerranéen (β) et Afrique, Asie (α) Enquête familiale importante et conseil génétique à proposer si découverte de thalassémie		
	Physiopathologie	Anomalie de synthèse d'une chaîne de globine adulte (α ou β) or le GR a besoin d'un ratio conservé de globine Si non conservé : microcytose + surplus d'une chaîne par rapport à une autre = toxicité directe sur les GR  Ces anémies sont donc microcytaires aréagénératives centrales mais aussi parfois périphériques par hémolyse		
	Syndrome thalassémique	Il en existe trois types selon la sévérité de l'expression clinique :		
		Mineur	Cliniquement asymptomatique	
		Intermédiaire	Anémie chronique < 10 g/L parfois nécessaire à transfuser	
	Majeur	Anémie transfusion dépendante		
		α -thalassémie	La globine α a 4 gènes (2 sur chaque chromosome 16) : <div><div>1.</div><div>2.</div><div>3.</div><div>4.</div></div> Mutation d'un gène = microcytose sans anémie Mutation de 2 gènes = syndrome thalassémique mineur Mutation de 3 gènes = syndrome thalassémique intermédiaire = hémoglobinoses H Mutation de 4 gènes = léthal pendant la vie fœtale = hydrops fœtales de Barts	
			β -thalassémie	Hétérozygote = syndrome thalassémique mineur Homozygote = syndrome thalassémique intermédiaire ou majeur (maladie de Cooley)
	Diagnostic			Il se fait à l'électrophorèse de l'hémoglobine sur suspicion clinique

Orientation diagnostique Devant une anémie hémolytique



RÈGLE « 10-11-12-13-14 » de l'anémie
(valeur de l'Hb définissant l'anémie en fonction de l'âge /sexe)

- **10**,5 g/dL grossesse des T2
- **11** g/dL jeune enfant
- **12** g/dL femme adulte
- **13** g/dL homme adulte
- **14** g/dL nouveau-né

ÉTILOGIES DE CARENCE EN B9

« **MELENA** »

- **MTX**
- **E**thylisme
- **L**égume (carence apport)
- **E**nceinte
- **N**éoplasie
- **A**némie hémolytique

ETILOGIES D'UNE ANÉMIE ARÉGÉNÉRATIVE

« **AREGENERATIVE** »

- **A**lcool
- **RE**nale insuffisance
- **G**astrique : carence Bierner
- **E**rythroblastopénie : infection...
- **NE**oplasie : myélome, lymphome, leucémie..
- **RA**s : moelle pauvre (fibrose, aplasie, etc...)
- hyper**T**hyroïdie
- **I**nflammation

Item 214 – THROMBOPÉNIE CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT

Transversalité	Hématologie (leucémie) ; Hémostase (transfusions) ; Réanimation (CIVD) ; Néphrologie (MAT) ; Médecine interne (PTI)
Objectif	Orienter le diagnostic du dossier en trouvant le type de thrombopénie ; évaluer la gravité ; traitement selon la cause

A GÉNÉRALITÉ

Nombre de plaquettes $< 150.000 / \text{mm}^3$ sur la NFS CAT : 2^{ème} prélèvement sur citrate
NB : Pas de corrélation chiffre/clinique

Il existe 2 grands types de thrombopénies : constitutionnelles ou acquises
 Parmi les thrombopénies acquises : on distingue les causes **centrales** ou **périphériques**

3 grands mécanismes sous-tendent les thrombopénies périphériques : **consommation** ; **séquestration dans la rate** ; **destruction des plaquettes**

Quel que soit le mécanisme en cause : le risque de la thrombopénie est **l'accident hémorragique grave**

A SUSPICION DIAGNOSTIQUE

Une thrombopénie même profonde peut rester totalement asymptomatique, il faut néanmoins y penser devant une **clinique évocatrice** :

= Ensemble de signes cliniques motivant la réalisation d'une NFS (qui montrera souvent une **thrombopénie $< 20 \text{ G/L}$**)
Ce syndrome précède un accident hémorragique grave = signal d'alarme
 L'importance des signes cliniques n'est toutefois pas toujours liée à la profondeur de la thrombopénie

Purpura

Il est dit **thrombopénique** = **non infiltré** ; **pétéchial** ou **ecchymotique**
 L'enjeu dans un DP est de différencier le purpura thrombopénique du vasculaire

Saignements muqueux

En général minimes : **épistaxis** ; **gingivorragies**
 Parfois graves : **bulle hémorragique** ; **saignement d'organe** (yeux ; cerveau ; digestif ; uro...)

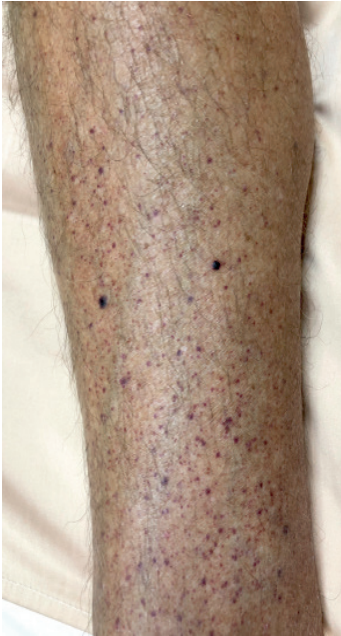


Thromboses

Elles peuvent révéler une thrombopénie par **consommation** (les plaquettes se collent au caillot) : MAT ; TIH ; SAPL ...

A ÉVALUATION DE LA GRAVITÉ D'UNE THROMBOPÉNIE

Parmi les signes du syndrome hémorragique, il faut rechercher les signes de gravité car ils conditionnent le **degré d'urgence du traitement** :

Signes de gravité	Bulle hémorragique	Bulle de sang dans la bouche : toujours regarder la bouche de ses patients !
	Céphalée	+/- déficit neurologique faisant craindre un saignement intra-crânien = imagerie cérébrale
	Hémorragie	Digestive, ménorragies ; hématurie macroscopique ; rétine... = examens selon contexte
	Purpura extensif	Ecchymoses extensives surtout si associées à des signes muqueux
	👉 Dès lors qu'on a une thrombopénie + saignement important et/ou déglobulisation = grave	
Facteurs aggravants liés au terrain = discuter d'un traitement précoce	⇔ Discuter un traitement précoce de la thrombopénie même si clinique rassurante :	
	Âge	Âge > 65 ans 👉 Mémo : retenir 65 ans en hémostase (idem que IPP + AINS) = hémorragie peut être mal tolérée
	Hémostase	Troubles de l'hémostase connu surajouté : Willebrand, hémophilie, CIVD...
	Lésion fragile	Lésions susceptibles de saigner : anévrisme ; ulcère ...
	Geste à faire	Nécessité immédiate d'un geste invasif
Gestes contre indiqués sans thérapeutiques	🔔 On note qu'une HTA mal contrôlée ou un traitement anticoagulant sont des facteurs aggravant à contrôler	
	<ul style="list-style-type: none">▪ Ponctions lombaires ou autre ponction profonde (péricardique, pleurale)▪ Interventions chirurgicales▪ Injections intra-musculaire▪ Biopsies percutanées▪ BOM si < 50 G/L	

A <i>Purpura thrombopénique</i>		A <i>Bulle hémorragique buccale</i>		A <i>Hémorragie rétinienne</i>	
--	---	--	--	---------------------------------------	---

A DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Devant toute thrombopénie une démarche diagnostique rigoureuse s'impose dans cet ordre :

Éliminer une fausse thrombopénie

Chez certains patients, l'**EDTA** présent dans le tube de prise de sang fait s'agglutiner les plaquettes
 L'automate **sous-estime** le nombre de plaquettes agglutinées = « *thrombopénie* »
 Donc → **Toujours vérifier au frottis** : on regarde s'il y a une agglomération de plaquettes
 → Nouveau prélèvement sur **tube citraté** si agglutiné
 🛎 Penser à la fausse thrombopénie devant une thrombopénie importante sans signes cliniques
 Alors que si thrombopénie + signes cliniques : on peut surseoir au contrôle si urgence

Distinguer thrombopénie centrale / périphérique

Rechercher des signes anamnestiques + clinique **d'insuffisance médullaire** ou d'envahissement central
 Au moindre doute : **myélogramme**

Si périphérique : distinguer le mécanisme

Consommation : signes clinico-biologiques de CIVD ; MAT ; introduction d'héparine (TIH)
Séquestration : splénomégalie palpable
Hyperdestruction : notion de maladie auto-immune ; infection ; médicament ; allo-immunisation...

Si la thrombopénie est **isolée** après les données clinico-biologique : évoquer un PTL primaire

B DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE

En fonction du type de thrombopénie suspectée, une démarche étiologique ciblée permettra de trouver la cause et de la traiter :			B BILAN	
Thrombopénie centrale	Aplasie médullaire	Myélogramme pauvre + BOM pauvre sans fibrose	Myélogramme (Selon indication)	
	Leucémie aiguë	Souvent pancytopenie, myélogramme riche		
	SMD	Myélogramme riche et dysmégacaryopoïèse		
	Carence en B12	Mégaloblastes médullaires		
	Iatrogène	Agranulocytose médicamenteuse ou chimiothérapie		
Thrombopénie périphérique	Consommation	CIVD	Thrombopénie + DDimères hauts + TP bas + fibrinogène bas	NFS + hémostase
		MAT	Thrombopénie + anémie hémolytique + schizocytes (PTT ; SHU)	Frottis ; créatinine
	Séquestration	Hypersplénisme secondaire à HTP (cirrhose) ; maladie de surcharge ; infection		Bilan hépatique
	Hyperdestruction « mimii »	MAI	Lupus ; SAPL ; thyroïdite ; syndrome d'Evans	FAN
		Infectieux	VIH ; VHC > VHB ; viroses ; paludisme	Sérologies
		Médocs	TIH (héparine) ; AINS ; antibiotiques...	
		Immunisation	Lymphome ; DICV ; antécédent de transfusion	EPP + groupe + RAI
		Isolée	PTI primaire à évoquer	➔ Tous ces examens sont négatifs
	Grossesse	Thrombopénie gestationnelle du T2-T3 : > 70G/L spontanément résolutive HELLP syndrome : dans un contexte de pré-éclampsie		

Quelle que soit la thrombopénie il faudra toujours la dater ; rechercher une exposition médicamenteuse ; chercher des arguments en faveur des différents tiroirs

B FOCUS THROMBOPÉNIE & MYÉLOGRAMME

La réalisation d'un **myélogramme** systématique dans le cadre d'une thrombopénie est codifiée :

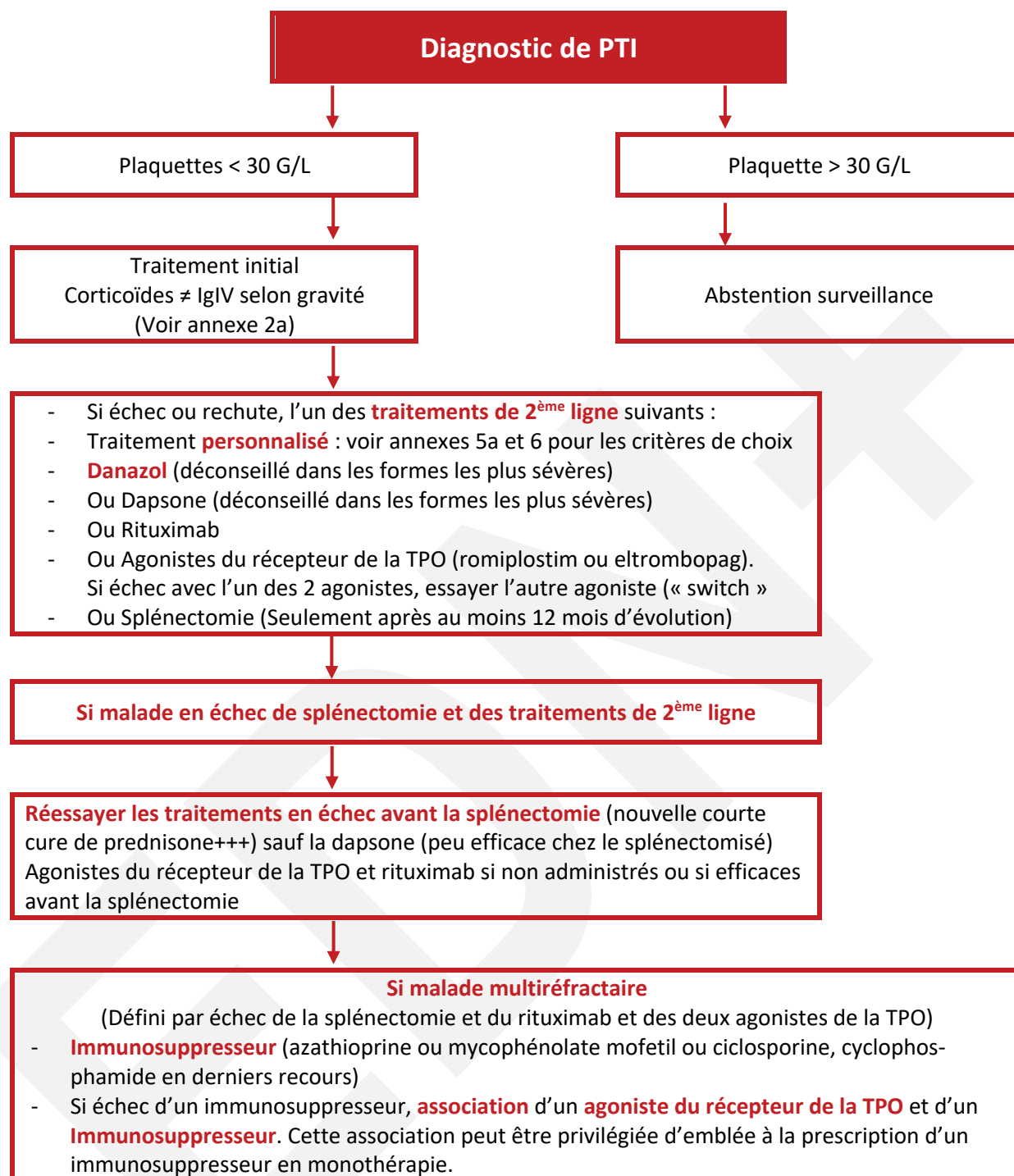
- **Age > 60 ans** : on veut toujours éliminer une myélodysplasie
- Anomalies des autres lignées sur NFS ou frottis : on veut éliminer une pathologie médullaire
- Anomalies cliniques (syndrome tumoral...) : on veut éliminer une hémopathie
- PTI réfractaire aux traitements : on cherche une cause qui nous a échappé

+ chez l'enfant : si clinique évocatrice d'une maladie de Fanconi = petite taille, dysmorphie, anomalie des pouces				
Pas de myélogramme chez un < 60 ans avec une thrombopénie isolée faisant évoquer un PTI vs myélogramme systématique si anomalie décelée				
A FOCUS PURPURA THROMBOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE (PTI)				
Le PTI est une cause auto-immune de thrombopénie isolée : on distingue PTI primaire (= sans cause retrouvée connue à ce jour) et PTI secondaire (à une infection...) Le diagnostic de PTI primaire peut être posé devant une thrombopénie isolée < 100 G/L après avoir éliminé toutes les causes possibles de thrombopénie L'enjeu devant un PTI est triple : éliminer un PTI secondaire ; évaluer le stade du PTI ; discuter d'un traitement 🔔 Les auto-anticorps du PTI primaires ne sont pas recherchés en routine				
Généralités & Définitions	Maladie rare qui survient à tout âge surtout chez les femmes			
	Présentation asymptomatique ou syndrome hémorragique type purpura			
	PTI sévère = complications hémorragiques qui nécessitent un traitement du PTI			
	Il existe trois stades du PTI en fonction du temps qui définiront la conduite thérapeutique à tenir selon le % de guérison spontanée :			
	< 3 mois d'évolution	PTI nouvellement diagnostiqué		
	3-12 mois d'évolution	PTI persistant : rémission spontanée possible		
	> 12 mois d'évolution	PTI chronique : rémission spontanée < 5% Un PTI réfractaire = PTI sévère + absence de réponse au traitement ou rechute après splénectomie		
	Diagnostic	Se souvenir que le diagnostic de PTI primaire est un diagnostic d'élimination ⇔ Aucune anomalie clinique ; biologique ; hémostase ⇔ Bilan systématique à la recherche des étiologies de thrombopénies sus-citées 🏆 Ne pas oublier d'évoquer une thrombopénie constitutionnelle chez l'enfant Si : < 1 an ; fortuit ; syndrome associé ; thrombopathie ; contexte familial...		BILAN SYSTÉMATIQUE NFS + hémostase + frottis EPP ou dosage pondéral IG Sérologies VIH VHB VHC Bilan hépatique + rénal FAN ; groupe + RAI

Traitement du PTI : non au programme mais dans le PNDS (à lire pour les curieux)

🔔 La splénectomie est le traitement radical final du PTI mais il n'y **pas de splénomégalie dans un PTI** primaire

RÉSUMÉ DE LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE AU COURS DU PTI DE L'ADULTE



CRITÈRE DE GRAVITÉ

« CE Vain COMA »

- **C**éphalée intense ou persistante, signes neurologiques, CIVD...
- **E**xtensif purpura, à fortiori si nécrotique
- **< 20 000** : hospitalisation et avis spécialisé*
- **C**entral : cause centrale suspecté
- **O**phthalmologique : hémorragique au FO
- **M**uqueux : bulles hémorragiques endo buccales
- **A**nticoagulant et antiagrégant plaquettaire associée

Item 215 – PURPURA CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT

Transversalité	Médecine Interne (vascularite) ; Hématologie (insuffisance médullaire, PTI) ; Pédiatrie (rhumatoïde) ; Dermatologie ; Infectiologie (méningite)
A GÉNÉRALITÉS	
Définition	<p>Lésions cutanées rouge/violacées ; ne s'effaçant pas à la vitropression ; séparées par des intervalles de peau saine</p> <p>Plusieurs aspects possibles : punctiforme (=pétéchial) ; linéaire (=vibices) ; grande taille (=ecchymotique)</p> <p>🍷 La vitropression = référence à l'époque où l'on exerçait une pression sur la lésion avec une vitre (verre de montre)</p>
Physiopathologie	<p>L'aspect de la lésion de purpura est dû à une extravasation de sang dans le derme suite à une brèche vasculaire</p> <p>Il faut savoir qu'un vaisseau optimal nécessite d'être tapissé de plaquettes + une paroi intacte ce qui le rend imperméable</p> <p>On aura donc deux grands mécanismes de purpura : purpura thrombopénique et purpura vasculaire</p>
Devenir	<p>Il existe deux urgences vitales à évoquer devant un purpura : l'urgence infectieuse et hémorragique qui peuvent conduire au décès.</p> <p>Les éléments purpuriques disparaissent sans séquelle (teintes de la biligénie) mais leur répétition peut donner des dyschromies</p> <p>2 Examen clés pour éliminer les 2 Urgences :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NFS + Frottis Sanguin 2. T°

<i>Purpura pétéchiial</i>		<i>Purpura en vibrice</i>		<i>Purpura ecchymotique</i>	
---------------------------	---	---------------------------	--	-----------------------------	---

A
MÉCANISMES DU PURPURA

Dès le diagnostic clinique de purpura, il faut se poser **2 questions** :

- Est-ce qu'il est fébrile ?** ⇔ Se mettre sur la voie de l'urgence infectieuse
- Quel est son mécanisme ?** ⇔ Nous aider à orienter l'étiologie du purpura

🔔 Ne pas confondre le mécanisme du purpura (thrombopénique vs vasculaire) et son étiologie (étiologie de la baisse de plaquette ; étiologie de l'agression vasculaire)

Mécanisme vasculaire	= Pathologie de la paroi du vaisseau selon 2 sous-mécanismes :			
	Agression directe	⇔ Inflammation de la paroi ⇔ vascularite	Il s'agit d'un phénomène aigu avec une urgence diagnostique = hospitalisation souvent nécessaire chez l'adulte	
		Clinique	Purpura infiltré = qui se palpe , parfois nécrotique ou nodulaire Déclive ; polymorphisme lésionnel ; touche les membres inférieurs ; aggravé par l'orthostatisme Pas d'atteinte muqueuse	
		Étiologies	Infectieuses	Vascularite du purpura fulminans ; endocardite = Vascularites inflammatoires des petits et moyens vaisseaux → Toutes les vascularites à ANCA → Vascularite à IgA (purpura rhumatoïde) chez l'enfant → Dysglobulinémique : cryoglobuline ; amylose AL ; gammopathie → Périartérite noueuse 🔔 Les vascularites des gros vaisseaux ne donnent pas de purpura
			Inflammatoires	
	Médicaments	Toujours y penser devant un purpura : antibiotiques ; AINS ; thiazidiques		

	Bilan	Il prend en compte le degré d'urgence :	
		En urgence	NFS ; CRP ; ionogramme + créatinine ; protéinurie 🏆 L'objectif est de traquer la vascularite et son atteinte rénale
		B Dans les 24 h	ANCA ; cryoglobulinémie 🏆 L'objectif est de rechercher une étiologie à la vascularite
Fragilité	Clinique	⇔ Altération du tissu conjonctif collagénique de soutien du vaisseau Il s'agit d'un phénomène plutôt progressif sans urgence	
		Purpura non infiltré non nécrotique Non déclive mais aux zones de frottement	
		Âge	Purpura sénile de Bateman
		Maladie collagène	Pseudo-xanthome élastique ; maladie d'Ehlers-Danlos
		Hypercorticisme	+ Signes cliniques d'hypercorticisme associés
		Scorbut	Contexte de carence + gingivorragies + purpura périfolliculaire
Mécanisme thrombopénique	Bilan	Pas bilan systématique, fonction du contexte	
		= Trouble de l'hémostase primaire : thrombopénie (le plus fréquent) ou thrombopathie	
		Clinique	Purpura plan non infiltré non nécrotique Type : macule pétéchiale ou ecchymotique Uniforme, non augmenté par l'orthostatisme Atteinte muqueuse et viscérale possible : conséquence de la thrombopénie
		Médicaments	Toujours y penser : thrombopathie liée aux AINS ; aux antibiotiques...
		Centrales	Leucémie aiguë ; aplasie médullaire
		Périphériques	Par consommation ; séquestration ; destruction...
Étiologies	Dysfonction plaquettaire	Thrombopathie constitutive (Willebrand ; Bernard-Soulier ; Glanzmann) Thrombopathie acquise (Waldenström ; SMD ; SMP ; IRC ; myélome) 🔔 Willebrand = purpura peu au 1 ^{er} plan mais hémorragies amygdaliennes très évocatrices	

	<p>Tout purpura thrombopénique doit faire réaliser une NFS en urgence ainsi que :</p> <p>🕒 Rappel : en présence d'un purpura + thrombopénie : pas besoin de contrôler le prélèvement</p>		
Bilan	Examens étiologiques	Frottis ; bilan d'hémostase ; bilan hépatique	
	Examens pré-thérapeutiques	<p>Groupe sanguin + RAI en cas de transfusion nécessaire</p> <p>🔔 Il s'agit bien d'un bilan pré-transfusion de GR : en cas d'anémie post-hémorragie</p> <p>Le seul purpura thrombopénique n'est pas un motif de transfusion de plaquette (CP)</p>	
<i>Purpura vasculaire de vascularite</i>		<i>Purpura thrombopénique</i>	
		<i>Purpura fulminans</i>	
<p>A CAS PARTICULIERS : URGENCES THÉRAPEUTIQUES</p>			
Il existe 2 urgences thérapeutiques à prendre en charge devant un purpura :			
<p>Urgence infectieuse</p> <p>= purpura fulminans</p>	<p>C'est un purpura vasculaire fébrile secondaire à une infection invasive (méningocoque ++) = urgence vitale absolue</p> <p>Le pronostic vital est engagé (20% de décès sous traitement)</p>		
	Caractéristiques du purpura	Infiltré ; extension rapide en taille et en nombre ; > 1 élément nécrotique > 3mm	
	Clinique associée	Fièvre et signes de sepsis +/- défaillance hémodynamique	
Prise en charge		Antibiotique	<p>En urgence ; sans réfléchir : : C3G IM (ville) ou IV (hôpital)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 g chez l'adulte ▪ 100 mg/kg chez l'enfant <p>Alternative = Amoxicilline</p>

		Hémoculture	<p>Seulement si ça ne retarde pas la prise en charge</p> <p>🕒 Retenir : en ville = pas d'hémoculture ; à l'hôpital = hémocultures</p> <p>→ Précaution gouttelette (jusqu'à élimination du méningocoque)</p> <p>→ Bilan biologique : rechercher la CIVD liée au sepsis (NFS, TP, fibrinogène)</p> <p>🔔 si syndrome méningé : la PL est contre-indiquée jusqu'à correction des troubles de l'hémostase (on la fera plus tard si persistance des symptômes)</p>
		Mesures associées	
Urgence hémorragique = purpura + thrombopénie profonde	C'est un purpura thrombopénique associé à une thrombopénie < 20 G/L : le risque hémorragique est élevé		
	Caractéristiques du purpura	Identique à un purpura thrombopénique simple	
	Clinique associée	<p>Signes d'alerte hémorragique : épistaxis ; gingivorragies</p> <p>Signes de gravité : bulle intrabuccale ; troubles neurologiques ; hémorragie viscérale ou rétinienne</p>	
	Prise en charge	<p>La prise en charge de la thrombopénie est conditionnée par la cause et le degré d'urgence</p> <p>La transfusion de plaquette est indiquée si : cause centrale ; seuil < 10 G/L ; élément de gravité</p> <p>Dans tous les cas : traitement de la cause en parallèle</p> <p>🔔 Les seuils transfusionnels sont différents selon le terrain et la pathologie !</p>	
A DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS			
Angiomes	Tumeur vasculaire bénigne qui s'efface à la vitropression		
Télangiectasies	Dilatations des petits vaisseaux de la peau qui s'effacent à la vitropression		
Maladie de KAPOSI	Tumeur endothéliale due à HHV8 (surtout patients immunodéprimés) d'aspect nodulaire violacée		



Item 216 – SYNDROME HÉMORRAGIQUE D'ORIGINE HÉMATOLOGIQUE

GÉNÉRALITÉS	
Définition A	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome hémorragique : révélateur d'une pathologie sous-jacente ou expliqué par un désordre spécifiquement hématologique Syndrome hémorragique d'origine hématologique : saignement anormal induit par une pathologie acquise ou constitutionnelle de l'hémostase
Physio-pathologie B	<ul style="list-style-type: none"> Système de l'hémostase : trois temps (hémostase primaire, coagulation, fibrinolyse) étroitement imbriqués, avec la participation de cellules, protéines et phospholipides Hémostase primaire : premier thrombus à prédominance plaquettaire <ul style="list-style-type: none"> Acteurs : plaquettes, cellules endothéliales, facteur Willebrand (vWF) et le fibrinogène Plaquettes adhèrent au sous-endothélium grâce au vWF qui se fixe à GPIb --> activation --> agrégation impliquant la liaison du fibrinogène à GPIIb/IIIa Coagulation : caillot hémostatique solide <ul style="list-style-type: none"> Déclenchée par le facteur tissulaire (FT) --> activation du FVIIa --> en présence de phospholipides (PL) et calcium (Ca++) active le FX en FXa et le FIX en FIXa --> FIXa complexé au FVIII (avec PL et Ca++) génère plus de FXa --> FXa associé au FV, PL et Ca++ (complexe "prothrombinase") clive la prothrombine en thrombine = FIIa --> FIIa protéolyse le fibrinogène en monomères de fibrine, instable, consolidé par le FXIIIa Quantité initiale de thrombine formée insuffisante pour arrêter le saignement : amplification par la thrombine qui active FV et FVIII (FVa et FVIIIa plus actifs comme co-enzymes du FXa et FIXa) et FXI (FXIa génère plus de FIXa) --> formation d'un caillot hémostatique solide Régulation de la génération de thrombine : antithrombine inhibe le FXa et le FIIa en présence de molécules héparine-like ; complexe protéine C-protéine S vitamine K-dépendant associé à des PL et du Ca++ Protéines de la coagulation : synthétisées par le foie pour la plupart, en présence de vitamine K pour les FII, FVII, FIX et FX Fibrinolyse : <ul style="list-style-type: none"> Caillot lysé par la plasmine, en enzyme générée après activation du plasminogène par le t-PA ou l'u-PA (urokinase), avec libération de PDF (produits de dégradation de la fibrine) et de DDi (dimères du domaine D)

	<p>Le diagramme illustre le processus de coagulation. À gauche, la Voie endogène implique les facteurs XII, PK, KHPM, XI, XIa, IX, IXa, VIII et X. À droite, la Voie exogène implique le facteur tissulaire (FT), VII et VIIa. Les deux voies convergent vers le facteur X, qui se transforme en Xa. Xa, en présence du facteur V (transformé en Va) et du complexe ténase (IXa, VIIIa, Ca2+, PL), active le facteur II en IIa. IIa, avec le facteur XIIIa, transforme le fibrinogène en fibrine, qui se polymérise en un Caillot insoluble de fibrine. Des légendes à droite définissent le Complexe ténase (IXa, VIIIa, Ca2+, PL, Active le X) et le Complexe prothrombinase (Xa, Va, Ca2+, PL, Active le II).</p>
Gravité	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Retentissement hémodynamique → soif, pouls, TA ▪ Hémorragie extériorisée intarissable ▪ Hémorragies méningée (Céphalées + Sd méningé) ▪ Hémorragie rétinienne (BAV) ▪ Hématome avec compression vasculo-nerveux d'un organe important ▪ Purpura Fulminans → hyperthermie, purpura extensif
DIAGNOSTIC	
Interrogatoire A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédents hémorragiques personnels ▪ Date de début des signes (postnatal, enfance, adulte) ▪ Type de saignement (cutané, muqueux, viscéral, articulaire) ▪ Caractère spontané ou provoqué (après geste invasif ou chirurgie, avec reprise et/ou transfusion) ▪ Chez la femme : ménorragies, abondance ▪ Antécédents d'anémie et/ou traitement martial ▪ Antécédents hémorragiques familiaux (arbre généalogique si plusieurs sujets atteints) ▪ Traitement médicamenteux récents, particulièrement ceux interférant avec l'hémostase (antiplaquettaires et antithrombotiques) 🛎
Examen clinique A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Saignement cutané (purpura pétéchiol, ecchymoses), muqueux (bouche, pharynx), profond (hématome musculaire) ou articulaire (hémarthrose) ▪ Signes évoquant une anémie, une carence martiale ▪ Signes en faveur d'une pathologie sous-jacente : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, infection, maladie dite "de système" ou auto-immune (lupus), hémopathie maligne, cancer
Orientation A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atteinte de l'hémostase primaire : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies cutanées et muqueuses - Purpura pétéchiol et/ou ecchymotique - Saignements spontanés et/ou provoqués - Saignement précoce

	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte de la coagulation : <ul style="list-style-type: none"> Hémorragies touchant les tissus profonds (articulation, muscles...) Saignement provoqué par un traumatisme minime Saignement retardé Association purpura pétéchial et ecchymoses : très évocatrice d'une thrombopénie sévère
Examens complémentaires <div style="background-color: red; color: white; text-align: center; width: 20px; margin: 5px auto;">A</div>	<ul style="list-style-type: none"> Examens d'orientation étiologique : hémogramme (avec numération plaquettaire), temps de Quick, temps de céphaline + activateur, dosage du fibrinogène (+/- selon les résultats dosage de facteurs, étude du facteur Willebrand, analyse des fonctions plaquettaires) Thrombopénie sans syndrome hémorragique : <ul style="list-style-type: none"> Possible agrégation anormale des plaquettes en présence d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), anticoagulant utilisé dans les tubes à hémogramme => artefact Absence d'agrégats in vitro doit être vérifiée et contrôle sur tube citraté ou hépariné ou capillaire => nombre de plaquettes réel
	<div style="background-color: #f8d7da; padding: 10px;"> Temps de céphaline + activateur (TCA) </div> <ul style="list-style-type: none"> Mesure du temps de coagulation après recalcification d'un plasma citraté appauvri en plaquettes et activation de la phase contact de la coagulation ; céphaline = substitut des phospholipides pro-coagulants plaquettaires Valeurs de référence : entre 30 et 40 secondes ; allongement significatif si rapport temps malade/temps témoin > 1,2 ou > 1,3 x chez l'enfant TCA allongé : <ul style="list-style-type: none"> Isolé : déficit en facteur anti-hémophilique FVIII (facteur anti-hémophilique A), FIX (facteur anti-hémophilique B) ou déficit en facteur XI => risque hémorragique Déficit en facteur XII => non hémorragique Associé à une diminution du TP : déficit en facteur FX, FV, FII et/ou fibrinogène Détecte les anticoagulants circulants ("lupiques" => risque thrombotique, ou spécifiques d'un facteur de la coagulation) Allongement d'origine médicamenteuse, présence non signalée ou accidentelle dans le prélèvement d'héparine non fractionnée ou de dabigatran, à rechercher systématiquement
	<div style="background-color: #f8d7da; padding: 10px;"> Temps de Quick (TQ) </div> <ul style="list-style-type: none"> Exploration de la voie directe = extrinsèque de la coagulation, dépendante du facteur tissulaire ; mesure du temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, après recalcification et activation par une thromboplastine (source de FT et PL pro-coagulants) ; rendu insensible à la présence d'héparine par ajout d'un inhibiteur de celle-ci Valeurs de référence : 12-13 secondes, résultat comparé au temps du témoin normal, souvent exprimé en pourcentage de la normale ("taux de prothrombine" = TP) ; anormal si diminution du TP Expression en INR (<i>International Normalized Ratio</i>) à réserver aux surveillances des traitements par antivitamines K TQ allongé ou TP diminué : <ul style="list-style-type: none"> Isolé : déficit en facteur VII, très exceptionnellement constitutionnel ou plus souvent début d'hypovitaminose K (facteur VII a la demi-vie la plus courte, abaissé le premier) Associé à un allongement du TCA : déficit isolé en facteur II, V, X ou déficit combiné affectant ces facteurs, mais aussi le facteur VII et parfois le fibrinogène

		<pre> graph TD A[Allongement isolé du TQ] --> B[Mélange témoin + malade] B --> C[Hypovitaminose K] B --> D[Non corrigé] C --> E[IHC débutante] E --> F[Déficit VII] D --> G[ACC anti F. VII] </pre>
	<p>Temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100 ou 200</p> <p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> Remplace le temps de saignement évalué après incision : mesure d'un temps d'occlusion in vitro à l'aide d'un appareil (PFA-100 ou PFA-200), avec du sang total citraté Inefficace pour prédire un risque de saignement Très sensible pour le dépistage d'un déficit en facteur Willebrand Assez coûteux et non spécifique <pre> graph TD A[ALLONGEMENT ISOLÉ DU TCA] --> B[Temps de thrombine] B --> C[Allongé] B --> D[Normal] C --> E[Présence d'héparine] C --> F[Anomalie Fg (TR allongé)] D --> G[Mélange témoin + malade] G --> H[Corrigé] G --> I[Non corrigé] H --> J[Doser VIII, IX] J --> K[Abaissé] J --> L[Normaux] K --> M[VIII abaissé] K --> N[IX abaissé] M --> O[Doser TS] O --> P[Normal] O --> Q[Allongé] P --> R[Hémophilie A] Q --> S[Willebrand] N --> T[Hémophilie B] I --> U[ACC anti phospholipides] I --> V[ACC anti F. VIII XI, XII, PK, KHPM] </pre>

	Anormal si	A risque hémorragique
Plaquettes (G/L)	< 150	< 50-70
Temps de Quick (ou TP en %)	< 70	< 30
TCA (rapport M/T)	> 1,2 (1,3 enfant)	> 1,2 (1,3 enfant) - dépend de la cause
Fibrinogène (g/L)	< 2	< 0,5-0,8
Facteurs II, V, VII, IX, X, XI (%)	< 70	< 30
Facteur Willebrand et F VIII (%)	< 50	< 30

PATHOLOGIES DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Thrombo- pathie <div style="background-color: red; color: white; text-align: center; width: 20px; margin: 5px auto;">A</div>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombopathie : maladie fonctionnelle des plaquettes, évoquée devant des saignements cutanéomuqueux inexpliqués, associés à une numération plaquettaire normale, avec un TCA et un Temps de Quick (TP) normaux 🛎 ▪ Fréquemment acquises : <ul style="list-style-type: none"> - Médicamenteuses : antiplaquettaires, aspirine, AINS, thiénoopyridines (clopidogrel, prasugrel) et apparentés (ticagrelor) antibiotiques, (pénicillines à doses élevées et apparentés) antidépresseurs (ISRS)... - Associées à des hémopathies : syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasiques, gammopathies monoclonales ▪ <div style="background-color: red; color: white; text-align: center; width: 20px; display: inline-block;">B</div> Constitutionnelles : <ul style="list-style-type: none"> - Très rares, évoquées chez l'enfant, ATCD familiaux de saignements - Diagnostic dans des centres très spécialisés : thrombopathie affectant l'adhérence, la sécrétion ou l'agrégation plaquettaire (thrombasthénie de Glanzmann, anomalie quantitative ou qualitative de la GPIIb-IIIa)
Maladie de Willebrand <div style="background-color: red; color: white; text-align: center; width: 20px; margin: 5px auto;">A</div>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Découverte sur saignements cutanéomuqueux inexpliqués ou enquête familiale <div style="background-color: #f8d7da; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 20%;">Constitutionnelle</div> <div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente ▪ Déficit quantitatif ou qualitatif du facteur Willebrand (vWF) : protéine qui permet l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium <ul style="list-style-type: none"> - Associée à un déficit en facteur VIII dans 2/3 des cas (fonction du vWF de protéger le FVIII d'une protéolyse accélérée) - Transmission autosomique dominante, très rarement autosomique récessif (déficit profond) - <i>Taux plasmatique du vWF plus bas chez les sujets de groupe O, autour des 50%, mais supérieur à 30%</i> ▪ Clinique : très hétérogène <ul style="list-style-type: none"> - Déficit en vWF < 30-40% avec saignements cutanés (ecchymoses) et muqueux (épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies) - Saignements spontanés ou provoqués (extraction dentaire, amygdaléctomie...), gravité variable selon le déficit ▪ Diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> - Orientation : syndrome hémorragique cutanéomuqueux avec nombre de plaquettes normal, allongement du TCA variable selon le taux de FVIII, temps d'occlusion plaquettaire allongé - Confirmation : dosage de l'activité vWF (vWF:RCo), dosage antigénique du vWF (vWF:Ag) et dosage du FVIII (VIII:C) </div> </div> </div>

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Classification : <ul style="list-style-type: none"> - Déficit quantitatif = type 1 : le plus fréquent, taux de vWF:RCo abaissé (< 50%) dans les mêmes proportions que vWF:Ag et VIII:C - Déficit qualitatif = type 2 : taux fonctionnel de vWF (vWF:RCo) plus bas que vWF:Ag et VIII:C. Cas Particulier : la forme 2N n'atteint que la fonction de liaison du FW au FVIII - Type 3 : plus rare, homozygote, taux de FVIII:C et vWF < 5%
Maladie de Willebrand A	Constitutionnelle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ B Traitement : <ul style="list-style-type: none"> - CI médicaments antiplaquettaire ou anticoagulant, sauf avis spécialisé🔔 - Pas d'injection intramusculaire🔔 - Pas de chirurgie ou geste invasif sans traitement approprié - DESMOPRESSINE (DDAVP) : en première intention dans le type 1, par voie intraveineuse ou intranasale après test thérapeutique d'efficacité de ce médicament ; augmentation du taux de vWF (x3-6) en 30 minutes chez les bons répondeurs ; peut être répétée à 12 ou 24h après injection, avec efficacité moindre, tachyphylaxie au bout de 2 à 3 injections ;🔔 restriction hydrique pour prévenir une hyponatrémie ▪ Concentrés de vWF purifié, par voie intraveineuse, si desmopressine pas efficace ou insuffisante
	Acquise B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Évoquer chez le sujet âgé, sans ATCD familiaux ▪ Rechercher : hypothyroïdie, cardiopathie valvulaire, dysprotéinémie monoclonale (type IgM ++), thrombocytemie essentielle, angiodyplasie digestive, pathologie auto-immune avec auto-anticorps
	Mesures associées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Port d'une carte mentionnant : <ul style="list-style-type: none"> - Type de déficit et profondeur du déficit - Centre de référence - Traitement habituel ▪ ALD30 ▪ CI aux médicaments déprimant l'hémostase /!\ PCZ. -> anti-plaquettaires ou anticoagulant ▪ CI au injection IM ▪ Enquête familiale pour dépister les sujets atteints asymptomatiques
Saignements secondaires à une anomalie vasculaire B		<ul style="list-style-type: none"> ▪ A distinguer des saignements dus à une maladie de l'hémostase primaire ▪ Saignements cutanéomuqueux d'origine vasculaire, numération des plaquettes et tests fonctionnels plaquettaires normaux ▪ Anomalies vasculaires : <ul style="list-style-type: none"> - Secondaires : purpura souvent infiltré (VS purpura thrombopénique) <ul style="list-style-type: none"> • Enfant : purpura rhumatoïde • Adulte : purpura vasculaire d'origine immunologique (dysprotéinémie monoclonale), infectieuse ou métabolique (diabète) - Primitives : <ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Rendu-Osler ou télangiectasie hémorragique héréditaire : transmission autosomique dominante ; épistaxis, hémorragies digestives et télangiectasies au niveau des doigts, du nez, des lèvres et de la bouche • Syndrome d'Ehler-Danlos : affection génétique rarissime du tissu élastique

ANOMALIES ACQUISES DE LA COAGULATION

- **Toujours éliminer une prise d'anticoagulant** pouvant entraîner des modifications majeures de la coagulation avec un syndrome hémorragique 🛎

Insuffisance hépatocellulaire

A

- **Coagulopathie** : signes selon gravité de l'atteinte hépatique (hépatite, cirrhose éthylique...) ; **déficit de synthèse des protéines de la coagulation** (activateurs et inhibiteurs) et **clairance diminuée pour certains d'entre eux**
- Anomalies variables :
 - **Allongement du TQ/diminution du TP** : diminution précoce du taux de FVII, plus tardive du FII et FX, et enfin du FV (hépatopathie sévère 🛎)
 - **Allongement du TCA**, avec taux de FVIII normal, voire élevé
 - **Diminution du fibrinogène dans les insuffisances hépatiques sévères** par baisse de synthèse et hyperfibrinolyse
 - Raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (test de von Kaulla) : hyperfibrinolyse
 - Thrombopénie, le plus souvent modérée (majorée par hypersplénisme en cas d'hypertension portale)

Hypo-vitaminose K

A

- Carence en vitamine K : **synthèse de protéines vitamine K-dépendantes non fonctionnelles** (FII, VII, IX, X, PC, PS) ; affecte les activateurs procoagulants et les inhibiteurs de la coagulation mais se traduit par des **saignements**
- **Nouveau-né** : hypovitaminose K par **immaturité hépatique +/- carence d'apport maternel** ; dès quelques jours de vie, saignements digestifs, du cordon, parfois intracrâniens => **apport systématique de vitamine K per os à la naissance** 🛎
- **Adulte** :
 - **Absorption thérapeutique** (antivitamine K) ou **accidentelle de produits bloquant le métabolisme de la vitamine K**
 - **Carence d'apport** : rare, lors de dénutritions sévères ou d'alimentation parentérale exclusive, sans compensation
 - **Déficit d'absorption** : secondaire à une obstruction des voies biliaires (cholestase) ou malabsorption (résection intestinale étendue, maladie coeliaque)
 - **Destruction de la flore intestinale par antibiothérapie**
- **Diagnostic biologique** : TQ et TCA allongés, diminution du taux des facteurs II, VII et X, mais **facteurs V et fibrinogène normaux** 🛎 (+ FIX abaissé, non nécessaire au diagnostic) ; numération plaquettaire normale
- **Traitement** :
 - Administration de **vitamine K par voie orale ou IV lente**, correction des anomalies de la coagulation en 6-12 heures
 - **Si saignements graves** : **apport de vitamine K et perfusion de complexe prothrombinique** (ou PPSB) pour corriger rapidement le déficit
- **Préventif** :
 - Nouveau-né : **/!\ 2 mg vit. K1 PO à (« règle des 4 heures »)**
 - J1 → 4h
 - entre J4 - J7 → 4^{ème} jour
 - 1 mois après la naissance → 4^{ème} semaine
 - Patient sous alimentation parentérale : **1 – 3 ampoules de 10 mg** dans la perfusion par semaine
 - Adulte sain : *pas de supplémentation nécessaire en cas de régime équilibré*

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

A


- Activation **pathologique et diffuse de la coagulation** ; le plus souvent liée à une **activation en excès du facteur tissulaire (FT)** --> **génération incontrôlée de thrombine** --> **consommation des facteurs de coagulation** avec **réaction fibrinolytique variable** (génération de plasmine)
- Activation en excès du FT par :
 - Monocytes
 - Cellules endothéliales lésées
 - Lésions d'organes riches en FT (placenta, prostate, poumon)
 - Cellules tumorales (poumon, pancréas, prostate, cellules leucémiques)

▪ **Étiologies :**

Pathologies médicales	<ul style="list-style-type: none"> - Infections sévères, virales, bactériennes (BGN), parasitaires (Plasmodium falciparum) - Cancers (poumon, pancréas, prostate), leucémies (LAM3) - Accidents transfusionnels et hémolyses sévères intravasculaires
Pathologies obstétricales	<ul style="list-style-type: none"> - Hématome rétroplacentaire - Embolie amniotique - Toxémie gravidique, éclampsie - Mort fœtale in utero - Môle hydatiforme - Placenta prævia
Chirurgies et traumatismes	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgies lourdes (pulmonaire, cardiaque avec CEC, prostatique...) - Polytraumatismes et brûlures étendues
Autres causes	<ul style="list-style-type: none"> - Morsures de serpents - Embolies graisseuses - Malformations vasculaires (hémangiome, anévrismes, vascularites)

- **Clinique** : manifestations hémorragiques et/ou thrombotiques
 - **Saignements cutanéomuqueux spontanés** (purpura, ecchymoses), plus rarement viscéraux ; provoqués par un geste vulnérant, un accouchement ou traumatisme
 - **Microthromboses touchant de gros organes** (rein, foie, poumon), conséquences fonctionnelles parfois sévères 🛎 (défaillance multiviscérale)
 - **Atteinte cutanée extensive et nécrotique** (purpura fulminans) dans certaines infections bactériennes (BGN, méningocoque) ou chez le nouveau-né avec rares déficits homozygotes en PC ou PS
- **Biologie** :
 - Aucun signe pathognomonique ou constant, résultats variables selon la sévérité
 - **Thrombopénie et diminution du taux de fibrinogène** (voire hypofibrinogénémie) : signes les plus caractéristiques et précoces ; possible absence dans une CIVD compensée, mais même valeur diagnostique d'une diminution du fibrinogène ou des plaquettes entre deux prélèvements
 - **Allongement du TCA et du TQ** : variable, souvent modéré voire absent au début
 - **Diminution des facteurs** : variable, plus sévère pour le **FV** (substrat de la thrombine et de la plasmine) que pour FII, VII et X
 - **Hyperfibrinolyse secondaire** : variable
 - **Augmentation des PDF et D-dimères**
 - *Raccourcissement du temps de lyse des euglobulines, sous 3 heures (test réalisé de façon inconstante)*

<div>Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)</div> <div>A</div>	<div>Définition de la CIVD biologique (Consensus de médecine d'urgence et réanimation, 2002)</div> <div><ul style="list-style-type: none">Présence d'un taux de D-Dimère > 500 µg/L associé à :<ul style="list-style-type: none">1 critère majeur ou2 critères mineurs</div> <div><table><tr><th>Paramètres</th><th>Majeur</th><th>Mineur</th></tr><tr><td>Pq (G/L)</td><td>≤ 50</td><td>50 à 100 G/L</td></tr><tr><td>TP (%) < 50</td><td></td><td>50 à 65 %</td></tr><tr><td>Fibrinogène (g/L)</td><td>-</td><td>≤ 1</td></tr></table></div> <div><div>B</div> Traitement :</div> <div><ul style="list-style-type: none">Traitement de l'étiologie sous-jacente<div>Si hémorragie grave, traitement symptomatique : apport de concentrés plaquettaires, injection de concentrés de fibrinogène ou de plasma frais congelé</div><div><ul style="list-style-type: none"><div>B</div> Fibrinolyse aiguë primitive = diagnostic différentiel : exceptionnelle, libération massive d'activateurs du plasminogène lors de certaines chirurgies ou cancers, possible hémorragie grave et saignement en nappe<ul style="list-style-type: none">Signes cliniques : hémorragiquesSignes biologiques : hypofibrinogénémie sévère (< 1g/L), allongement du TQ avec taux de FV bas puis effondré, numération plaquettaire normale, taux de D-dimères peu utile (élevés dans les pathologies où il y a hyperfibrinolyse), temps de lyse des euglobulines très court (< 30 minutes)</div></div>	Paramètres	Majeur	Mineur	Pq (G/L)	≤ 50	50 à 100 G/L	TP (%) < 50		50 à 65 %	Fibrinogène (g/L)	-	≤ 1
Paramètres	Majeur	Mineur											
Pq (G/L)	≤ 50	50 à 100 G/L											
TP (%) < 50		50 à 65 %											
Fibrinogène (g/L)	-	≤ 1											
<div>Hémophilie acquise</div> <div>B</div>	<div><ul style="list-style-type: none">Auto-anticorps le plus fréquemment anti-facteur VIII ; anti-FIX, -FV ou FII très rares voire exceptionnelsPathologie rare mais grave, risque hémorragique élevé, taux de mortalité élevé (entre 8 et 20% des cas) 🔔Sujets très âgés majoritairement, plus rarement femmes jeunes dans le post-partum, à distance d'un accouchement ; 50% des cas sans étiologie retrouvée, l'anticorps peut être associé à une pathologie auto-immune, un cancer ou une hémopathie maligne (lymphoproliférative ++)Diagnostic :<ul style="list-style-type: none">Évoqué devant des saignements inexplicables : hématomes, ecchymoses, plus rarement hémorragie digestive ou rétropéritonéale, hématurie chez patient sans ATCD hémorragique significatifTCA constamment allongé, non corrigé par l'apport de plasma témoin normal 🔔Taux de FVIII (ou facteur concerné) diminué (souvent < 5%), parfois effondré (< 1%)Autres paramètres de l'hémostase normauxAnticorps anti-facteur VIII (ou facteur concerné) dans le plasma du malade : recherche au laboratoire devant tout déficit en FVIII</div>												
PATHOLOGIES CONSTITUTIONNELLES DE LA COAGULATION													
<div>Hémophilie</div> <div>A</div>	<div><ul style="list-style-type: none">Déficit en facteur VIII (hémophilie A) touchant 1 garçon pour 5.000 naissances, ou à un déficit en facteur IX (hémophilie B) 5 fois moins fréquentTransmission sur un mode récessif lié au sexe (gènes de FVIII et FIX sur le chromosome X) : garçons atteints, femmes conductrices ; 30% de mutation de novo sans ATCD familial</div>												

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gravité du syndrome hémorragique selon la sévérité du déficit : généralement similaire dans une même famille <ul style="list-style-type: none"> - Sévère = taux < 1% - Modéré = taux entre 1 et 5% - Mineur = taux entre 5 et 40% - Hémophilie fruste = entre 40 et 50%, généralement asymptomatique, découverte fortuite ▪ Clinique : diagnostic habituellement à l'âge de la marche ; saignements provoqués par un choc minime <ul style="list-style-type: none"> - Hémarthroses (le plus typique) : genoux, coudes et chevilles ; récidivantes, peuvent entraîner une arthropathie évolutive, destruction articulaire avec malformations et rétractions tendineuses et invalidité sévère dans les formes les plus évoluées - Hématomes des tissus sous-cutanés ou des muscles : <ul style="list-style-type: none"> • Graves par leur volume ou leur localisation, risque fonctionnel ou vital 📢 : hématome du plancher de la bouche (asphyxie), loge antérieure de l'avant-bras (syndrome de Volkmann), creux axillaire ou poplitée (compression vasculaire), rétro-orbitaire (cécité) • Hématome du psoas, difficile à évoquer, suite à une appendicite aiguë, échographie de diagnostic - Hématomes intracrâniens : très rares, parfois révélateurs chez le nouveau-né ▪ Diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> - Allongement isolé du TCA, sans anticoagulant circulant (allongement corrigé après addition de plasma témoin), temps de Quick et temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100 ou 200 normaux - Déficit isolé en FVIII ou FIX (FXI normal) - Si déficit en FVIII, vérifier que le taux plasmatique de facteur Willebrand est normal (vWF:Ag et vWF:RCo > 50%)
Autres 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres déficits constitutionnels : rares, dépistés par un allongement du TCA et/ou du temps de Quick

💡 **Coups de pouce du rédacteur :**

- TP : TQ donc Q = sexe, sEXe pour EXtrinsèque
- Différenciation d'une hypovitaminose K et d'une insuffisance hépatocellulaire sur le taux de facteur V, normal dans l'hypovitaminose K, abaissé dans l'insuffisance hépatocellulaire

TP/TQ = la barre du Q indique 17h25 sur une horloge => TQ explore les facteurs X, VII, II, V

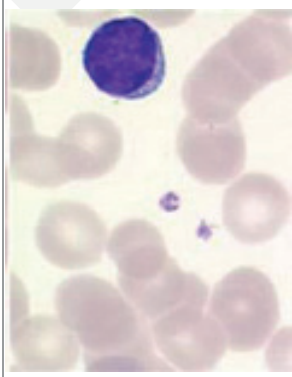
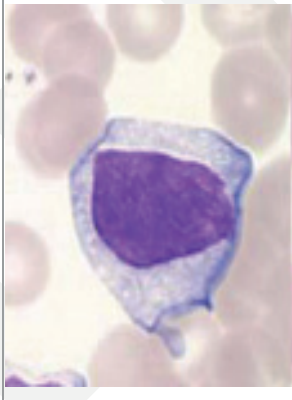

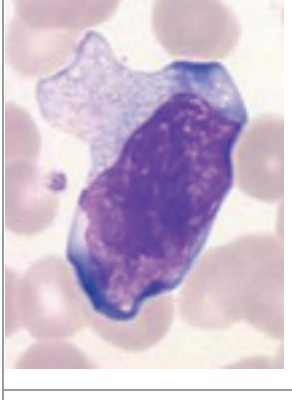
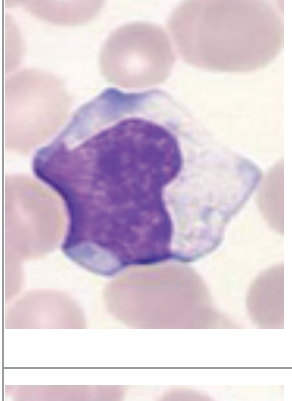
FACTEURS VITAMINE K DEPENDANTS= 1972 = X, IX, VII, II

CAUSES ALLONGEMENT ISOLÉ DU TCA « **EPHAD** »

- **E**noxaparine : héparine
- **P**rimaire : willebrand
- **H**émophilie A ou B
- **A**c circulant
- **D**éficit en FXI ou XII

Item 217 – SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE

Transversalité	Maladies infectieuses (VIH...) ; ORL (angines) ; Hématologie ; Dermatologie
A GÉNÉRALITÉS	
Définition	On appelle un syndrome mononucléosique une lymphocytose > 4 G/L composée de > 10% de lymphocytes activés hyperbasophiles polymorphes . Principalement asymptomatique, il touche ++ sujets jeunes / enfants. Souvent on retrouve des hyperlymphocytoses bénignes, spontanément régressive un myélogramme n'est donc pas justifié.
Physiologie	En réponse à un agent pathogène (virus le plus souvent), le lymphocyte T cytotoxique s'active et change de forme
A DIAGNOSTIC DU SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE	
Le syndrome mononucléosique est un symptôme biologique : son diagnostic repose uniquement sur la NFS + frottis :	
NFS	Hyperleucocytose (max 30 G/L) composée de lymphocytes
Frottis	Ces lymphocytes activés sont hyperbasophiles = bleutés ; polymorphes de grande taille ; dits « atypiques » car anormaux 🔔 Piège : les lymphocytes sont anormaux mais leur caractère polymorphe (= de plusieurs formes) n'est pas en faveur de blastes circulants Le diagnostic de syndrome mononucléosique est un diagnostic cytologique Aucun diagnostic différentiel n'est à évoquer devant une hyperlymphocytose polymorphe sans blastes

				
<i>Hématies et lymphocyte normal vs grands lymphocytes de morphologie différentes avec un cytoplasme basophile (bleuté) et des noyaux de forme variable</i>				

A ÉTIOLOGIES INFECTIEUSES DU SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE

L'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires devront être dirigés afin de rechercher des signes en faveur :

Virus impliqué dans **80 %** des syndromes mononucléosiques

EBV est un **virus à ADN** transmis par la **salive** (maladie du baiser) qui infecte les **lymphocytes B** via le récepteur CD21, entraînant leur **prolifération**

L'infection initiale déclenche une **réponse cellulaire (LT)** et **humorale (LB)** : on a donc un **syndrome mononucléosique** et des **anticorps spécifiques**

L'infection **persiste à vie dans le LB** et nécessite une **réponse cellulaire T optimale pour contrôler la prolifération** : risque si immunodépression

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique mais les symptômes peuvent apparaître après une **incubation longue (6S)** :

Symptômes	Signes généraux	Fièvre ; asthénie prolongée ; céphalées ; myalgies
	Signes ORL	Pharyngite ou angine pultacée ou pseudomembraneuse ; purpura du voile du palais Adénopathies cervicales
	Autre	Splénomégalie (risque : rupture de rate) Éruption maculo-papuleuse (provoqué ++ si prise d'amoxicilline par erreur devant une angine) 🏆 On retrouve aussi EBV dans les causes de Guillain-Barré

Outre le syndrome mononucléosique on peut retrouver : **thrombopénie** ; anémie hémolytique auto-immune ; **cytolyse** isolée

🏆 Ne pas oublier de prescrire un bilan hépatique dans le cadre d'une suspicion de virose

Diagnostic	MNI test	C'est un test de diagnostic rapide en consultation qui peut nous orienter s'il est positif
	Sérologie EBV	IgM anti-VCA puis IgG anti-EA (<i>early antigene</i>) puis IgG anti-VCA et IgG anti-EBNA (guérison) 🏆 Mémo : VCA = C apside qui entoure le virus donc anticorps avant EBNA = N oyau

🔔 La PCR EBV n'a pas d'indication chez le sujet immunocompétent en absence de difficulté diagnostique

La guérison de la mononucléose infectieuse à EBV est **spontanée en 4-6 semaines**

Cas particulier de l'immunodéprimé : l'infection à EBV peut entraîner une **lymphoprolifération**

CMV	Virus impliqué dans 10 % des syndromes mononucléotiques Herpès virus à ADN très fréquent (50% de la population) transmis par les sécrétions de tout type et le placenta	
	Ils apparaissent après une incubation de 3 semaines :	
	Immunocompétent	En général asymptomatique ; pas d'angine Mais toute fièvre prolongée avec splénomégalie ; adénopathie ; ictère ; toux sèche doit faire évoquer le CMV 🔔 Discordance : Lisa = adénopathies alors que collège = pas d'adénopathies <i>Néanmoins si dossier avec jeune + adénopathies = on coche recherche de EBV + CMV + Toxo d'emblée</i>
	Symptômes	Infection et réactivation peuvent être mortelles avec : Pneumopathie interstitielle hypoxémique Atteinte interstitielle diffuse Immunodéprimé Encéphalite Prise de contraste péri-ventriculaire à l'IRM Choriorétinite Aspect Ketchup-Mayo au fond d'œil Autres Hépatite sévère ; Guillain-Barré...
	Femme enceinte	Il existe un risque pour le fœtus : surdité ; maladie des inclusions cytomégalliques ; mort fœtale On peut retrouver une cytolyse ; anémie hémolytique auto-immune ; thrombopénie ; neutropénie modérée
	Sérologie	Anticorps IgM anti-CMV ou une ascension des IgG anti-CMV sur deux prélèvements successifs
	PCR	Recherche du virus dans les cellules sanguines à faire si forme de l'immunodéprimé ou forme grave
	Évolution	La guérison est le plus souvent favorable avec asthénie et fièvre persistante Dans les formes graves ou chez l'immunodéprimé un traitement en milieu spécialisé par GANCYCLOVIR ou FOSCARNET est possible
Toxoplasmose	Protozoaire impliqué dans < 1% des syndromes mononucléotiques Protozoaire intracellulaire fréquent (60% des adultes) transmis par la viande peu cuite ; lait cru ; aliments souillés par déjections de chat Transfusion sanguine (exceptionnel) ; Transplantations	
	Symptômes	Ils apparaissent après une incubation de 1 à 2 semaines : Immunocompétent En général asymptomatique ; adénopathies (+ postérieures) fébriles ▪ Fièvre, asthénie +/- persistante plusieurs semaines ▪ Spontanément régressif

Reproduction interdite - Propriété de la PLATEFORME EDN+®

VIH	Infection grave avec :	Immunodéprimé	Lésions cérébrales	Signes neurologiques et lésions en coccards à l'IRM
			Lésions oculaires	Foyers rétinien noirs
			Autres	Atteinte hépatique, rénale, cardiaque...
		Femme enceinte	Le risque de transmission au fœtus augmente avec le trimestre mais sa gravité diminue On peut avoir : hydrocéphalie ; microcéphalie ; retard mental puis troubles visuels	
	Biologie	On retrouvera une hyperéosinophilie possible 🔔 Discordance : normalement seuls les helminthes donnent des hyperéosinophilies		
	Diagnostic	Sérologie	IgM anti-toxoplasme ou ascension des IgG anti-toxoplasme à 3 semaines d'écart 🔔 Si présence d'IgG + signes cliniques : rien ne prouve que l'épisode aigu est en rapport avec la Toxo	
	Évolution	Chez l'immunocompétent, l'épisode est spontanément résolutif mais la fatigue peut persister plus longtemps Chez l'immunodéprimé et la femme enceinte, un traitement est indiqué		
	La primo-infection à VIH est une cause rare de syndrome mononucléosique mais elle doit être recherchée si contexte évocateur 🔔 Il faudra cerner la subtilité de la QI : les causes les plus fréquentes (EBV ; CMV ; toxo) +/- une cause évocatrice (VIH)			
	Symptômes	Signes généraux	Syndrome pseudo grippal	
		Signes ORL	Pharyngite ; angine ; ulcérations ; adénopathies	
Autres		Diarrhées, rash cutané		
Biologie	Non spécifique : thrombopénie ; cytolyse ; hypergammaglobulinémie...			
Diagnostic	PCR	Recherche de l'ARN dans le sang (marqueur le plus précoce) ssi contexte d'urgence diagnostique		
	Sérologie ELISA	Recherche de l'antigène p24 + anticorps anti-VIH		

Item 218 – ÉOSINOPHILIE

Transversalité	Parasitologie ; Dermatologie (DBAI, toxidermies) ; Hématologie (lymphome) ; Médecine interne (vasculaires)
----------------	--

A GÉNÉRALITÉS

<p>Définition</p> <p>Éosinophilie sanguine = nombre de polynucléaires éosinophiles circulants > 500/mm³</p> <p>On parle d'éosinophilie modérée si < 1.500/mm³</p> <p>On parle d'hyperéosinophilie si > 1.500/mm³</p> <p>🔔 Abus de langage : ne pas voir comme un piège la proposition « hyperéosinophilie » si c'est < 1.500 (réfléchir selon le contexte de la question)</p> <p>Piège : le pourcentage de PNE = inutile pour le diagnostic : c'est le nombre absolu qui compte</p>	
<p>Physiopathologie</p> <p>PNE = cellule qui a la capacité de libérer au sein de différents tissus qu'il infiltre plusieurs types de médiateurs inflammatoires</p> <p>Fonction = détruire de nombreuses cibles dont les larves de parasites ; virus ; cellules tumorales</p> <p>Ils peuvent être recrutés par l'IL-5</p>	
<p>Conséquence</p> <p>En quantité trop importante, les PNE induiront donc : → Une cytotoxicité directe sur les cellules des tissus infiltrés</p> <p>→ Un effet pro-thrombotique artériel ou veineux</p>	
<p>Devenir</p> <p>Les lésions tissulaires existent pour les hyperéosinophilies chroniques > 1.500 mm³</p> <p>🔔 Néanmoins, passé ce cut-off, la gravité des lésions ne dépend pas de l'importance de l'hyperéosinophilie</p>	
<p>Complications</p> <p>La plus grave => Endocardite de Löffler = endo-myocardique : cardiomyopathie irréversible, restrictive menant à la mort.</p> <p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thromboses vasculaires, artérielles, veineuses ▪ Atteinte digestive, pulmonaire, cutanée, neurologique centrales ou périphériques 	

B FOCUS ÉOSINOPHILIE + ASTHME	
Triade de FERNAND WIDAL	Éosinophilie avec polyposse nasale + asthme + intolérance à l'aspirine et AINS
Granulomatose avec polyangéite	Éosinophilie avec asthme sévère résistant + signes de vascularite
Aspergillose broncho-pulmonaire	Éosinophilie avec asthme ancien + augmentation des IgE sériques totaux + IgE anti-aspergillus Une des seules indications à doser les IgE totaux
Syndrome de LÖFFLER	Éosinophilie avec asthme + dyspnée + infiltrats pulmonaires labiles à la radio de thorax

CAUSES FRÉQUENTES D'ÉOSINOPHILIE & BILAN	
Base : retenir que les PNE servent à la défense contre les parasites ; cellules tumorales ; virus et qu'ils sont recrutés par les LT TH2 (allergies) sécréteurs d'IL-5 Devant une éosinophilie on recherche donc :	
A CAUSES FRÉQUENTES	
Parasitose A Il faut savoir que les parasitoses qui donnent une hyperéosinophilie sont les helminthioses : L'hyperéosinophilie se voit surtout lors de la phase d'invasion	PNE < 1500 mm ³ → Oxyurose : prurit anal nocturne de l'enfant → Tænia saginata (viande de bœuf) : dyspepsie → Toxocarose = souillure par des déjections de chat (bac à sable) A rechercher systématiquement en France B Puis : → Gale → Trichinose : oedèmes et myalgies → Anisakiase : ingestion de poisson cru → Hydatidose
	PNE > 1.500 mm ³ Ø Notion de séjour à l'étranger
B BILAN (selon contexte !)	
Scotch-test EPS 3 jours de suite Sérologie toxocarose Examen cutané Biopsie musculaire ; CPK	

	<div>Notion de séjour à l'étranger</div> <div>B</div> <div><div>→ Bilharziose : digestive (diarrhée + hépatomégalie) ou urinaire (hématurie)</div><div>→ Anguillulose : larva currens cutanée, éosinophilie oscillante</div><div>→ Filariose : oedèmes et cécité</div><div>→ Distomatose : ictère fébrile</div><div>→ Ascaridiose : syndrome de Löffler</div><div>→ Anisakiase : ingestion de poisson cru</div><div>→ Hydatidose</div></div>	<div>EPS + EPU 3 jours de suite</div> <div>Sérologie anguillulose</div> <div>Sérologie filariose + microfilaires</div> <div>Sérologie distomatose...</div>	
	<div>🔔 Les examens poussés sont réalisés en fonction du contexte sauf la sérologie toxocarose qui est quasi systématique car fréquente</div> <div>Pour la recherche de bilharziose urinaire on privilégie l'EPU mais on peut aussi faire une sérologie ; biopsie vésicale...</div> <div>Si absence de cause évidente trouvée : traitement anti-helminthique d'épreuve</div>		
Cancers	<div>Du fait des médiateurs inflammatoires (IL-5) les tumeurs sont susceptibles de recruter des PNE</div> <div>Devant toute éosinophilie surtout si AEG, amaigrissement : rechercher un cancer</div> <div><div>→ Lymphome de Hodgkin (🔔 sujet jeune + éosinophilie + prurit)</div><div>→ Lymphome T cutané (syndrome de Sézary)</div><div>→ Cancers solides</div></div>	<div>Biopsie ganglionnaire</div> <div>Radio de thorax</div> <div>Scanner TAP</div> <div>NFS + frottis ; calcémie</div>	
Virus	<div>Toujours envisager une infection par le VIH</div>	<div>Sérologie VIH</div>	
Atopie	<div>Éosinophilie toujours < 1.500 mm³</div> <div>Données de l'anamnèse le plus souvent (asthme...)</div>	<div>Bilan allergologique</div>	
Iatrogénie	<div>Toujours envisager une réaction médicamenteuse (tous les médicaments peuvent être incriminés)</div>	<div>Médicaments les + incriminés</div>	
	<div>Éosinophilie médicamenteuse</div>	<div>Réactionnelle à la prise d'un médicament mais asymptomatique</div>	
	<div>Toxidermie</div>	<div>Effet cutané d'un médicament</div>	
		<div>Exanthème maculopapuleux</div>	<div>Éruption cutanée non sévère</div> <div>Délai : 4 – 15 jours</div>
		<div>DRESS syndrome</div>	<div>Éruption cutanée parfois sévère</div> <div>Délai : 2 – 8 semaines</div>
		<div>Bêta-lactamine ; Sulfamides, AINS ; Héparines ;</div> <div>Antiépileptiques, Allopurinol, ARV ; Neuroleptiques</div> <div>Ionogramme ; Créatinine ; Transaminases ; hémostase</div>	

			+ AEG ; adénopathies ; atteintes viscérales ; PNE > 1.500 mm ³	
Autres causes B <ul style="list-style-type: none"> → Granulomatose avec polyangéite → Dermatoses bulleuses : pemphigoïde bulleuse → Polyarthrite rhumatoïde → Insuffisance surrénale 				ANCA ; Biopsie cutanée ; Radiographies ; Dosage ACTH et cortisol à 8h
A SITUATIONS D'URGENCE DEVANT UNE HYPERÉOSINOPHILIE				
Toute hyperéosinophilie chronique peut induire des lésions viscérales qu'il faudra systématiquement rechercher : il s'agit de l'urgence liée à l'éosinophilie Mais l'éosinophilie n'est qu'un symptôme et il existe des urgences aiguës liées à la cause de l'hyperéosinophilie : il s'agit des urgences liées à l'étiologie				
Urgences liées à l'éosinophilie	Cardiaque : myocardite ; insuffisance cardiaque = ECG ; ETT Pulmonaire : détresse respiratoire aigue Neurologique : thromboses cérébrales			
Urgences liées à l'étiologie	Anguillulose maligne : si patient immunodéprimé ou sous corticoïdes Granulomatose avec polyangéite : hémorragie intra-alvéolaire... DRESS syndrome : défaillances viscérales			

B TABLEAU RARE : SYNDROME HYPERÉOSINOPHILIQUE

Devant une **hyperéosinophilie** > **1.500 mm³** ; > **6 mois** ; **sans cause retrouvée** : évoquer une maladie hématologique des PNE = **syndrome hyperéosinophilique (SHE)**
Il en existe deux types :



SHE myéloïde	⇔ Syndrome myéloprolifératif de la lignée éosinophile En faveur : splénomégalie : augmentation de la vitamine B12 ; cortico-résistance
SHE lymphoïde	⇔ Recrutement des PNE par sécrétion d' IL-5 par un clone lymphocytaire T En faveur : élévation des IgE totales ; bonne réponse à la corticothérapie

Éosinophile sanguin (cytoplasme éosinophile = rose)



Item 220 – ADÉNOPATHIE SUPERFICIELLE DE L’ENFANT ET DE L’ADULTE

A GÉNÉRALITÉS	
Définition	Un ganglion = organe qui draine la lymphe d'un territoire anatomique (environs 200 ganglions dans le corps). Une adénopathie = augmentation de volume pathologique d'un ganglion lymphatique
Physiopathologie	Cette augmentation peut être consécutive à : → Une réaction lymphocytaire et/ou macrophagique à une stimulation antigénique dans le territoire ; → Une prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde (lymphome malin) ; → Un envahissement par des cellules malignes non lymphoïdes (métastase ganglionnaire). 🏆 De ces trois mécanismes découlent les étiologies d'adénopathie et donc la démarche diagnostique
A DIAGNOSTIQUER UNE ADÉNOPATHIE	
Une adénopathie peut être découverte par le patient ou au cours d'un examen systématique Le diagnostic est clinique devant une tuméfaction > 1 cm dans un territoire ganglionnaire superficiel : jugulo-carotidien ; occipital ; axillaire ; sus-claviculaire ; inguinal...	
Description d'une adénopathie	Devant une adénopathie clinique, sa description (ADDÉNOPATI) orientera vers une étiologie :
	Ancienneté On précise la date d'apparition et l'évolution Les examens complémentaires ne seront pas les mêmes selon l'évolution (cut-off de 1 mois)
	Durété / Douleur On décrit la consistance et la forme : molle/fluctuante/régulière = infection ou dure/ligneuse/irrégulière = cancer On précise le caractère douloureux spontanée (infection) ; à la palpation ; à l'ingestion d'alcool = Hodgkin ++
	Étendue On précise l'extension de l'adénopathie aux plans profonds (adhérence)
	Nombre On note le nombre d'adénopathies : étiologies différentes selon unique ou polyadénopathies
	Où Un schéma précise la localisation de l'adénopathie

	PériAdénite	On note l'état de la peau en regard : inflammatoire ; fistulisée...
	Taille	A mesurer systématiquement pour suivre l'évolution
	Infection	On recherche les signes associés : infection connue ; une altération de l'état général...
	 Il est à rappeler qu'il n'existe aucun signe formel de bénignité vs malignité	
	On parle d'adénopathie localisée si un ou plusieurs ganglions touchés dans un territoire ≠ polyadénopathie = plusieurs territoires	
	 Une biopsie d'emblée est proposée si adénopathie suspecte > 2 x 2 cm et > 2 mois	
	Hypothèses selon la localisation : <ul style="list-style-type: none">▪ ADP cervicale : + elle est bas situé + elle est suspecte▪ ADP epitrochléenne : penser sarcoïdose, syphilis ++ (MNI, sd lymphoprolif, maladie de la griffe de chat)▪ ADP de l'occiput on s'orientera d'avantage vers : MNI, syphilis, toxoplasmose, rubéole	
Signes associés	Devant une adénopathie doivent être recherchés : → Signes infectieux : syndrome grippal, fièvre, toux, éruption, suppuration... → Signes inflammatoires : signes généraux, notion de récurrence (aphtose ; arthralgies...) → Signes tumoraux : altération de l'état général, insuffisance médullaire, compression locale, syndrome tumoral...	
	Il conviendra de toujours éliminer selon les sites touchés :	
	Lipome	Tuméfaction souple stable sous la peau, souvent hors des territoires ganglionnaires
Diagnostics différentiels	Tumeur salivaire	Parotide : tuméfaction au-dessus et derrière l'angle de la mâchoire Sous-mandibulaire : tuméfaction sous la mandibule accessible à la palpation endobuccale
	Tumeur thyroïdienne	Typiquement mobile à la déglutition
	Kystes congénitaux	Localisation qui dépendra de l'arc branchial atteint
	Malformation artérielle	Typiquement pulsatile à la palpation
	Hernie	Impulsive à la toux et réductible (inguinale ++)
	Hydroadénite	Tuméfaction sensible adhérente à la peau en zone sudoripare, surtout axillaire

A DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE FACE À UNE ADÉNOPATHIE

Il est essentiel de déterminer la **localisation** ; si l'adénopathie est **aigue ou chronique** ; si elle est **localisée ou polyadénopathie**

Une adénopathie est souvent **infectieuse**, parfois **inflammatoire** et quelques fois **tumorale** : en l'absence de signes d'orientation évident, démarche systématique :

🔍 Pour s'orienter correctement un **interrogatoire policier** (métier ; animaux ; mode de vie) et un **examen clinique rigoureux** sont nécessaires

Adénopathie isolée	L'étude minutieuse du territoire de drainage lymphatique est essentielle à la démarche étiologique :	
	Adénopathie évoluant plutôt sur un mode aiguë :	
	On recherche la porte d'entrée ; les signes généraux (fièvre) ; le caractère inflammatoire de l'adénopathie	
	Infectieuse	Streptocoque / Staphylocoque Surtout si plaie cutanée : panaris + axillaire ; acné grattée + cervical...
		Maladie des griffes du chat Grosse adénopathie parfois fistulisée dans le territoire d'une griffure de chat
		Tularémie Si contact avec du gibier
		IST Y penser si inguinal : syphilis ; chancre mou de Ducrey ; maladie de Nicolas-Favre...
		Tuberculose Adénopathie froide non inflammatoire parfois fistulisée = écouvillon
		Toxoplasmose La toxoplasmose peut donner une adénopathie isolée (adénopathie occipitale)
	BILAN = NFS, CRP ; sérologies ; radiographie de thorax ; prélèvements orientés ; voire CYTOPONCTION	
	B Inflammatoire	
	Plutôt des polyadénopathies mais on peut trouver : maladie de Castelman (HHV8) ; granulomatose septique chronique	
Tumorale	Adénopathies évoluant davantage sur un mode chronique (sauf rares lymphomes) :	
	Cancer	La recherche d'un cancer du territoire de drainage sera pratiquée à chaque fois que l'étiologie infectieuse n'aura pas pu être affirmée :
		GG cervical Cancer cuir chevelu ; sphère Orl ; thyroïde
		GG sus-claviculaire Droit = cancer du médiastin ; poumon ; Gauche = Troisier = idem + métastase testicule ; digestif
		GG axillaire Cancer du sein
		GG inguinal Cancer de l'anus ; pénis ; scrotum ; vulve (OGE)
	Dans tous les cas Mélanome +++	

		Lymphome	Dogme : tout ganglion > 1 mois doit être considéré comme un lymphome
		BILAN = CYTOPONCTION + BIOPSIE À L'AIGUILLE + imagerie adaptée selon le contexte ; NFS, frottis, LDH	
Polyadénopathie	Devant une polyadénopathie un hémogramme nous permettra de nous orienter :		
	Infectieuse	EBV, CMV, VIH, Toxoplasmose	Souvent : syndrome mononucléosique mais parfois hémogramme normal
		Syphilis secondaire	Hémogramme normal
		Brucellose/ Leishmaniose viscérale	Hémogramme souvent normal
	Inflammatoire	Maladie auto-immune (MAI)	Lupus ; polyarthrite rhumatoïde
		Maladie inflammatoire	Sarcoïdose +++ ; maladie de Still
		Médicament	DRESS...
	Tumorale	Hémopathie	Leucémie aiguë (blastes) ; LLC (lymphocytose) ; Waldenstrom ; lymphome
		BILAN = NFS ; sérologies ; bilan auto-immun selon contexte puis BIOPSIE devant tout tableau inexpliqué et/ou > 1 mois	
	A FOCUS : CYTOPONCTION vs BIOPSIE À L'AIGUILLE		
Il ne faut pas confondre ces deux examens :			
Cytoponction ganglionnaire	On pique dans le ganglion et on récupère du jus (= cellules détachées) de ganglion Examen cytologique ; bactériologique faisable par tout médecin Examen facile à réaliser en consultation ; résultat rapide But : avoir une orientation rapide ou identification d'un germe		
Biopsie à l'aiguille	On pique dans le ganglion et on enlève un fragment de celui-ci Éviter le site inguinal si possible > Lymphœdème +++ Examen histologique ; immunohistochimique ; biologie moléculaire ; caryotype ; congélation... faisable par une équipe spécialisée Examen qui nécessite une organisation préalable ; sous AL ou AG ; avec ou sans contrôle échographique ; résultat différé But : Avoir un diagnostic formel histologique d'une tumeur 🔔 Le ganglion ne doit pas être fixé dans le formol mais apporté à l'état frais pour pouvoir faire les analyses complémentaires !		

- Si on s'oriente vers un **ganglion purulent ou tumoral** : **cytoponction** à visée bactériologique ; cytoponction à visée d'orientation rapide pour un lymphome
- Si on s'oriente vers un **ganglion tumoral** : + **biopsie** dans tous les cas à visée diagnostique
- 🔔 Il ne sera jamais faux de cocher cytoponction dans un lymphome si la question est à choix ouvert ; mais s'il faut choisir **un seul examen** il faudra cocher la biopsie
- Dans un lymphome : une cytoponction n'a de valeur que si elle montre des cellules anormales

A PARTICULARITÉ CHEZ L'ENFANT

La découverte d'une adénopathie chez l'enfant est très fréquente : souvent en contexte infectieux ; adénopathies souples cervicales < 1 cm ; non adhérentes

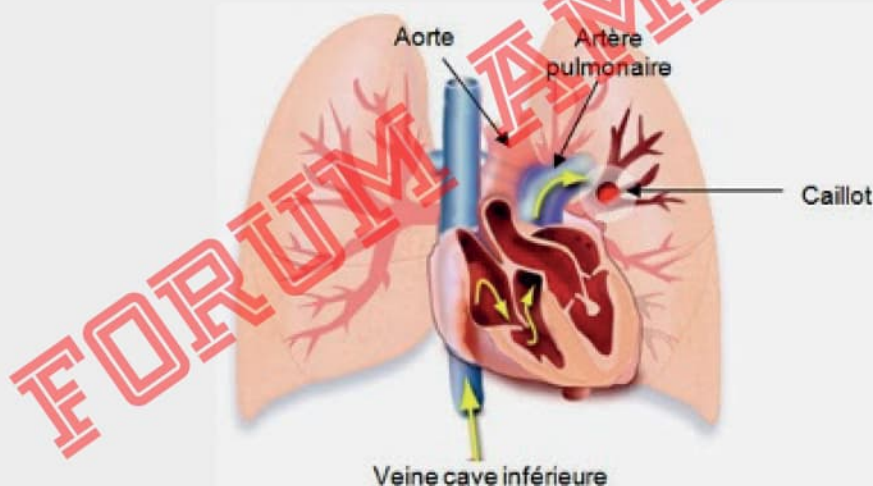
Une adénopathie chez l'enfant est très souvent **d'origine infectieuse** ; la biopsie ganglionnaire est rarement à réaliser en première intention

La démarche diagnostique est la même que chez l'adulte mais quelques étiologies propres à l'enfant sont à soulever :

Infectieux	Viral +++ ; pathologies d'inoculation ; surinfections de varicelle ou d'eczéma
Inflammatoire	Syndrome de Kawasaki à évoquer devant tout syndrome fébrile > 5 jours
Tumoral	En l'absence de signes évocateurs, évoquer une tumeur (solide ou lymphome) devant tout ganglion chronique ; > 2 mois

Item 226 – EMBOLIE PULMONAIRE ET THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE

RAPPEL ANATOMIQUE



DÉFINITIONS ^A

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) : entité constituée de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

Thrombose veineuse profonde (TVP) :

- Obstruction veineuse partielle ou totale par un thrombus endoluminal
- Localisation possible dans tout l'arbre veineux, mais le plus souvent aux membres inférieurs
- Proximale (poplitée ou sus-poplitée) ou distale (sous-poplitée)

Embolie pulmonaire (EP) : migration d'un thrombus veineux au niveau des artères pulmonaires

Embolie pulmonaire grave : EP associée à une défaillance hémodynamique (PAS < 90mmHg ou chute de la PAS \geq 40 mmHg pendant plus de 15 minutes) en l'absence d'autre cause

FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV ^A

	FDR transitoires	FDR persistants
FDR majeurs	<p>Dans les 3 derniers mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgie avec AG > 30 min ▪ Fracture d'un membre inférieur ▪ Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu ▪ Contraception œstroprogestative, grossesse, postpartum, traitement hormonal de la ménopause 	<p>Cancer actif</p> <p>Thrombophilie majeure :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficit en antithrombine ▪ Syndrome des antiphospholipides
FDR mineurs	<p>Dans les 2 derniers mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours 	<p>Maladie inflammatoire chronique (intestinale ou articulaire)</p>

Reproduction interdite - Propriété de la PLATEFORME EDN+®

	<ul style="list-style-type: none"> Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu Voyage > 6h 	Thrombophilie non majeure : <ul style="list-style-type: none"> Déficit en protéine C, protéine S Mutation du facteur V Leiden Mutation de la prothrombine
--	---	--

Autres FDR reconnus : **âge > 65 ans, obésité, syndrome néphrotique**

⚠ Ne sont pas des FDR de MTEV : tabac, dyslipidémie

PHYSIOPATHOLOGIE ^B

Triade de Virchow :

1. Stase veineuse
2. Lésion de la paroi veineuse
3. Hypercoagulabilité

Point de départ distal dans des zones de ralentissement du flux (veines soléaires, valvules, abouchement de collatérales)

Conséquences hémodynamiques : augmentation de la PAP = ↗ de la postcharge, du travail et de la consommation du VD. Ischémie du VD (par écrasement des vaisseaux coronaires) = ↘ Contractilité du VD = Compression du VG par le VD avec ↘ de la pré- charge du VG

Conséquence : ↘ Débit cardiaque, hypoT et état de choc - Mort subite possible

DIAGNOSTIC ^A

SIGNES CLINIQUES

TVP	EP
<p>Douleur spontanée d'un membre inférieur</p> <p>Œdème unilatéral d'un membre inférieur</p> <p>Dilatation veineuse superficielle d'un membre inférieur (en l'absence de varices)</p> <ul style="list-style-type: none"> Différence de circonférence > 3 cm avec le MI controlatéral Signes inflammatoires 	<p>Douleur basi- ou latéro-thoracique</p> <p>Dyspnée : brutale, inexpliqué. Peut-être progressive sur plusieurs semaines.</p> <p>Expectorations hémoptoïques (plutôt noirâtres)</p> <p>Tachycardie</p> <p>Dans l'EP grave :</p> <ul style="list-style-type: none"> Syncope (baisse du flux systémique) État de choc avec signes droits Tachypnée <p>NB : la clinique est NON spécifique, par conséquent elle peut être asymptomatique comme évoluer vers le choc.</p>

SCORES DE PROBABILITÉ CLINIQUE

SCORE DE WELLS POUR LA TVP	SCORE DE WELLS POUR L'EP
<ul style="list-style-type: none"> Cancer actif (+1) Paralysie, parésie ou plâtrée d'un membre inférieur (+1) Alitement > 3 jours ou chirurgie majeure < 4 semaines (+1) Douleur sur un trajet veineux (+1) 	<ul style="list-style-type: none"> ATCD personnel de MTEV Chirurgie ou immobilisation < 4 semaines Cancer actif Hémoptysie FC > 100/min Signes de TVP

Reproduction interdite - Propriété de la PLATEFORME EDN+®

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Œdème de tout le membre inférieur (+1) ▪ Circonférence du mollet atteint > 3cm par rapport au mollet controlatéral (+1) ▪ Œdème prenant le godet (+1) ▪ Circulation veineuse collatérale superficielle (+1) ▪ Diagnostic alternatif au moins aussi probable (-2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic alternatif moins probable
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Score < 2 : probabilité faible ▪ Score ≥ 2 : probable 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Probabilité faible (0-1) ▪ Probabilité intermédiaire (2-6) ou forte (≥ 7)

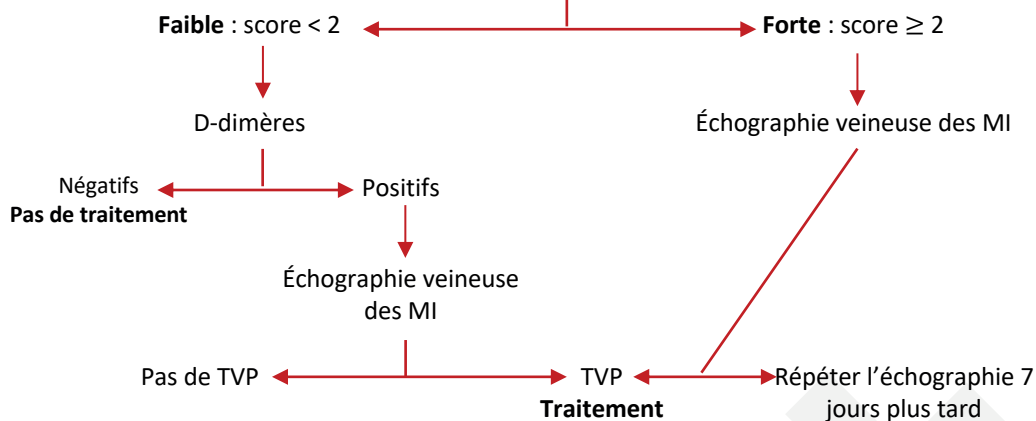
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Biologie	<p>D-dimères :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits de dégradation de la fibrine ▪ Non spécifiques mais très forte valeur prédictive négative (VPN) <p>Gaz du sang :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non systématiques ▪ Effet shunt (hypoxémie-hypocapnie), parfois normaux <p>Troponine et BNP : utilisés pour le pronostic</p>
ECG	<p>Tachycardie sinusale</p> <p>Signes droits (signes de gravité) : aspect S1Q3, bloc de branche droit, axe droit, onde T négative de V1 à V3</p>
Imagerie	<p>Radiographie de thorax :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peut être normale ▪ Signes possibles : atélectasie en bande, épanchement pleural, ascension d'une coupole, infarctus pulmonaire, hyperclarté d'un champ pulmonaire <p>Échodoppler veineux des membres inférieurs : Excellent sensibilité et spécificité (> 95%)</p> <p>Critères de TVP :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Visualisation directe d'un thrombus : Très fréquent et spécifique ▪ Veine incompressible ▪ Baisse ou abolition du signal doppler ▪ Absence ou remplissage partiel au doppler couleur <p>Veine normal (élément de comparaison penser DD) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absence de matériel endoluminal ▪ Possibilité de la comprimer avec la sonde ▪ Perception d'un signal doppler rythmé par la respiration et par la chasse veineuse manuelle <p>Angioscanner thoracique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Défect endoluminal artériel pulmonaire = thrombus ▪ Cœur pulmonaire aigu (dilatation du VD) <p>Scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion : mismatch (ventilation normale, défaut de perfusion)</p> <p>Échographie transthoracique (ETT) : utile dans l'algorithme diagnostique de l'EP grave</p>

ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES

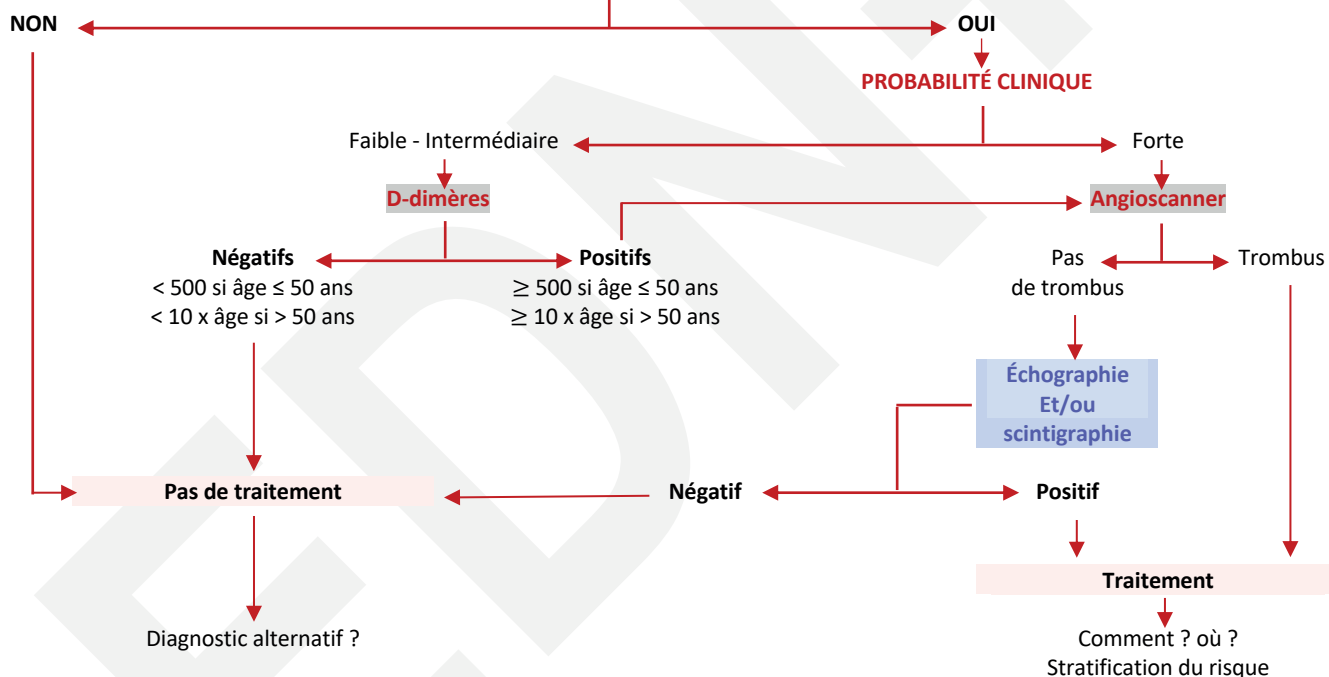
TVP

PROBABILITÉ CLINIQUE



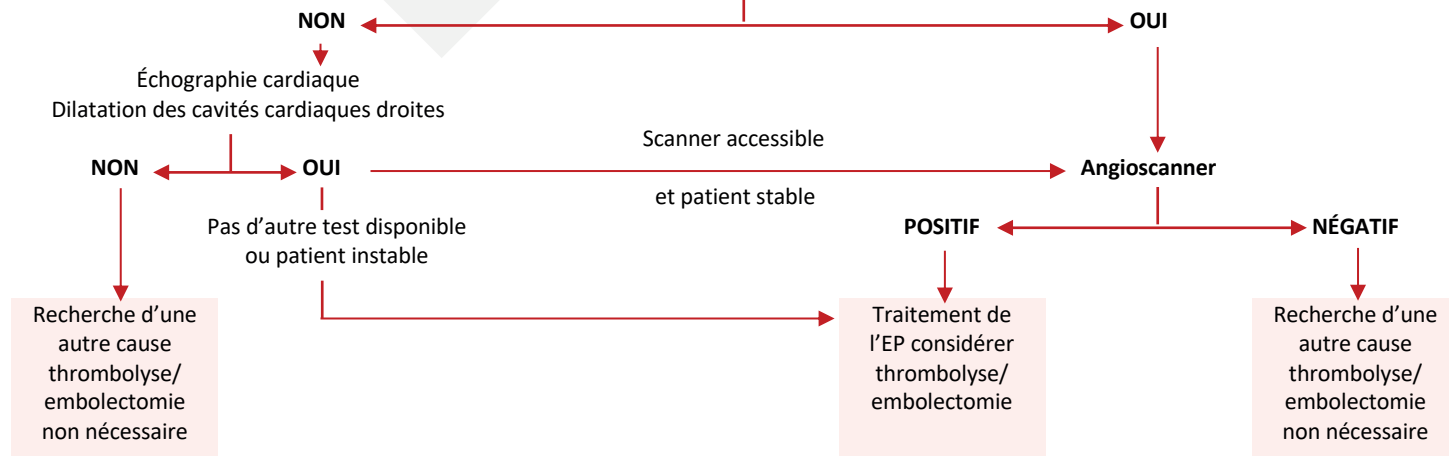
EP à risque intermédiaire ou faible

SUSPICION CLINIQUE



EP à haut risque

ANGIOSCANNER IMMÉDIATEMENT RÉALISABLE



PRONOSTIC ^A		
4 STADES DE SÉVÉRITÉ	SCORE sPESI	
Risque élevé : EP dite grave ou à haut risque Risque intermédiaire : sPESI ≥ 1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intermédiaire haut : dysfonction VD et élévation des biomarqueurs (troponine et BNP) ▪ Intermédiaire bas : dysfonction VD ou élévation des biomarqueurs ou aucun des deux Risque faible : sPESI = 0	Age > 80 ans	1 point
	SpO ₂ < 90%	1 point
	PAS < 100 mmHg	1 point
	FC > 110/min	1 point
	Cancer actif	1 point
	Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique	1 point
EP ^A		
EP grave	⚠ URGENCE THÉRAPEUTIQUE Hospitalisation en réanimation En 1 ^{ère} intention : thrombolyse et anticoagulation curative par HNF IVSE En 2 ^e intention : embolectomie en cas d'échec ou de CI à la thrombolyse Mesures de réanimation : oxygénothérapie voire ventilation mécanique, correction du choc Repos strict au lit	
EP de risque intermédiaire haut	⚠ Urgence thérapeutique Hospitalisation en unité de soins intensifs Anticoagulation curative : <ul style="list-style-type: none"> ▪ HBPM sous-cutanée ou HNF IVSE pendant 48-72h ▪ Puis relais AVK ou AOD En 2 ^e intention : thrombolyse si aggravation vers un état de choc Mesures symptomatiques : oxygénothérapie Repos au lit	
EP de risque intermédiaire bas	Hospitalisation en service de médecine conventionnel Anticoagulation curative : AOD ou AVK Lever précoce	
EP de risque faible	Hospitalisation courte < 24h Anticoagulation curative : AOD ou AVK Lever précoce	
Cas particulier : Grossesse ^A	Sensibilité des D- dimères inchangée et doivent être réalisés en cas de probabilité clinique non forte. -> Si positifs ou si probabilité clinique forte : écho-Doppler veineux -> Si négatif : Scintigraphie pulmonaire planaire de perfusion en 1 ^e intention (si disponible) ou angioscanner thoracique Attention : les traitements par HBPM, AVK ne sont pas recommandés aux T1 et T3. <i>Penser à doser les hormones thyroïdiennes à la naissance si imagerie réalisée (risque de surcharge thyroïdienne fœtale)</i>	

TVP A	
Traitement ambulatoire sauf : <ul style="list-style-type: none"> TVP sous anticoagulant Insuffisance rénale sévère Comorbidité : cancer, maladie cardiorespiratoire sévère, > 75 ans TVP sévère (phlébite bleue) ou TVP bilatérale Hémorragie active ou risque hémorragique majeur Contexte médicosocial défavorable Anticoagulation curative Bas de contention	
DURÉE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT B	
Traitement court (3 à 6 mois)	1 ^{ère} EP ou TVP proximale : <ul style="list-style-type: none"> Provoquée par un facteur majeur transitoire Non provoquée chez une femme < 50 ans
Traitement non limité	EP ou TVP proximale non provoquée récidivante EP ou TVP proximale avec facteur persistant majeur 1 ^{ère} EP à haut risque non provoquée
Durée incertaine (au moins 6 mois)	1 ^{ère} EP à risque faible ou intermédiaire faible ou TVP proximale non provoquée avec ou sans facteur mineur
Traitement Prophylactique A	En post opératoire selon le risque : <ul style="list-style-type: none"> Risque faible : âge < 40 ans sans FDR, chirurgie mineure -> Pas de prévention Risque modéré : âge > 40 ans sans FDR, chirurgie générale -> HNF, HBPM, fondaparinux à dose préventive Risque élevé : âge > 40 ans + antécédents de maladie TEV, anomalie de la coagulation, chirurgie hanche / genou / carcinologique -> HNF, HBPM, fondaparinux à dose préventive <p>Rappel : pour les patients ayant un antécédent de mTEV, la pilule contraceptive œstroprogestative ainsi que les THS sont contre indiqués</p>
COMPLICATIONS À LONG TERME B	
HYPERTENSION PULMONAIRE POST-EMBOLIQUE	SYNDROME POST-THROMBOTIQUE
Complique l'EP	Complique la TVP

BILAN ÉTIOLOGIQUE ^B

RECHERCHE D'UN CANCER	BILAN DE THROMBOPHILIE
<p>Indication : MTEV non provoquée</p> <p>Interrogatoire</p> <p>Examen clinique complet</p> <p>NFS, plaquettes, VS, radiographie thoracique</p> <p>Mise à jour des dépistages (mammographie, frottis cervico-utérin, PSA, coloscopie)</p>	<p>Indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTEV non provoquée avant 50 ans et antécédent familial de MTEV ▪ MTEV récidivante dont un épisode avant 50 ans <p>Dosage protéine C, protéine S</p> <p>Dosage antithrombine</p> <p>Mutation du facteur V Leiden</p> <p>Mutation de la prothrombine G20210A</p> <p>Dosage des anticorps du SAPL</p>



Coups de pouce du rédacteur :

- L'embolie peut revêtir toute forme de clinique : asymptomatique jusqu'au choc. A toujours garder en hypothèse
- C'est un item qui fonctionne par score : même si ce n'est pas demandé vous devez en connaître les composantes afin de mieux vous orienter lors de l'ECN
- **Piège** : en cas de risque élevé = angioscanner mais si le patient est instable penser gain de temps et résultat => écho trans-thoracique (rapide + pas besoin de PDC)

SIGNES RADIOLOGIQUES DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

La radio peut-être normale +++, ou présenter des anomalies

« **ABCDE** »


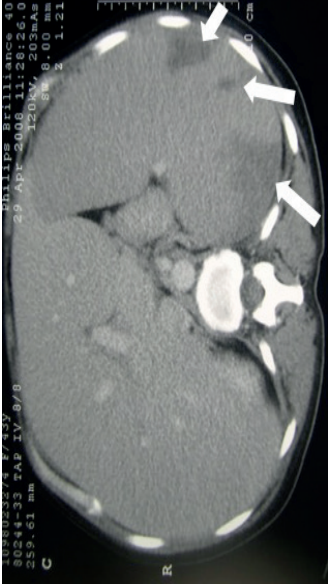
- **A**scension coupole diaphragmatique
- **B**ande d'atélectasie
- **C**larté
- **D**ilatation des artères pulmonaires (= signe de gravité avec la dilatation du ventricule Droit)
- **E**panchement pleural

Item 275 – SPLÉNOMÉGALIE

A GÉNÉRALITÉS											
Définition	<p>Splénomégalie = rate augmentée de taille ⇔ rate palpable à l'examen clinique</p> <p>🔔 Il faut considérer qu'une rate palpable est pathologique et nécessite des explorations</p> <p>Rappel :</p> <p>Organe de 150-250 g physiologiquement. Qui se trouve en hypochondre G au niveau de la 10^{ème} côte. D'un point de vue vasculaire : dérivation entre la grande circulation et la circulation portale. Lors du développement fœtal c'est un organe hématopoïétique entre 3^e et 5^e mois IU</p>										
Physiopathologie	<p>La rate a trois grands rôles :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Rôle dans l'immunité : organe lymphoïde secondaire et contrôle des infections à germes encapsulés par les macrophages → Rôle de régulation du flux sanguin (filtre vasculaire) : « cimetière des globules rouges » = destruction une fois les GR trop vieux ou anormaux → Rôle de stockage : des GR ; des lymphocytes ; des plaquettes <p>🏆 Via cette fonction de stockage, mauvais rendement des transfusions de plaquettes chez les splénomégalies car tout va dans la rate !</p>										
A DIAGNOSTIC											
Découverte	<p>Une splénomégalie est le plus souvent indolore, elle est mise en évidence :</p> <table> <tr> <td>Fortuitemment</td><td>Rate palpable à l'examen clinique de routine</td></tr> <tr> <td>Contexte évocateur</td><td>Splénomégalie recherchée dans un contexte de syndrome tumoral ; d'hépatopathie connue ; d'infection</td></tr> <tr> <td>Symptômes</td><td>Pesanteur de l'hypochondre gauche augmentée à l'inspiration ou douleur irradiant en bretelle vers l'épaule</td></tr> <tr> <td>Anomalies biologiques</td><td>Sur la NFS : thrombopénie ; leucopénie ; anémie ; présence de cellules anormales (corps de Joly ; blastes)</td></tr> <tr> <td>Complication inaugurale</td><td>→ Rupture de rate : tableau de choc hémorragique</td></tr> </table>	Fortuitemment	Rate palpable à l'examen clinique de routine	Contexte évocateur	Splénomégalie recherchée dans un contexte de syndrome tumoral ; d'hépatopathie connue ; d'infection	Symptômes	Pesanteur de l'hypochondre gauche augmentée à l'inspiration ou douleur irradiant en bretelle vers l'épaule	Anomalies biologiques	Sur la NFS : thrombopénie ; leucopénie ; anémie ; présence de cellules anormales (corps de Joly ; blastes)	Complication inaugurale	→ Rupture de rate : tableau de choc hémorragique
Fortuitemment	Rate palpable à l'examen clinique de routine										
Contexte évocateur	Splénomégalie recherchée dans un contexte de syndrome tumoral ; d'hépatopathie connue ; d'infection										
Symptômes	Pesanteur de l'hypochondre gauche augmentée à l'inspiration ou douleur irradiant en bretelle vers l'épaule										
Anomalies biologiques	Sur la NFS : thrombopénie ; leucopénie ; anémie ; présence de cellules anormales (corps de Joly ; blastes)										
Complication inaugurale	→ Rupture de rate : tableau de choc hémorragique										

		→ Infarctus splénique : douleur fébrile de l'hypochondre gauche (y penser si FA ; endocardite ; lymphome...) 🏆 C'est parce que la rate peut se rompre qu'on interdit le sport si splénomégalie aigue
Clinique	Examen	Patient en décubitus dorsal , tête horizontale, jambes semi-fléchies (paroi abdominale détendue) Palpation douce synchrones avec la respiration de la fosse iliaque vers le rebord costal (bas en haut)
	Masse	On palpe son bord inférieur qui s'abaisse à l'inspiration , elle est mate à la percussion sans contact lombaire Peut dépasser l'ombilic si très volumineuse : on peut donc passer à côté si la rate prend tout le flanc gauche
	Mesure	La rate se mesure avec un mètre ruban par rapport au rebord costal : 12-14 cm de long On côtoie la splénomégalie : minime = débord de 1-2 cm ; modéré ; massif = > 10 cm de débord
	Hypertrophie hépatique	Lobe gauche hypertrophié
Diagnostics différentiels	Gros rein gauche	Contact lombaire immobile à l'inspiration
	Tumeur digestive	Queue du pancréas ; cancer de l'estomac ; colon gauche : tumeurs fixées immobiles
	Tumeur surrénale	A gauche
A DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE		
Reprenons les différents rôles de la rate pour dérouler les étiologies potentielles :		
Immunitaire	Infections	Bactériennes : Endocardite infectieuse ; tuberculose
		Virales : VIH ; EBV ; CMV ...
		Parasitaires : Paludisme
	Hémopathies lymphoïdes	La rate = organe lymphoïde secondaire donc splénomégalie = ganglion Il faut chercher : un lymphome ; une LLC ; maladie de Waldenström 🔔 Le myélome ne donne jamais de ganglions ni de splénomégalie !
Régulation	Maladies systémiques	Inflammation chronique : lupus, sarcoïdose, maladies de surcharge (amylose ++)
	Hypertension portale	Toute cause d'hypertension portale peut donner une splénomégalie par reflux sanguin On retrouve : cirrhose ; Budd-Chiari, compression veineuse... Il faut rechercher : terrain, hépatomégalie, ascite, circulation veineuse collatérale...

	Hémolyse chronique	En cas d'hémolyse, les GR lysés sont détruits par les macrophages de la rate : On retrouve : hémolyses héréditaires corpusculaires ; enzymatiques ; acquises Il faut rechercher : syndrome anémique ; douleurs lombaires ; urines porto ; ictère	
Stockage	Hémopathies myéloïdes	La rate = stockage des cellules donc splénomégalie = surplus de cellules (Vaquez ; thrombocytémie, LMC)	
Examens complémentaires <div>A</div>	Biologie	<div>NFS</div> <div>Frottis</div> <div>Réticulocytes</div> <div>→ S'orienter devant une anémie</div> <div>→ Raisonner devant une cytopénie ; polyglobulie ; thrombocytose...</div> <div>→ Recherche de paludisme si contexte</div> <div>🔔 Un hypersplénisme = pancytopenie légère indépendamment de l'étiologie : Anémie normocytaire, thrombopénie > 50 G/L (séquestration) et leuco-neutropénie.</div>	
		CRP	Rechercher une étiologie infectieuse ou inflammatoire
		Bilan hépatique	ASAT/ALAT/SGT : PAL en cas d'hépatopathie ou d'infection virale
		Bilan coagulation	TP, TCA, fibrinogène en cas d'insuffisance hépatocellulaire
		Bilan hémolyse	Haptoglobine, LDH, bilirubine...
		EPP	Orienté vers une inflammation ; une lymphoprolifération ; une cirrhose
	<div>B</div> Imagerie	L'imagerie peut aider au diagnostic et à la mesure de la splénomégalie en cas de doute clinique ou obésité Elle oriente aussi sur le diagnostic étiologique :	
		Écho abdominale	Examen simple pour mesurer la rate ; identifier des ganglions ; évaluer le flux portal
		SCAN TAP	Bilan dans le cadre d'adénopathies profondes multiples par exemple
	<div>B</div> MESURES PRÉVENTIVES EN CAS D'ASPLÉNIE		
Le traitement de la splénomégalie si elle est trop symptomatique ; gênante ; ou sans cause retrouvée repose sur la splénectomie Néanmoins, étant donné le rôle primordial de la rate dans l'immunité , ce geste doit être précédé de mesures prophylactiques : 🔔 Si on ne trouve pas de cause à la splénectomie et que l'imagerie est anormale : on ne biopsie jamais une rate mais on la retire (risque hémorragique ++)			

Vaccins	<p>Le risque pour un asplénique est d'attraper le pneumocoque +++ et d'autres germes encapsulés :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Vaccin anti-pneumocoque : conjugué 13-valent puis non conjugué 23-valent 2 mois après → Vaccin anti-méningocoque : on cible tous les sérotypes = ACYW135 + B → Vaccin anti-haemophilus B → Vaccin anti-grippe chaque année + mise à jour du calendrier vaccinal classique <p>🕒 On essaye de vacciner au mieux 2 semaines avant la splénectomie</p>		
Antibiotiques	<p>Ils ont pour but de cibler le pneumocoque au long cours</p> <p>Après la splénectomie : pénicilline V per os au long cours (2 ans chez l'adulte ; 5 ans chez l'enfant)</p>		
Éducation	<p>Il faut bien comprendre que l'asplénique est un immunodéprimé</p> <p>Donc : toute fièvre chez un asplénique doit faire consulter aux urgences et introduire une C3G sans attendre les résultats biologiques</p> <p>🔔 Le terme asplénique = patient sans rate ou patient sans rate fonctionnelle</p> <p>Ainsi : un drépanocytaire aura une asplénie fonctionnelle et est à considérer comme un asplénique</p>		
<p><i>Corps de Jolly au frottis sanguin</i></p> <p>⇨ GR avec résidu de son noyau</p> <p>⇨ Signe une rate absente ou non fonctionnelle</p>	<p><i>Splénomégalie au scanner</i></p> 		<p><i>Infarctus splénique</i></p> <p>= hypodensités qui respectent la capsule</p> 



Coups de pouce du rédacteur :

Un point sur le syndrome d'activation macrophagique :

Survient dans un contexte Déficit immunitaire, infection sévère (virale ++), hémopathie maligne

Clinique :

- Fièvre
- **Organomégalie** : splénomégalie, hépatomégalie, adénomégalie

Bio :

- Cytolyse hépatique
- Ferritine \nearrow
- \nearrow LDH
- **Triglycérides** \nearrow
- Pancytopenie

Myélogramme : macrophage phagocytant des éléments cellulaires du sang

ÉTIOLOGIES DES SPLÉNOMÉGALIES

« **CHIPSTER** »

- **C**ollagénose
- **H**émopathie
- **I**nfectieux
- **P**ortal : hypertension portale
- **S**urcharge : maladie de surcharge
- **T**umeur de rate
- **E**ndocardite
- **R**égénératif

Item 296 – AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE

A GÉNÉRALITÉS	
Définition	<p>Absence de granuleux ⇔ nombre de polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/L ⇔ neutropénie profonde suite à l'administration d'un médicament</p> <p>Risque Majeur = Infectieux</p> <p>🔔 Ne pas confondre les termes neutropénie et neutropénie fébrile (patient neutropénique + syndrome infectieux)</p> <p>Ne pas confondre neutropénie (< 1,5 G/L) et agranulocytose = neutropénie profonde (< 0,5 G/L)</p>
Épidémiologie	<p>Accident hémalogique iatrogénique fréquent (2,4% des accidents iatrogènes) de mauvais pronostic (5% de décès)</p> <p>Mécanisme le + fréquent = TOXIQUE / \ (Chimiothérapie)</p>
Physiopathologie B	<p>Neutropénie d'origine centrale par toxicité médullaire directe du médicament sur la lignée myéloïde</p> <p>Donc : pancytopénie car la toxicité n'est pas élective</p> <p>Neutropénie attendue (chimiothérapie) vs neutropénie aléatoire (anti-psychotiques...)</p> <p>🔔 Ce type de neutropénie dépend de la dose</p>
	<p>Neutropénie rare d'origine périphérique par destruction immunologique des neutrophiles</p> <p>Donc : neutropénie isolée car anticorps dirigé contre le couple « médoc + antigène neutrophile »</p> <p>Neutropénie brutale quelques jours après introduction d'un médicament</p> <p>Installation Progressive (hypoplasie puis Aplasie)</p> <p>Ø Sensibilisation antérieure</p> <p>🔔 Ce type de neutropénie ne dépend pas de la dose et nécessite un contact sensibilisant</p>
Devenir	<p>Le patient neutropénique s'infecte (à bactéries puis à champignons) et meurt d'un choc septique</p>

A SUSPICION CLINIQUE	
Fortuit	La neutropénie est découverte fortuitement chez un patient asymptomatique
Surveillance	La neutropénie est découverte au cours d'une surveillance pour un médicament connu pour donner des neutropénies 🏆 Pour l'ECN : surveillance de la CLOZAPINE (psychiatrie) ; ATS (endocrinologie)
Syndrome infectieux	Ensemble de signes faisant suspecter une infection, conséquence d'une baisse des neutrophiles :
	Début brutal
	Fièvre Définition : une fois > 38,5°C ou deux fois en une heure > 38°C 🔔 Fièvre cliniquement documentée = 10% ; microbiologiquement = 30% ; non documentée = 60%
	Infection Localisée ou généralisée d'emblée Localisations graves : périnée (hémorroïdes + gangrène de Fournier) ; peau ; poumon
Aspects typiques	Lésion ulcérée des muqueuses = angine ulcéro-nécrotique directement liée à la baisse des PNN 🏆 Devant toute angine ulcérée trainante, faire une NFS à la recherche d'une neutropénie
A EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	
Cette démarche doit être conduite en parallèle :	
NFS + FROTTIS	C'est l' examen à réaliser en première intention devant une suspicion de neutropénie : elle pose le diagnostic positif 🔔 Même dans le cadre d'une neutropénie attendue (chimiothérapie) on fera toujours la NFS pour la confirmer
Myélogramme	Indispensable sauf si agranulocytose attendue (post-chimiothérapie), il a 3 rôles :
	Diagnostic Il confirme une atteinte de la lignée granuleuse
	Pronostique Il permet de voir s'il y a un début de régénération des granulocytes
	Étiologique Il élimine des diagnostics différentiels de neutropénie : leucémie aiguë...
Diagnostic différentiel	Il existe deux types de myélogramme dans l'agranulocytose médicamenteuse (indépendamment du mécanisme) : → Pauvre : absence totale de la lignée granuleuse = pas de régénération en cours → Présence des précurseurs immatures (myéloblastes et promyélocytes) = « blocage de maturation » = évoque le début de régénération
	Ils sont diagnostiqués par le myélogramme : toute maladie qui peut donner une neutropénie (SMD ; métastase médullaire ; MF ; aplasie...)

A CONDUITE À TENIR DEVANT UNE AGRANULOCYTOSE

Diagnostic étiologique	<p>Identifier le médicament : interrogatoire policier et discuter avec le centre de pharmacovigilance</p> <p>Tout médicament nouveau est susceptible d'être en cause et est donc à arrêter</p> <p>Nombreux médicaments en cause : AINS ; CLOZAPINE ; ATS ; ANTIBIOTIQUES ; RITUXIMAB ; SULFAZALAZINE</p> <p>🏆 On retrouve les mêmes classes thérapeutiques que les pourvoyeurs de toxidermies</p> <p>🔔 Bien noter que le RITUXIMAB qui est un anti lymphocyte B peut donner des neutropénies</p>		
Traitement	<p>Arrêt immédiat et définitif du médicament en cause</p> <p>Si absence de rémission spontanée + myélogramme pauvre = BOM à la recherche d'un autre diagnostic (MF ; aplasie)</p>		
Suivi	<p>Remise obligatoire d'un certificat interdisant l'usage du médicament responsable (sauf chimiothérapie)</p> <p>Ascension des PNN > 0,5 G/L obtenue en 8-10 jours après arrêt du traitement</p> <p>NFS régulières : monocytose évocatrice puis PNN sanguin 48 h après</p> <p>🔔 Il n'y a aucune indication à la transfusion de culots granulocytaires</p>		
	B Cas particulier des chimiothérapies (Neutropénie attendue)	Aplasia attendue courte < 7 jours	<p>⇔ Chimiothérapies de cancers solides et lymphomes</p> <p>Risque infectieux = bactérien</p>
		Aplasia attendue longue > 7 jours	<p>⇔ Chimiothérapies des leucémies aiguës</p> <p>Risque infectieux = bactérien + fongique après 7 jours</p>
		🔔 Indication des G-CSF : prophylaxie de la neutropénie et non pendant (possible mais hors AMM)	
		🏆 Prophylaxie des infections : antibiotiques ; antifongiques selon le contexte	

A URGENCE : PRISE EN CHARGE D'UNE AGRANULOCYTOSE FÉBRILE

Traitement de la neutropénie	<p>Arrêt immédiat et définitif du médicament en cause</p> <p>Si absence de rémission spontanée + myélogramme pauvre = BOM à la recherche d'un autre diagnostic (MF ; aplasie)</p>		
Hospitalisation	Garder en tête que toute neutropénie est une urgence et d'autant plus si elle est fébrile :		
	En urgence	Si syndrome infectieux ou terrain fragile	
	A temporiser	Selon le contexte si asymptomatique ; cause connue < 7 j ; bon état général ; compréhension ; entouré...	
	En chambre ventilée	Si contexte de neutropénie attendue > 7 jours pour limiter le risque d'infection fungique	

Reproduction interdite - Propriété de la PLATEFORME EDN+®

Hémocultures	En urgence ; 1 paire juste avant/pendant l'antibiothérapie mais sans perdre de temps A l'ECN : si patient à l'hôpital, on pourra toujours piquer sur chaque bras : hémocultures + antibiotiques simultanés 🏆 Bien penser à faire des hémocultures différentielles sur PAC + périphérique si PAC (contexte de chimiothérapie) 🔔 Astuce : s'il faut choisir en dossier entre hémoculture ou antibiotiques d'emplés : Retenir que ce qui sauve le patient = antibiotiques donc toujours réfléchir par rapport au degré d'urgence clinique		
Traitement d'un syndrome infectieux = antibiothérapie	Quand ?	Toujours pendant/après les prélèvements si syndrome infectieux Probabiliste sans attendre les résultats des prélèvements	
	Quoi ?	Objectif : Viser les BGN → E.Coli, Klebsiella, Pseudomonas β-LACTAMINE large spectre : couvre BGN + pseudomonas aeruginosa ⇔ TAZOCILLINE ou CEFEPIME + VANCOMYCINE : à rajouter si point d'appel cutané pour couvrir le SARM + AMINOSIDE : à rajouter si défaillance hémodynamique + ANTIFONGIQUE : à rajouter si persistance des signes sous antibiotiques après 7 jours d'évolution 🏆 Dans un contexte de défaillance viscérale : on ne fait pas de pari et on met tous les antibiotiques d'emplés Dans un contexte de BMR : on adapte l'antibiothérapie (CARBAPENEME)	
	Comment ?	Voie IV systématique	
Autres prélèvements	RADIO THORAX ; ECBU ; PL ; prélèvement de gorge à moduler selon le contexte 🔔 Neutropénie et prélèvement : ECBU sans leucocyturie ; pneumopathie sans infiltrat... Après réception des résultats microbiologiques, on adapte les antibiotiques à l'antibiogramme pour la même durée qu'un patient normal Si absence de documentation : on arrêtera les antibiotiques seulement lorsqu'on aura une neutropénie > 0,5 G/L + apyrexie stable 🔔 La persistance d'une fièvre isolée sans gravité ni signes cliniques = scanner (foyer profond ?) mais on n'escalade jamais l'antibiothérapie PCZ. CI A VIE du médicament soupçonné → Éducation + Remettre une liste des médicaments à proscrire à vie /!\ Déclaration au centre de Pharmacovigilance Restauration du chiffre de PNN dans un délai de 8 – 10 jours pour les agranulocytoses aiguë médicamenteuse		

PEC d'une agranulocytose : HAPTOS ATB Prélèvements locaux **Thorax radio O** : hospitalisation **Stricte aseptie**

Item 315 – LEUCÉMIE AIGUËS DE L'ADULTE

A GÉNÉRALITÉS	
Définition	Hémopathie caractérisée par un blocage de maturation médullaire de la cellule hématopoïétique à son stade immature = blaste
Physiopathologie	Survenue inopinée d'une translocation chromosomique ou d'une mutation responsable d'un arrêt de la maturation de la cellule médullaire
Conséquences	Expansion clonale du blaste dans la moelle, envahissement médullaire et dissémination sanguine avec hyperleucocytose faite de blastes Les cellules tumorales sont souvent retrouvées dans le sang mais PAS toujours
Devenir	Le diagnostic de leucémie est une urgence : le pronostic vital est engagé Le pronostic à long terme de la leucémie aiguë dépend des caractéristiques des blastes et du patient Il existe deux grands types de leucémie aiguë en fonction du type cellulaire touché :
Types de leucémies	<p>Leucémie aiguë myéloïde (LAM)</p> <p>La cellule malade est issue de la lignée myéloïde 3.500 cas par an, pathologie du sujet âgé (âge médian = 70 ans) On distingue plusieurs sous-types de LAM (0 → 7) chacun ayant des caractéristiques biologiques propres</p>
	<p>Leucémie aiguë lymphoïde (LAL)</p> <p>La cellule malade est issue de la lignée lymphoïde → Lymphocyte B = LAL B = 65% des cas → Lymphocyte T = LAL T = 35% des cas 1.000 cas par an, 2 pics d'incidence : enfant (premier cancer pédiatrique) ; adulte (âge médian = 18 ans)</p>

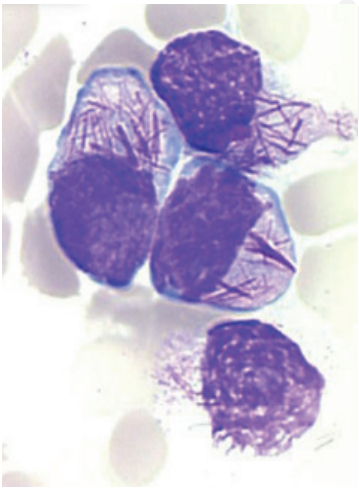
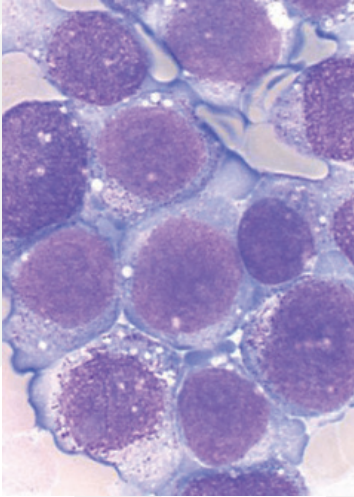
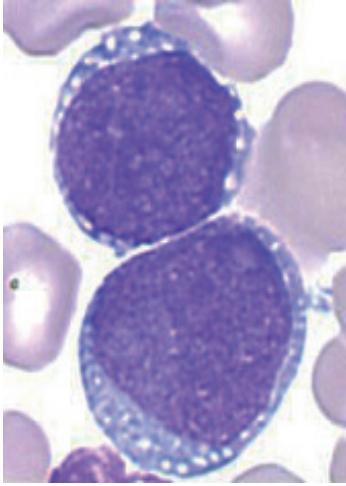
Facteurs de risques B	Ils sont inconnus dans la majorité des cas, néanmoins on retient :	
	LAM	Chimiothérapie Anti-topoisomérase (délai < 2 ans) ; alkylants (délai de 5 ans)
		Irradiation Antécédent de cancer irradié ou exposition professionnelle
		Toxiques Benzène (LAM) ; pesticides ; solvants (LAL)
		Génétique Trisomie 21 ; maladie de Fanconi ; mutations constitutionnelles (GATA2, DDX41...)
		Hémopathie Évolution d'un SMP ou d'un SMD
	LAL	Virus EBV, HTLV1, VIH...

A SUSPICION DIAGNOSTIQUE

Clinique	L'envahissement médullaire par les blastes et leur dissémination sanguine sont responsables des symptômes On recherchera donc toujours des signes : d' insuffisance médullaire ; syndrome tumoral (envahissement des organes) Selon le type de blaste (myéloïde ou lymphoïde) les organes envahis seront différents (tropisme selon le tropisme des cellules normales)	
	Insuffisance médullaire	<div> <div>LAM</div> <div> → Syndrome anémique (anémie) : pâleur ; asthénie ; dyspnée ; souffle fonctionnel → Syndrome hémorragique (thrombopénie) : gingivorragies ; purpura ; hémorragies externes → Syndrome infectieux (neutropénie) : fièvre ; angine ulcéro-nécrotique ; pneumopathie... 🔔 Installation rapide de l'anémie = mauvaise tolérance </div> </div> <div> <div>LAL</div> </div>
	Syndrome tumoral	<div> <div>LAM</div> <div> Hépatosplénomégalie Hypertrophie gingivale Leucémides cutanés = Hématodermie = nodules violacés dermiques (LAM 5 +++) Chlorome = Tumeur blastique extra-médullaire (+++) cutanée, orbitaire ... </div> </div> <div> <div>LAL</div> <div> Hépatosplénomégalie Adénopathies Infiltration testiculaire Infiltration méningée Douleurs osseuses : Localisations osseuses métaphysaires prédominant aux diaphyses proximales avec bandes claires métaphysaires sur RX* </div> </div>

Reproduction interdite - Propriété de la PLATEFORME EDN+®

	Syndromes particuliers	<p>Syndrome de leucostase : les blastes se « collent » aux vaisseaux = désaturation, troubles neurologiques</p> <p>Syndrome cave supérieur : œdème en pèlerine due à une compression cave par une masse (LAL T)</p> <p>Syndrome de lyse tumorale : relargage sanguin du contenu des blastes apoptotiques</p>
		<p>🔔 Ne pas confondre le syndrome de leucostase (leucémie hyperleucocytaire) et le syndrome d'hyperviscosité (myélome, SMP)</p> <p>🔔 L'infiltration méningée par des blastes peut donner le signe de la houppe du menton (anesthésie dans le territoire du V3)</p> <p>NB : un syndrome tumoral important orientera vers une LA Lymphoïde</p>

<p>Blastes médullaires : Corps d'Auer en fagot = LAM 3 promyélocytaire</p> 	<p>Blastes médullaires myéloïdes au cytoplasme abondant = LAM monoblastique</p> 	<p>Blastes médullaires lymphoïdes (Gros noyau, Petit cytoplasme)</p> 
--	--	--

A EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Diagnostics	La suspicion clinique d'une leucémie aiguë doit faire réaliser au plus vite une NFS pour objectiver une ou plusieurs cytopénie(s)	
	NFS + frottis	<p>Elle est toujours anormale avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Anémie arégénérative → Thrombopénie → Neutropénie + Des blastes circulants <p>🔔 Piège : on peut être neutropénique et hyperleucocytaire (car l'automate compte les blastes)</p> <p>Les blastes peuvent être nombreux (hyperleucocytose) ou quasi-absents (leucopénique)</p> <p>En présence de cytopénies centrales, l'absence de blastes sanguin n'élimine pas le diagnostic</p>
Bilan des complications	Myélogramme	<p>C'est l'examen clef du diagnostic : leucémie aiguë = > 20% de blastes au myélogramme</p> <p>🏆 Dogme : toute cytopénie centrale nécessite un myélogramme</p>
	Bilan hémostase	<p>Objectif : on traque la CIVD</p> <p>Bilan : TP, TCA, plaquettes, fibrinogène, PDF</p> <p>🏆 En hématologie : la CIVD doit nous hanter</p> <p>Le sous-type de LAM pourvoyeur de CIVD = LAM3 promyélocytaire (corps d'Auer en cytologie)</p>
	Bilan métabolique	<p>Objectif : on traque le syndrome de lyse tumorale</p> <p>Bilan : acide urique, ionogramme, phosphorémie, calcémie, urée, créatinine, LDH</p> <p>Lyse = hyperuricémie ; hyperkaliémie ; hyperphosphorémie ; hypocalcémie ; IRA</p> <p>🔔 Hypocalcémie = le calcium relargué est chélaté par le phosphore</p> <p>Ne jamais alcaliniser un syndrome de lyse car précipitation tubulaire phosphocalcique</p> <p>Piège : à l'ECN on alcalinise la rhabdomyolyse mais pas la lyse tumorale</p>

+ pré-thérapeutique	Bilan pré-transfusionnel	<p>Groupe ABO + rhésus + RAI</p> <p>Caractérisation : phénotype étendu (car patients polytransfusés)</p> <p>🔔 Pas besoin des sérologies virales pour la transfusion (mais besoin dans le bilan pré-chimio)</p>
	Bilan pré-chimiothérapie	<p>Traitement de la LA = chimiothérapie +/- allogreffe de cellules souches</p> <p>Donc bilan systématique : pose de PAC ; βHCG ; sérologies VIH, VHB, VHC ; typage HLA</p> <p>Bilan selon chimio : ETT (anthracyclines)...</p>

A FOCUS MYÉLOGRAMME & LEUCÉMIE AIGÜE

Myélogramme	<p>Le myélogramme est un examen cytologique</p> <p>On prélève de la moelle osseuse sternale par aspiration au lit du patient, sous AL +/- MEOPA</p> <p>Contre-indications : antécédents de sternotomie ; antécédents d'irradiation thoracique (moelle fibreuse = pas de cellules) ; infection locale</p> <p>→ Si CI : ponction réalisée en iliaque</p> <p>🔔 Les troubles de l'hémostase ne sont pas une contre-indication au myélogramme sternal !</p> <p>La lecture du myélogramme se fait par un cytologiste et non un anatomopathologiste !</p>		
	Études sur myélogramme	Cytologie B	<p>↔ Regarder au microscope l'aspect des cellules étalées sur lame</p> <p>CONTENU : richesse en cellule > 20 % de blastes médullaires</p> <p>MORPHOLOGIE : petits blastes avec gros noyau (LAL) ; blastes granuleux (LAM)</p> <p>🏆 Dans la LAM les granules sont +/- gros selon les stades de maturation</p> <p>Ces granules organisés en fagots = corps d'Auer (promyélocyte)</p>
		Cytochimie B	<p>↔ Colorer une réaction enzymatique : myéloperoxydase</p> <p>→ Utile pour différencier un blaste myéloïde (myéloperoxydase +) versus lymphoïde (-)</p>

		<p>↔ Regarder les antigènes (CD) exprimés par les blastes pour établir leur lignée cellulaire</p> <p>On utilise la cytométrie de flux :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Indispensable pour différencier un blaste lymphoïde B (CD19, CD20) de T (CD3 ; CD5...) → Indispensable pour déterminer une cible thérapeutique (anti-CD ciblé) → Indispensable pour suivre l'évolution de la maladie après traitement (cellules résiduelles) <p>🏆 Mémo : les marqueurs CD lymphoïdes B = toujours 2 nombres (binaire)</p>
	<p>Immunophénotypage</p>	<p>↔ Analyser les chromosomes du blaste à la recherche d'une translocation acquise</p> <p>2 techniques : caryotype (translocations évidentes, visibles) ; FISH (translocations moins visibles)</p> <ul style="list-style-type: none"> → Permet de classer la leucémie selon son type de translocation : donne les sous-classes de LAM → Établi un pronostic et guide le traitement
	<p>Cytogénétique</p> <p>B</p>	<p>↔ Analyser l'ADN par PCR à la recherche d'une mutation</p> <ul style="list-style-type: none"> → Complète la cytogénétique pour le pronostic et le traitement
	<p>Biologie moléculaire</p> <p>B</p>	<p>↔ Analyser l'ADN par PCR à la recherche d'une mutation</p> <ul style="list-style-type: none"> → Complète la cytogénétique pour le pronostic et le traitement
	<p>Au terme de ces analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> → On est capable de dire le type de leucémie : myéloïde ou lymphoïde (+ si lymphoïde : si elle est B ou T) → On est capable de classer la leucémie selon la classification FAB (0 → 7) et d'établir un degré d'urgence et d'examen complémentaires → On est capable d'établir un pronostic et d'orienter le traitement en fonction 	

A EXEMPLES DE FORMES DE LEUCÉMIES AIGUËS

Les différents types de leucémies aiguës (LAM + sous types) ou LAL (B ou T) guide le degré d'urgence, le pronostic et le traitement				LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOÏDES
Anciennement appelées LAM 1 → LAM 7 selon la classification FAB				Les LAL B sont plus fréquentes que les LAL T
Chaque sous-type dépend du type cellulaire du blaste ; degré de maturation ; translocation				
LAM 3 : BLASTES = PROMYÉLOCYTES		LAM 5 : BLASTES = MONOBLASTES		
CLINIQUE	Pancytopenie avec CIVD	CLINIQUE : → Forme hyperleucocytaire ; → Atteinte extramédullaire (LCR++, gencives) → Leucostase 🔔 Devant une LAM 5 : PL systématique		
CYTOLOGIE	Corps d'Auer en fagot			
TRANSLOCATION	T (15 ;17) = acide rétinoïque			
TRAITEMENT	ATRA en urgence + chimio			
PRONOSTIC	Bon			
🏆 ATRA restaure la différenciation cellulaire Seulement utilisé dans la LAM3 🔔 C'est l'URGENCE absolue à cause des risques hémorragiques		LAL A CHROMOSOME PHILADELPHIE Leucémie aiguë avec translocation t(9,22) BCR-ABL TRAITEMENT : inhibiteur de tyrosine kinase ; chimiothérapie 30% des LAL chez l'adulte ; < 5% chez l'enfant 🔔 Devant une LAL : PL systématique (B ou T)		

A ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

En l'absence de tout traitement : décès en quelques semaines/mois des complications de l'insuffisance médullaire		Pronostic : âge ; comorbidités ; type de leucémie ; réponse au traitement
Stratégie thérapeutique	Le traitement de la leucémie aiguë est un RANG C	
	Néanmoins, il faut savoir les grandes lignes thérapeutiques :	
	Peuvent donc être utilisées :	
	→ CHIMIOTHÉRAPIE : différentes selon LAM ou LAL → THÉRAPIES CIBLEES : selon les anomalies cytogénétiques, CD exprimés...	
	→ ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES Il existe 3 temps de la prise en charge : phase d'induction ; phase de consolidation (greffe) ; phase d'entretien	

Résultats	<p>LAL enfant : 90% de rémission et 75% de guérison : on ne greffe que les mauvais pronostics</p> <p>LAL adulte : 80% de rémission et 50% de guérison</p> <p>LAM adulte : 70% de rémission et 50% de guérison</p> <p>La rechute survient dans les 5 ans (risque fort dans les 2 premières années)</p>
Rémission complète	<p>Définition :</p> <p>NFS Normal = Ø Blastes ; PNN>1G/L ; Plaquettes>100 G/L</p> <p>Myélogramme → < 5 % de blastes (correspond au myélogramme normal)</p>

FACTEURS PRONOSTICS		
	LAM	LAL
BON	<ul style="list-style-type: none"> LAM 3 → t (15 ; 17) LAM2 → t (8 ; 21) LAM4 → inv (16) 	<ul style="list-style-type: none"> Hyperdiploïdie (> 50K) CD10+ t (12 ; 21) Réponse précoce au ttt (+++) = maladie résiduelle faible
MAUVAIS	<ul style="list-style-type: none"> Âge avance > 60 ans → signes MDS Comorbidités Caryotypes complexes (chimiosensible) Anomalie des K 5 et 7 /\ LAM secondaires → ex : chimio 	<ul style="list-style-type: none"> Hypodiploïdie Âge < 1 ou > 10 ans Hyperleucocytose t (9 ; 22) t (4 ; 11) Atteinte neuroméningée

SYNDROME TUMORAL DE LA LAL

« **SA TOC** »

- **S**plénomégalie
- **A**DP
- **T**esticule augmenté de volume
- **h**Ouppe du menton anesthésiée
- **C**ompression médullaire

SYNDROME TUMORAL DE LA LAM

« **CLIC** »

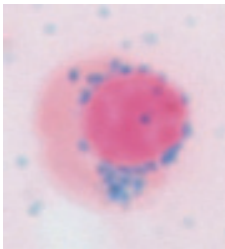
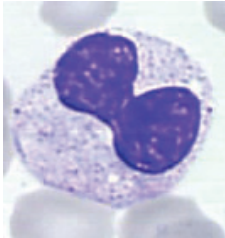
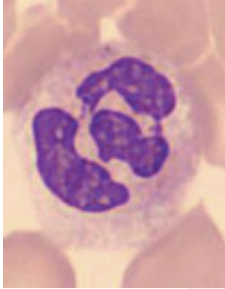
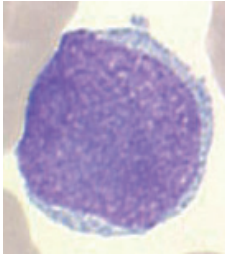

- **C**utané
- **L**euco stase
- **I** : hypertrophie gingivale
- **C**hlorome

Item 316 – SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES (SMD)

A GÉNÉRALITÉS	
Définition	Hémopathies myéloïdes clonales
Physiopathologie	Anomalie de production médullaire quantitative + qualitative par atteinte de la régulation épigénétique/épissage de la CSH.
Épidémiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence = 4.000 cas/an → augmente avec l'âge ▪ Sex-Ratio = 1 ▪ Âge médian au diagnostic = 65–70 ans (> 60 ans)
Conséquence	Hématopoïèse inefficace, apoptose des cellules dans la moelle, cytopénie(s) sur la ou les lignée(s) concernée(s).
Devenir	→ dans 70% des cas : insuffisance médullaire d'évolution lente. → dans 30% des cas : blocage de maturation surajouté et évolution vers une leucémie aiguë myéloïde.
B FACTEURS DE RISQUES	
Incidence	4 cas/100.000 habitants/an mais > 70 cas/100.000 chez les plus de 70-80 ans SMD = pathologie plus fréquente chez l'homme, sujet âgé
Facteurs de risques	latrogénie Chimiothérapies : alkylants - analogue de purine - conditionnement de greffe : délai de 4 à 10 ans
	Toxiques Benzène , tabac, solvants, irradiations → maladie professionnelle possible
	Hémopathies Syndromes myéloprolifératifs - aplasie médullaire - HPN

	Génétique	Trisomie 21, anémie de Fanconi, neutropénie de Kostmann, neurofibromatose
	<p>🔔 Anti-topoisomérase 2 = leucémie d'emblée rarement précédée d'un SMD</p> <p>Méthotrexate : pas de SMD</p> <p>85 % des SMD sont idiopathiques</p>	
	<div> <div> A SUSPICION DIAGNOSTIQUE </div> <div> A DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL </div> </div>	
Découverte	<p>Tableau fréquent : anémie fortuite (< 10 g/dL dans 50% des cas)</p> <p>Tableau rare : hémorragie (thrombopénie, thrombopathie), infection</p> <p>🔔 Origine myéloïde = pas de syndrome tumoral</p>	<p>Raisonner</p> <p>devant une anémie centrale normo/macrocitaire</p> <p>→ Insuffisance rénale : créatinine</p> <p>→ Dysthyroïdie : TSH</p> <p>→ Carence en B9, B12 : dosage</p> <p>→ Hépatopathie alcoolique : bilan</p>
Clinique	<p>Normale en dehors des signes associées aux cytopénies</p> <p>🔔 Dogme : toute anémie centrale chez > 60 ans doit faire évoquer un SMD</p> <p>⇔ Myélogramme systématique</p>	<p>Raisonner</p> <p>devant une pancytopenie</p> <p>= myélogramme</p> <p>→ Pauvre = aplasie, myélofibrose</p> <p>→ Riche = leucémie, métastase</p>
	<div> <div> A EXAMENS COMPLÉMENTAIRES </div> </div>	
Diagnostiques	NFS	<p>Je traque une ou des cytopénie(s)</p> <p>→ Anémie macrocytaire arégénérative (parfois normocytaire)</p> <p>→ Thrombopénie ou thrombocytose (forme 5q-)</p> <p>→ Leucopénie</p>
	Frottis	<p>Je traque des cellules malformées <=> PNN dégranulés avec noyau hyposegmenté</p> <p>Je peux avoir des blastes circulants mais < 5% dans le sang</p>

Diagnostiques	Myélogramme	<p>Car je suis dans une hémopathie centrale ; je recherche :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CONTENU : richesse normale ou augmentée paradoxalement aux cytopénies ▪ MORPHOLOGIE : dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse B ▪ BLASTES : possible mais < 20% par définition (sinon = LAM) ▪ PERLS : présence de fer autour du noyau = sidéroblastes en couronne
	<p>🔔 VGM > 110 évoque davantage une carence en B12</p> <p>Noyau hypersegmenté = carence en B12</p> <p>Un nombre normal de plaquette n'élimine pas un SMD (thrombopathie possible)</p> <p>🔔 Focus leucémie myélomonocytaire : monocytes > 1 G/L +/- syndrome tumoral = syndrome frontière SMD/SMP</p>	
Pronostiques	Cytogénétique	<p>Caryotype sur moelle en cas de SMD au myélogramme</p> <p>2 intérêts : classification du SMD + pronostic</p> <p>Anomalies fréquentes : délétion 5q- ; monosomie du 7 ; trisomie du 8.</p>
	Biologie moléculaire	<p>Sur les cellules de la moelle mais non fait en routine</p> <p>On recherche : -> mutation des gènes de l'épissage (SF3B1)</p> <p>... -> mutation des gènes de régulation épigénétique (TET2, ASXL1)</p> <p>... -> mutations classiques en hématologie : p53, RAS</p>
	🔔 Ces anomalies sont acquises et ne sont pas transmises à la descendance !	
Complications	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuffisance médullaire progressif ▪ Acutisation en LA (30%) : à suspecter en cas d'aggravation du tableau clinico-biologique (pronostic redoutable) ▪ Hémochromatose post-transfusionnelle (hépatique et cardiaque) 	
Thérapeutique	<p>Dosage de ferritine : car l'hématopoïèse inefficace = fer non utilisé = accumulation + transfusions itératives</p> <p>Dosage de l'EPO : cerne les patients répondeurs à l'EPO (si < 500 UI/L) pour traiter l'anémie.</p>	

<p><i>Sidéroblastes en couronne</i></p> 	<p><i>PNN hyposégrément</i></p> 	<p><i>PNN normal</i></p> 	<p><i>Blaste</i></p> 
<p>B CLASSIFICATION, PRONOSTIC, TRAITEMENT</p>			
<p>Classification des SMD</p>	<p>4 entités établies avec les données du MYÉLOGRAMME + CARYOTYPE + PERLS :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SMD avec excès de blastes = SMD + des blastes médullaires entre 5 et 20 % 2. SMD avec délétion 5 q = SMD + del5q- au caryotype 3. SMD avec sidéroblastes en couronne = SMD + 15% de sidéroblastes en couronne ou 5% + mutation SF3B1 4. SMD avec dysplasie multilignée = SMD qui touche plusieurs lignées myéloïdes <p> Focus 5q- :</p> <p>Épidémiologie : Prédominance Féminine surtout > 60 ans</p> <p>Biologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anémie arégénérative sévère ▪ Thrombocytose /\ habituelle (jusqu'à 1.000 G/L) avec Dysmégacaryopoïèse prédominante <p>Myélogramme = Mégacaryocytes géants et monlobés</p> <p>Caryotype : Délétion du bras long du K5 + Délétion du gène RPS14</p> <p>Pronostic : Favorable (<i>comparé aux autres Sd Myélodysplasiques</i>)</p> <p>Risque d'évolution en Leucémie</p> <p>Traitement : Lénalidomide (Revlamide[®] - hors AMM) = Immunomodulateur corrigeant l'anémie dans ⅔ des cas</p>		

Pronostic = IPSS	Score IPSS <=> risque d'évoluer vers une LA	3 critères : → Nombre et profond des cytopénies → Nombre de blastes médullaires → Anomalies du caryotype
	5 groupes de risques IPSS définis	Risque très faible ; faible ; intermédiaire ; fort ; très fort
Traitement	Objectifs différents selon les risques d'évolution Risque : FAIBLE (IPSS très faible + faible + interm) FORT (IPSS fort + très fort)	Risque faible : on veut corriger les cytopénies → EPO si répondeur → Transfusions Risque fort : on veut améliorer la survie → AZACYTIDINE = hypométhylant (référence) → Grefe de moelle si < 70 ans = seul traitement curatif
	Survie : varie de quelques mois (risque fort) à plusieurs années (risque faible) Surveillance : surcharge ferrique post- transfusions , évolution vers une LA/M, aggravation des cytopénies.	
Facteurs de mauvais pronostic	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge ▪ Présence de Blastes dans le Sang ▪ Excès de Blastes dans la moelle ▪ Nombre de cytopénies ▪ Anomalies caryotypiques ▪ Dysmyélopoïèse morphologique ▪ Dépendance transfusionnelle ▪ Myélofibrose co-existante ▪ Certaines mutations génétiques (ASXL1, TH53 ...) ▪ Présence d'une surcharge en Fer 	

Item 317 – SYNDROME MYÉLOPROLIFÉRATIF (SMP)

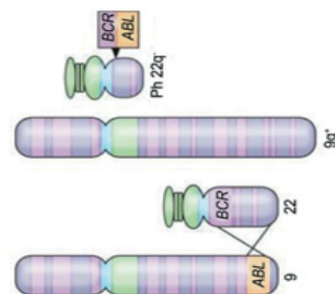
A GÉNÉRALITÉS	
Définition	Hyperproduction clonale de cellules myéloïdes par la moelle osseuse sans blocage de maturation médullaire (cellules matures)
Physiopathologie	B Activation anormale du signal cellulaire de la prolifération par mutation ou translocation acquise dans les précurseurs myéloïdes
Conséquences	Augmentation de cellules circulantes matures identiques et complications différentes selon le type cellulaire touché
Devenir	Risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde (blocage de maturation inopiné) et/ou myélofibrose secondaire
Types de SMP	Il existe 4 grands syndromes myéloprolifératifs classés selon la lignée cellulaire touchée :
	Leucémie myéloïde chronique (LMC) Lignée granuleuse touchées = hyperleucocytose à PNN
	Maladie de Vaquez (VA) Lignée rouge touchées = polyglobulie
	Thrombocytémie essentielle (TE) Lignée mégacaryocytaire touchée = thrombocytose
Complications communes	Myélofibrose primitive Hyperproduction + fibrose médullaire
	<p>🔔 Ne pas confondre l'entité myélofibrose primitive et la myélofibrose secondaire (complication possible d'un SMP)</p> <p>Exception de la LMC qui peut aussi se transformer en leucémie aiguë lymphoïde (B > T)</p> <ul style="list-style-type: none"> • THROMBOSE Veineuses ET Artérielles (+++) ou Hémorragie • Transformation en LA (parfois précédée d'une MDS) • Evolution en Myélofibrose Secondaire pour le Vaquez et TE • Crise de Goutte • Lithiase urinaire

MALADIE DE VAQUEZ	
A GÉNÉRALITÉS	
Définition	SMP prédominant sur la lignée rouge
Physiopathologie	Mutation activatrice de la protéine kinase JAK 2 dans les cellules souches médullaires
Conséquence	Hyperprolifération indépendante de l'EPO des précurseurs hématopoïétique et augmentation de la quantité de globules rouges dans le sang
Focus vaquez B	<p>Dans 95 % des cas, la mutation JAK2V617F est retrouvée = activation constitutive de la prolifération.</p> <p>→ On parle de « pousse autonome » des GR car ils peuvent se diviser in vitro sans ajout d'EPO.</p> <p>→ JAK2 activé ⇔ JAK2 phosphorylé et activation de la voie STAT ; PI3K-AKT ; RAS-MAPK</p>
A SUSPICION DIAGNOSTIQUE	
Épidémiologie	Pathologie plus fréquente chez l'homme ; sujet > 50 ans
Découverte	Tableau fréquent Polyglobulie fortuite sur la NFS
	Tableaux classiques → Érythrose du visage et des mains ; parfois acrosyndrome type érythromélagies → Signes propres au Vaquez : prurit acquagénique ; splénomégalie isolée → Signes d'hyperviscosité : céphalées, acouphènes, vertiges ; thromboses inaugurales artérielles ou veineuses 🔔 Hyperviscosité est une urgence médicale.
🔔 Toute thrombose de localisation atypique (Budd-chiari...) doit faire rechercher un SMP même si l'hélogramme est normal . Rappel : pathologie myéloïde donc pas de syndrome tumoral mais splénomégalie possible par séquestration des GR dans la rate.	
A DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE POLYGLOBULIE ET DE SA CAUSE	
🔔 Ne pas confondre la démarche diagnostique d'une polyglobulie (fausse ou vraie) de celle de l'étiologie de la polyglobulie (primitive = Vaquez ou secondaire)	
Diagnostic de polyglobulie	NFS Taux d'hémoglobine ♀ > 16 g/dL ♂ 16,5 g/dL Hématocrite : ♀ > 48% ♂ > 49 % (meilleur reflet de la masse globulaire)
	🔔 Un hématocrite > 60% est une urgence médicale ! Une augmentation des trois lignées (GR, plaquettes, PNN) évoque très fortement un Vaquez plutôt qu'un autre SMP Les plaquettes et les PNN en excès ne sont pas mutés (emballage des précurseurs à cause du Vaquez)

Pré-requis	Devant une polyglobulie et avant de penser au Vaquez, toujours éliminer une :			
	Fausse polyglobulie (contexte)	→ Hémococoncentration (diurétiques, déshydratation) → Syndrome de Gaisbock (homme jeune, syndrome métabolique, sédentaire) 🔔 Ne pas regarder le nombre de GR : augmentés en cas de microcytose (thalassémie) sans polyglobulie associée		
Critères diagnostics du Vaquez	Vraie polyglobulie secondaire évidente	→ Hypoxie chronique (BPCO, tabagisme, SAOS, cardiopathie, altitude...) = mesurer la saturation au doigt → Sécrétion inappropriée d'EPO : tumeur rénale, hépatique, gynécologique, hémangioblastome du cervelet		
	Il faut comprendre 2 grands principes :			
	→ JAK2 muté dans 95% des cas ⇔ son absence rend improbable le Vaquez et doit faire rechercher une polyglobulie secondaire non évidente → Aucun examen diagnostique n'est pathognomonique du Vaquez (même pas JAK2 muté !) : on recherche donc un faisceau d'argument			
	L'OMS définit des critères majeurs et mineurs : VAQUEZ = 3 critères majeurs ou 2 majeurs + 1 mineur			
	Critères majeurs	NFS : taux d'hémoglobine et/ou hématocrite compatible BIOLOGIE MOLÉCULAIRE : mutation JAK2+ = compatible BIOPSIE OSTÉOMÉDULLAIRE (BOM) compatible 🔔 BOM et non Myélogramme		
Démarche diagnostique du Vaquez	Critère mineur	EPO : basse		
	Recherche de la mutation JAK2 : JAK+ (muté) ou JAK- (non muté)			
	Biologie moléculaire	JAK +	BOM	→ Hypercellularité des trois lignées (panmyélose) → Mégacaryocytes pléomorphes (⇔ forme variable) → Recherche de complication : myélofibrose associée ou non
				→ Basse
		JAK -	Détermination isotopique du volume globulaire	Comme on doute du diagnostic, on veut d'abord confirmer la polyglobulie En pratique : polyglobulie confirmée si volume > 125% 🔔 non nécessaire si hématocrite > 60% ou hémoglobine > 18.5 g/dL
Échographie AP			Recherche d'une tumeur du rein ; foie ; fibrome utérin ; ovaire	
	Gaz du sang	Recherche d'un hypoxémie prolongée		

			EPO	Anormalement normale ou élevée dans les polyglobulies secondaires
			Si une cause de polyglobulie secondaire est trouvée : pas de BOM Si aucune cause n'est retrouvée : Polyglobulies constitutionnelles (mutations du récepteur de EPO) Authentique Vaquez JAK-	
COMPLICATIONS, PRONOSTIC, TRAITEMENT				
Pronostic 	Survie médiane = 75% à 15 ans Les patients atteints de Vaquez ont une espérance de vie diminuée par rapport à la population générale			
Complications 	Maladie de Vaquez = polyglobulie sanguine par hyperprolifération des précurseurs donc :			
	Thromboses	Par hypervolémie ; hyperviscosité ; thrombocytose associée, adhésivité Première cause de mortalité chez ces patients		
	Hémorragies	latrogènes ou en cas de thrombocytose associées Piège diagnostique : Vaquez + hémorragies occulte = carence martiale = microcytose sans anémie		
Traitement 	LEUCÉMIE AIGÛÈ MYELOÏDE	Rare, parfois précédée d'un syndrome myélodysplasique, survient après 10-20 ans Tout Vaquez qui devient cytopénique = myélogramme		
	Objectifs : réduire les accidents thromboemboliques = hématocrite < 45% et limiter l'hyperplaquetose associée +++ Prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire (obésité, tabac, sédentarité, hyperlipidémie, HTA, diabète...)			
	Urgence	<u>Indications :</u> <ul style="list-style-type: none"> Ht > 60% Signes d' → Céphalées, Vertiges, Acouphènes, FO <u>Modalités :</u> <ul style="list-style-type: none"> SAIGNÉES de 300-400 mL tous les 2-3 jours pour normaliser Ht< 45% /! Prudence ATCD cardiaques		





	<div>Du Vaquez</div>	<div>Saignées</div> <div>Traitement symptomatique d'urgence et de fond</div> <div>Aucune contre-indication à sa réalisation (prudence si sujet âgé)</div> <div>Principe : une saignée = 400 mL de sang</div> <div>En urgence : diminue immédiatement le volume sanguin total</div> <div>À répéter 2-3x/semaine jusqu'à hématocrite < 45%</div> <div>En fond : freine l'érythropoïèse par carence martiale induite : 1-3x/mois</div> <div>🔔 Dans un Vaquez : respecter la carence martiale</div> <div>Le sang récupéré ne peut pas être donné à l'EFS</div> <div>Traitement qui induit une thrombocytose = risque thrombose +++</div> <div>On peut faire une saignée sous aspirine ou anticoagulant</div>
		<div>Myélofreinateur</div> <div>Indiqué si > 60 ans ; antécédent de thrombose ; intolérance des saignées</div>
<div>Des complications</div>	<div>Aspirine</div>	<div>Systématique chez tout patient, à dose antiagrégante</div> <div>🔔 Traquer les CI à l'aspirine dans l'énoncé</div>
	<div>Anticoagulant</div>	<div>Si antécédent de thrombose, à la place de l'aspirine</div>
<div>LEUCÉMIE MYELOÏDE CHRONIQUE</div>		
<div>A GÉNÉRALITÉS</div>		
<div>Définition</div>	<div>SMP prédominant sur la lignée granuleuse</div>	
<div>Physiopathologie</div> <div>B</div>	<div>Translocation acquise équilibrée des chromosomes 9 et 22 = t (9 ; 22) dans la cellule souche</div> <div>Chromosome 22 raccourci et fusionné = chromosome Philadelphie = fusion des gènes BCR et ABL</div> <div>Cette fusion aboutie à une protéine (BCR-ABL) à activité tyrosine kinase constitutivement active</div> <div>🔔 Ne pas confondre :</div> <div>Translocation = chromosomes (9.22) ; fusion des gènes (Philadelphie) ; transcrit de fusion (ARN) ; protéine</div>	



Conséquences B	→ Prolifération constitutive de la lignée granuleuse et diminution de l'apoptose = hyperpolynucléose neutrophile → Perte d'adhérence cellulaire dans la moelle = toute la lignée peut aller dans le sang = myélémie 🏆 Mémo : ABL = Apoptose ; B reed ; Leave
Devenir B	En l'absence de traitement, la LMC se transforme en leucémie aigüe myéloïde ou lymphoïde (B>T) 📢 Seul syndrome myéloïde qui peut donner une transformation lymphoïde
A SUSPICION DIAGNOSTIQUE	
Épidémiologie	1 cas pour 100.000 habitants par an (rare) survenue plus fréquente chez les hommes, à tout âge (fréquent si > 60 ans) B Pas d'étiologie connue hormis l'exposition au benzène et irradiation (5% des cas) Âge moyen = 55ans → <i>il existe aussi des formes pédiatriques très rares</i>
Découverte	<div>Hyperpolynucléose neutrophile forteuite sur la NFS</div> <div> Tableau fréquent 🏆 Une hyperéosinophilie ; hyperbasophilie ; thrombocytose ; myélémie équilibrée = fortement évocateur </div> <div> Autres tableaux → Stade symptomatique débutant : splénomégalie ; crise de goutte (hyperuricémie car lyse cellulaire) → Stade symptomatique tardif : asthénie, AEG → Hyperviscosité = thrombotique : priapisme ; OACR ; OVCR 📢 Toute splénomégalie doit être mesurée car elle participe au score pronostic de Sokal NB : IL N'Y A PAS D'ADENOPATHIES (SIGNE DISCRIMINANT) </div>
A DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	
Hyperleucocytose	Infection, inflammation, iatrogénie (G-CSF, régénération post-chimiothérapie...)
Thrombocytose	Thrombocytose réactionnelle (carence martiale...) ; SMP de type thrombocytémie essentielle
Myélémie	Myélémie équilibrée + dacryocytes : myélofibrose (primitive ou secondaire) B Myélémie équilibrée + monocytose + dysgranulopoïèse = syndrome frontière SMP/SMD = LMMC
📢 Au moindre doute entre une LMC ou une autre hémopathie : rechercher le transcript de fusion BCR-ABL	

A EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'objectif de la démarche est d'affirmer qu'il existe un **PNN mature** clonal **porteur du transcrit de fusion BCR-ABL** + établir la **phase de la LMC**

Diagnostics	NFS + FROTTIS	Lignée granuleuse	Hyperpolynucléose neutrophile > 7 G/L + Éosinophilie ; basophilie de morphologie normale + Myélémie équilibrée ⇔ cellules immatures dans le sang avec pyramide de différenciation conservée +/- Blastes : myéloblastes circulants possibles mais sans hiatus leucémique
		Lignée rouge	Anémie normocytaire possible
		Lignée MK	Petite thrombocytose
	Autres	Biologie moléculaire	 Parfois : basophilie ou thrombocytose isolées sans hyperpolynucléose neutrophile franche : rechercher le transcrit si doute  Score pronostic de Sokal prend en compte le nombre de blastes circulants (évolution vers la LA...)
Recherche de l'ARN (transcrit) BCR-ABL par PCR dans le sang : suffisant au diagnostic ⇔ Je cherche si mes PNN sont porteurs du réarrangement BCR-ABL			
Il est obligatoire au diagnostic mais n'est pas nécessaire pour faire le diagnostic ! 2 objectifs : → Déterminer la phase de la LMC (phase chronique ; accélérée ; leucémie aiguë) → Faire un caryotype sur moelle pour rechercher la translocation (9,22) et/ou le chromosome Philadelphie  Contrairement aux autres SMP : pas de BOM dans la LMC			
Évolution	Biologie	Uricémie (lyse) ; fonction hépatique + fonction rénale (pré-thérapeutique) ; LDH (pronostic)	
		ÉVOLUTION & TRAITEMENT	
		En l'absence de traitement, la LMC évolue en 3 phases :	
Évolution	Phase 1 = chronique	 > 50% des patients sont diagnostiqués à ce stade = asymptomatique Durée moyenne = 5 ans Myélogramme : < 15% de blastes → Majoration SMG, Leucocytose, Thrombocytose et Aggravation de l'anémie	

Reproduction interdite - Propriété de la PLATEFORME EDN+®

	Phase 2 = accélérée	<p>B Inconstante = AEG, sueurs, splénomégalie volumineuse, douleurs osseuses, basophilie, blastose, thrombopénie...</p> <p>Durée moyenne = 12-18 mois</p> <p>Myélogramme : 15-30% de blastes</p> <p>/!\ Installation d'une thrombopénie</p>
	Phase 3 = leucémie	<p>B Transformation aiguë en LAM ou LAL B (T exceptionnel)</p> <p>10% des cas au diagnostic</p> <p>Myélogramme : > 20% de blastes</p> <p>Médiane de survie = 6 mois</p> <p>SMG majeure + AEG profonde</p>
Complications		<p>Crises de goutte, thrombose</p> <p>📢 Contrairement au Vaquez ou thrombocyémie essentielle, pas d'antiagrégant systématique</p>
Traitement B		<p>LMC = activité tyrosine kinase constitutive par BCR-ABL</p> <p>Donc l'arrivée des inhibiteurs de la tyrosine kinase ont révolutionné le pronostic de la LMC</p> <p>Traitement = IMATINIB 400 mg par jour à vie par voie orale : empêche l'ATP de se fixer au domaine kinase de BCR-ABL</p> <p>Effets secondaires : diarrhées, crampes musculaires</p> <p>🏆 Espérance de vie similaire à la population générale si traitement bien pris</p>
Surveillance		<ul style="list-style-type: none"> Examen clinique avec palpation splénique NFS fréquente au début jusqu'à normalisation complète → réponse hématologique complète Myélogramme + Caryotype tous les 6 mois jusqu'à ce que t (9;22) soit indétectable → réponse cytogénétique complète Biologie moléculaire tous les 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à BCR-ABL indétectable → réponse moléculaire complète

THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

A GÉNÉRALITÉS

Définition	SMP prédominant sur la lignée mégacaryocytaire (plaquettes)
Physiopathologie B	Mutation activatrice qui drive la signalisation du récepteur de la thrombopoïétine et active la voie JAK-STAT : → Mutation activatrice de JAK 2 (50% des cas) → Mutation activatrice de CAL-R ou MPL
Conséquence	Hyperproduction de plaquettes par la moelle et thrombocytose dans le sang
Devenir	La TE est le SMP le moins grave : l'espérance de vie des patients est similaire à la population générale si bonne prise en charge Le risque : myélofibrose secondaire ; leucémie aiguë myéloïde (transformation rare, au bout de 20 ans d'évolution)

A SUSPICION DIAGNOSTIQUE

Découverte	Tableau fréquent	Thrombocytose fortuite sur la NFS
	Autres tableaux	Dominés par les signes vasculaires → Erythroméalgies : acrosyndrome très évocateur (occlusions de la microcirculation) soulagés par l'aspirine → Thromboses artérielles et veineuses → Syndrome hémorragique par maladie de Willebrand acquise (cisaillement du Willebrand)

A DÉMARCHÉ DIAGNOSTIQUE

Pre-requis	Devant une thrombocytose, avant de penser à la thrombocytemie essentielle il faut d'abord éliminer :	
	Autre SMP évident	→ LMC : peut se révéler par une thrombocytose isolée = rechercher transcrit BCR-ABL → Maladie de Vaquez : surtout si carence martiale ou hypertension portale associée : mutation JAK2 → Myélofibrose primitive : tableau trompeur car similaire mais dacryocytes et érythromyélie : BOM B Ne pas oublier le SMD 5q- qui peut se présenter par une thrombocytose : myélogramme si doute
	Thrombocytose réactionnelle (contexte)	Dépasse rarement 800 G/L → Carence martiale (anémie microcytaire associée) → Syndrome inflammatoire

Critères diagnostics	Il faut comprendre que pour faire le diagnostic de la TE, il faut quand même être sûr d'avoir éliminé les autres SMP = examens ciblés	
Critères diagnostics	L'OMS défini des critères majeurs et mineurs : THROMBOCYTÉMIE = 4 critères majeurs ou 3 premiers majeurs + 1 mineur	
	Critères majeurs	NFS : taux de plaquette > 450 G/L BIOPSIE OSTÉOMÉDULLAIRE (BOM) compatible DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : absence de critères de LMC, Vaquez, myélofibrose, SMD 5q-... BIOLOGIE MOLÉCULAIRE : mutation de JAK2 ou CAL-R ou MPL
	Critère mineur	Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle
Examens complémentaires	NFS + FROTTIS	Thrombocytose > 450 G/L parfois très importante sur plusieurs hémogrammes +/- Hyperleucocytose à PNN sans myélémie, pas d'anomalie de lignée rouge 👉 Dès qu'on a une anomalie des 3 lignées, on pense davantage à une maladie de Vaquez
	BOM	Prolifération prédominante de la lignée mégacaryocytaire sans augmentation des granuleux, érythroblastes Fibrose réticulinique possible mais pas autant que pour une myélofibrose primitive
	Biologie moléculaire	→ Recherche des mutations JAK2 (50%), CAL-R (25%), MPL (rare) sur le sang → Recherche du transcrit de fusion BCR-ABL sur le sang
En absence de mutation, le diagnostic sera posé sur la BOM d'où son importance + permet un état des lieux + élimine la myélofibrose 👉 Retenir qu'à l'ECN, le seul examen qui permet de trancher entre les différents SMP = BOM (sauf pour LMC car BCR-ABL présent pour sûr)		
COMPLICATIONS, PRONOSTIC, TRAITEMENT		
Complications A	Thrombocytémie essentielle = hyperproduction de plaquette par prolifération mégacaryocytaire donc :	
	Thromboses	Artérielles ou veineuses Dues à l'hyperplaquetose mais le risque persiste même après correction du nombre de plaquettes ! Facteurs de risque de thrombose : JAK2+ ; > 60 ans ; antécédent de thrombose
	Hémorragies	Anomalies qualitatives des plaquettes + maladie de Willebrand acquise 👉 Prendre en compte ce risque en cas de gestes invasifs

	Myélofibrose secondaire B	Possible avec tout SMP : favorisée par l'hyperprolifération SMP qui devient cytopénique = myélogramme → si pauvre = BOM pour voir la fibrose
	Leucémie aiguë myéloïde B	Rare, 20 ans après le diagnostic Cytopénie = myélogramme
Traitement B	<p>Le traitement n'est pas au programme mais il faut savoir que toute TE doit avoir une prévention des risques thrombotiques :</p> <p>→ Prévention des facteurs de risque cardiovasculaires</p> <p>→ Aspirine en prévention primaire ; anticoagulant si antécédent de thrombose</p> <p>+ Traitement myélofreinateur type HYDROXYUREE ; ANAGRELIDE</p>	

PRINCIPAUX SIGNES FONCTIONNELS DE LA MALADIE DE VAQUEZ

« **DENTS** »

- Douleur épigastrique
- Erythrose faciale et des muqueuses (prurit associé)
- Neurologiques : manifestations (céphalées, vertiges, paresthésies)
- Troubles visuels
- Splénomégalie

SIGNES CLINIQUES D'HYPERVISCOSITÉ

« **VACHE** »

- Visuel trouble,
- Acouphènes
- Céphalée,
- Hypoacousie,
- Equilibre trouble (vertige)

ANOMALIES DE L'HÉMOGRAMME DANS LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

« **LAMBERT** »

- Leucocytose : hyperleucocytose
- Anémie normochrome normocytaire
- Myélémie
- Basophilie
- Eosinophilie
- Reticulocytes normaux
- Thrombocytose modérée



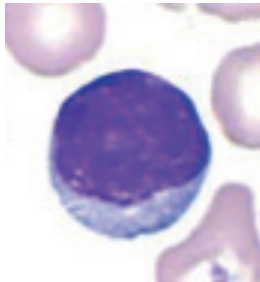
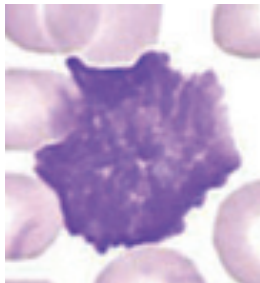
Item 318 – LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES





A GÉNÉRALITÉS

Définition	Prolifération de lymphocytes B monoclonaux matures <=> syndrome lymphoprolifératif chronique B
Épidémiologie	Pathologie du sujet âgé (médiane = 72 ans) : jamais chez l'enfant, parfois chez l'adulte Dogme : toute hyperlymphocytose persistante chez un > 60 ans doit faire rechercher une LLC
Conséquence	Circulation de l'excès de lymphocytes matures dans le sang et dans les ganglions avec possible infiltration des autres tissus
Devenir	→ dans 70% des cas : diagnostiqué au stade A avec 50 % de chance de ne jamais évoluer (donc de ne jamais nécessiter de traitement) → dans 30% des cas : pronostic moins bon et nécessité d'un traitement possible. /!\ Q. Ø Transformation en LA (≠ LMC) mais transformation possible en Lymphome agressif

A SUSPICION DIAGNOSTIQUE

Découverte	<table> <tr> <td>Tableau fréquent</td><td>Hyperlymphocytose sanguine fortuite (> 5 G/L)</td></tr> <tr> <td>Tableaux rares</td><td> <p>Complication de la LLC d'emblée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infection par hypogammaglobulinémie ▪ Anémie hémolytique auto-immune ▪ Pancytopenie par infiltration médullaire </td></tr> </table>	Tableau fréquent	Hyperlymphocytose sanguine fortuite (> 5 G/L)	Tableaux rares	<p>Complication de la LLC d'emblée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infection par hypogammaglobulinémie ▪ Anémie hémolytique auto-immune ▪ Pancytopenie par infiltration médullaire
Tableau fréquent	Hyperlymphocytose sanguine fortuite (> 5 G/L)				
Tableaux rares	<p>Complication de la LLC d'emblée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infection par hypogammaglobulinémie ▪ Anémie hémolytique auto-immune ▪ Pancytopenie par infiltration médullaire 				

Syndrome tumoral	Adénopathies	Superficielles, bilatérales, symétriques, fermes, mobiles, non compressibles, indolores.
	Splénomégalie Hépatomégalie	Possible ssi présence d'adénopathies (jamais isolée)
Signes généraux	ABSENTS : la LLC ne donne pas de fièvre, pas de sueurs, pas d'AEG  Asthénie possible si entrée dans la maladie par une anémie hémolytique auto-immune  Toute atypie clinique (sueurs, adénopathie unilatérale volumineuse) = évolution en lymphome = syndrome de Richter	
	<div><div><i>Petits lymphocytes matures (noyau de la taille du cytoplasme)</i> </div><div><i>Petit lymphocyte éclaté par l'étalement sur lame = ombre de Gumprecht</i> </div></div>	
<div><div></div><div>A</div><div>EXAMENS COMPLÉMENTAIRES</div></div>		
Le diagnostic de LLC repose exclusivement sur la preuve d'une hyperlymphocytose sanguine prolongée monoclonale de la lignée B		
Diagnostiques	NFS	Hyperlymphocytose > 5 G/L sur deux hémogrammes successifs Toute hyperlymphocytose de l'adulte est une LLC JPDC Insuffisance Médullaire dans les stades avancés : <ul style="list-style-type: none">▪ Anémie* (30%) → /!\ caractère pronostique si Hb < 10 g/dL (Binet C)▪ Thrombopénie (15%) → /!\ caractère pronostique si < 100 G/L (Binet C)
	Frottis	Lymphocytes normaux <=> petits, noyau rond, tous pareils Lymphocytes éclatés par l'étalement sur lame (car fragiles) = ombres de Gumprecht

	B Immunophénotypage = cytométrie de flux	3 objectifs : affirmer le caractère B ; le caractère monoclonal ; marqueurs de la LLC → Recherche d'expression des marqueurs B (CD19, CD20) → Recherche du type d'immunoglobuline (kappa, lambda) sur la membrane → Recherche d'expression de CD permettant le calcul du score de Matutes Score de Matutes = score diagnostic de la LLC : si > 4/5 = LLC  La LLC a un profil d'expression CD5+ (marqueur aberrant T); CD23+
		 AUCUN autre examen complémentaire pour le diagnostic d'une LLC : pas de myélogramme, pas de scanner TAP
Recherche de complications	Électrophorèse des protéines sériques	Recherche une hypogammaglobulinémie associée (car lymphoprolifération clonale B) Examen à faire dès le diagnostic de LLC
	Test de Coombs direct	Recherche une anémie hémolytique auto-immune associée (car dérégulation immunitaire possible) Examen à faire dès le diagnostic de LLC A compléter avec un bilan d'hémolyse : bilirubine libre + LDH + Haptoglobine
Suivi		Afin d'apprécier l'évolution des adénopathies cliniques et réponse au traitement futur (baseline) → Schéma daté des adénopathies → Un scanner TAP au diagnostic  On fera donc systématiquement un scanner TAP au diagnostic d'une LLC mais il ne sert pas à faire le diagnostic
A DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS		
Lymphome		Lymphocytes anormaux au frottis + expression de CD propres au type de lymphome en cause
Syndrome mononucléosique		> 10% de grands lymphocytes au cytoplasme <u>bleuté</u> (basophile)
Formes frontières de LLC		 Lymphocytes < 5 G/L + expression des marqueurs de LLC → Asymptomatique : forme débutante = pré-LLC → Syndrome tumoral : forme lymphocytaire de LLC = lymphome lymphocytaire ↔ LLC ganglionnaire

A PRONOSTIC

<p>Pronostic = score de BINET</p>	<p>Score de Binet = score clinique qui comptabilise les aires ganglionnaires palpables. 5 aires ganglionnaires possibles : cervical - axillaire - inguinale - hépatique - splénique 1 aire = atteinte uni ou bilatérale par des ganglions 🔔 Si j'ai 1 ganglion axillaire droit et 1 ganglion axillaire gauche : j'ai 1 aire (axillaire) touchée.</p> <p>Score de Binet = réparti les patients en 3 stades qui interviendront dans la décision du traitement</p> <p>Stade A = < 3 aires ganglionnaires touchées. Survie médiane 15 ans</p> <p>Stade B = > 3 aires ganglionnaires touchées. Survie médiane 5 ans</p> <p>Stade C = Cytopénie : anémie < 10 g/dL et/ou thrombopénie < 100 G/L 🔔 Une cytopénie = stade C peu importe la cause de la cytopénie (centrale, auto-immune...)</p>	
<p>Facteurs de mauvais pronostic</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge et Comorbidités ▪ Temps de Doublement des lymphocytes < 12 mois → /!\ valable si lymphocytose > 30 G/L (ou s'il n'y a pas d'état infectieux) ▪ β2-microglobuline ↑ → interprétation difficile si insuffisance rénale ▪ Immunophénotypage → CD38 + et/ou Forte expression de ZAP – 70 <ul style="list-style-type: none"> - Cytogénétique (FISH) : <ul style="list-style-type: none"> • del (17p) → inactivation de la voie p53(+++) • del (11q) ▪ Biologie moléculaire : Ø Mutations Somatiques dans la région variable des chaînes lourdes d'Immunoglobuline (IgVH) 	
<p>Complications</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infections → /!\ 1^{ère} cause de mortalité (> 50 % des décès) ▪ Insuffisance Médullaire → Pancytopénie parfois aggravée par les ttt et l'hypersplénisme = Indications au Myélogramme ▪ Cytopénies Auto-immunes (10-15 % des patients) ▪ Sd de Richter = /!\ Lymphomes agressifs dans 5 % des cas <p>/!\ Fréquence accrue des Cancers épithéliaux → cutanés +++ (CBC), Pulmonaires, Seins ...</p>	

B TRAITEMENTS

De la LLC	<p>Qui traiter <=> selon les stades de Binet</p> <p>Stade A : on ne traite pas</p> <p>Stade B : on traite si évolution <=> augmentation du syndrome tumoral, apparition de signes généraux, cytopénies</p> <p>Stade C : on traite toujours</p> <p>Comment traiter :</p> <p>→ RCP</p> <p>→ Selon le profil du patient : âge, comorbidités, profil de la LLC (mutation de p53)</p> <p>ANTI CD20 (Rituximab) + CHIMIOThERAPIE +/- THERAPIE CIBLEE par inhibiteur de la tyrosine kinase</p> <p>💡 Si p53 muté = prédictif de l'échec de la chimiothérapie</p>
Préventifs	<p>LLC = immunodépression B (via hypogammaglobulinémie) +/- T (traitement par chimiothérapie)</p> <p>= vaccination dès le diagnostic pour pneumocoque et hémophilus + grippe annuelle + SARS-Cov2</p> <p>🔔 Un patient atteint de LLC meurt davantage d'une infection que d'une transformation en lymphome</p> <p>Moins bonne réponse vaccinale si on attend l'hypogammaglobulinémie pour vacciner</p> <p>💡 Immunodépression T induite par la chimiothérapie peut donner un zona, une pneumocystose</p>

SCORE DE MATUTES

« **Les 5, on ajoute 1 point si présent, les 7 on ajoute 1 point si absent** »

- CD5, CD23 (2 + 3 = 5) : 1 point si présent
- FMC7, CD79b (= CD22), Ig de SURFACE (7 lettres) : 1 point si absent
- Score > ou = 4 = leucémie lymphoïde chronique

Item 319 – LYMPHOMES MALINS

GÉNÉRALITÉS							
Définition A	<p>Hémopathie lymphoïde caractérisée par une prolifération de lymphocytes clonaux matures (B,T ou NK) anormaux dans les organes lymphoïdes</p> <p>Ø Étiologies retrouvés dans 80-95 % des Lymphomes mais terrain d'ID favorisant (VIH, transplanté ...)</p> <p>→ /!\ PCZ. Toujours penser à faire une sérologie VIH devant tout lymphome</p>						
Physiopathologie B	<p>Anomalies génétiques (translocations) acquises dans un lymphocyte mature conduisant à un défaut d'apoptose ou hyperprolifération</p> <p>🏆 Au sein d'un follicule lymphoïde ganglionnaire il existe des sous-types de lymphocytes B qui définiront les sous-types de lymphomes B</p> <p>📌 La localisation du lymphome dépendra de la localisation du lymphocyte mature anormal (ganglion, rate, muqueuses...)</p>						
Conséquences B	<p>Accumulation de lymphocytes anormaux dans un ou plusieurs tissus avec destruction de l'architecture puis dissémination</p> <p>Certaines formes sont des urgences thérapeutiques → ex : Lymphome de Burkitt</p>						
Types de lymphomes A	<p>On compte 17.000 lymphomes par an</p> <p>La classification des lymphomes est complexe et fait appel à des données histologiques et biologiques diverses. On les classe en 3 grands groupes :</p> <table> <tr> <td>Lymphome de Hodgkin</td><td> <p>Il est rare : 1.900 cas/an</p> <p>2 pics d'incidence : chez le jeune (15-35 ans) et chez le vieux (> 70 ans souvent lié à l'EBV)</p> </td></tr> <tr> <td>Lymphome B non Hodgkiniens (petites ou grandes cellules)</td><td> <p>Incidence en augmentation</p> <p>Age médian = 65 ans</p> </td></tr> <tr> <td>Lymphomes T ou NK</td><td>Rare</td></tr> </table>	Lymphome de Hodgkin	<p>Il est rare : 1.900 cas/an</p> <p>2 pics d'incidence : chez le jeune (15-35 ans) et chez le vieux (> 70 ans souvent lié à l'EBV)</p>	Lymphome B non Hodgkiniens (petites ou grandes cellules)	<p>Incidence en augmentation</p> <p>Age médian = 65 ans</p>	Lymphomes T ou NK	Rare
Lymphome de Hodgkin	<p>Il est rare : 1.900 cas/an</p> <p>2 pics d'incidence : chez le jeune (15-35 ans) et chez le vieux (> 70 ans souvent lié à l'EBV)</p>						
Lymphome B non Hodgkiniens (petites ou grandes cellules)	<p>Incidence en augmentation</p> <p>Age médian = 65 ans</p>						
Lymphomes T ou NK	Rare						
Facteurs de risques B	<p>Dans 95% des cas, on ne retrouve pas d'agent étiologique causal</p> <table> <tr> <td>Infectieux</td><td>Viral (EBV ; VHB ; VIH ; HTLV1 ; HHV8) ou bactérien (Hélicobacter Pylori...)</td></tr> <tr> <td>Immunodépression</td><td>Congénitale (ataxie-télangiectasie ; Wiskott-Aldrich) ; acquise (greffé ; VIH...)</td></tr> </table>	Infectieux	Viral (EBV ; VHB ; VIH ; HTLV1 ; HHV8) ou bactérien (Hélicobacter Pylori...)	Immunodépression	Congénitale (ataxie-télangiectasie ; Wiskott-Aldrich) ; acquise (greffé ; VIH...)		
Infectieux	Viral (EBV ; VHB ; VIH ; HTLV1 ; HHV8) ou bactérien (Hélicobacter Pylori...)						
Immunodépression	Congénitale (ataxie-télangiectasie ; Wiskott-Aldrich) ; acquise (greffé ; VIH...)						

	Signes généraux = « signes B »	Amaigrissement > 10% du poids Fièvre > 38°C durable Sueurs nocturnes abondantes
	Signes particuliers	Bilan de prurit : lymphome de Hodgkin +++ Biologie : hausse des LDH, syndrome inflammatoire inexpliqué, hyperuricémie (lyse) ; hypercalcémie (os) Syndrôme d'activation macrophagique : fièvre ; cytopénies ; hyperferritinémie ; hypertriglycémie, hémophagocytose Syndrôme de lyse tumoral : hyperuricémie ; hyperkaliémie ; hyperphosphorémie ; hypocalcémie ; IRA
	<p>📖 3 tableaux nécessitent une prise en charge en urgence :</p> <p>→ Syndrôme cave supérieur par compression de la veine cave supérieure : lymphome de Hodgkin +++ . Œdème en Pèlerine, TJ, Circulation veineuse collatérale thoracique, Orthopnée (/!\ PCZ. Ne pas mettre de corticoïdes si suspicion de Lymphome, sous peine de négativer les biopsies)</p> <p>→ Compression digestive iléo-caecale avec masse d'évolution rapide : lymphome de Burkitt +++ (associé à une lyse)</p> <p>→ Compression médullaire : pronostic fonctionnel</p>	

A CLASSIFICATION DE ANN ARBOR

Au terme de tous les examens diagnostics, tout lymphome devra être classé selon la classification de Ann Arbor (équivalent TNM pour les lymphomes)

STADE 1 : atteinte d'**1** aire ganglionnaire

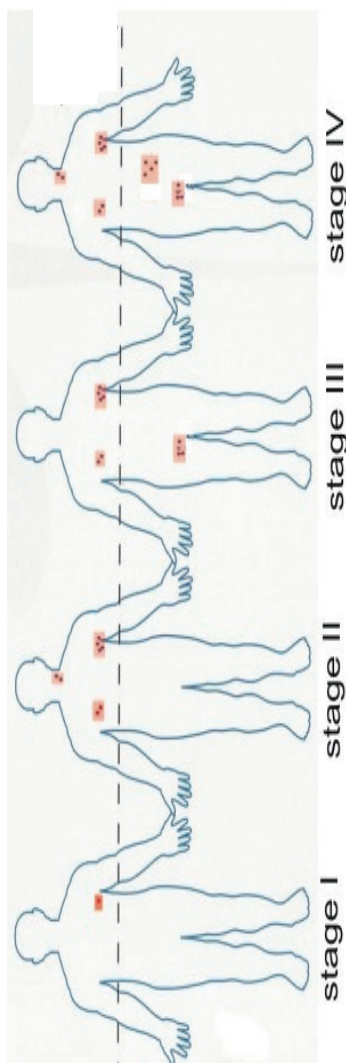
STADE 2 : atteinte de **2** aires ganglionnaires du même côté du diaphragme

STADE 3 : atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme

STADE 4 : atteinte extraganglionnaire

🔔 Contrairement à la LLC : une aire = un ganglion +/- ceux à proximité si c'est un envahissement de proche en proche.

Donc si j'ai 1 ganglion axillaire droit et 1 axillaire gauche = stade 2



B DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Diagnostic et classification

Le diagnostic de lymphome est un diagnostic histologique fait par l'anatomopathologiste

🔔 Fait partie des cancers qui nécessitent une double lecture (avec mésothéliome, sarcomes, tumeurs neuroendocrines)
La prise en charge du prélèvement et les études faites dessus sont primordiales pour un bon diagnostic et la classification

La plupart du temps : biopsie d'un ganglion ou exérèse chirurgicale du ganglion

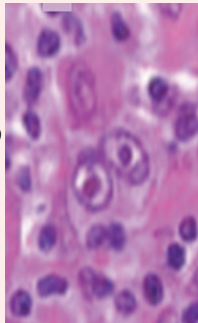
Privilégier le ganglion le plus actif (= fixe au TEP scanner)

🔔 La **cytoponction n'est jamais diagnostique** (orientation seulement) : à l'ECN = ne pas cocher

Un fois le prélèvement reçu à l'état frais : plusieurs fragments sont techniques pour analyse :

Prélèvement	Cytologie	Apposition sur lame pour étudier la morphologie des cellules
	Histologie	Fixation en formol + coloration (HES) pour étudier l'architecture du ganglion pathologique → Architecture nodulaire vs diffuse → Lymphocytes de petite taille vs grande taille → Activité : mitoses, aspect de la chromatine
	Immuno Histochimie	Fixé en formol + marqueur immunologique dirigés contre les CD Distingue les types de lymphome : Hodgkin (CD15+ ; CD30+) ; B (CD20+) ; T (CD3 ; CD5+) + Recherche des marqueurs propres à certains sous-types
	Cytogénétique	Mise en culture pour étude des translocations On classe des sous-types de lymphome selon leurs anomalies chromosomiques récurrentes 2 techniques : caryotype ou FISH
	Moléculaire	Congélation du fragment pour analyse de l'ADN tumoral On classe aussi les lymphomes selon des mutations récurrentes
	Tumorotheque	On conserve toujours un fragment pour des analyses ultérieures
	Radio de thorax	Servira de référence + état des lieux si syndrome cave supérieur au cours d'un Hodgkin
Bilan d'extension B	Scanner TAP	Recherche de localisations profondes
	TEP-Scanner	Optimise le choix du ganglion à prélever + complète le scanner + réponse thérapeutique 🔔 Le TEP scanner a un rôle primordial dans tout lymphome au diagnostic

Reproduction interdite - Propriété de la PLATEFORME EDN+®

	Biologique	BOM + myélogramme	Recherche d'une infiltration médullaire dès que le lymphome est agressif ou volumineux 🔔 Dans le cadre d'un Hodgkin, si le TEP-scanner ne fixe pas dans la moelle = pas de BOM
		Ponction lombaire	Recherche d'une infiltration neurologique A réaliser systématiquement si lymphome agressif
		Bilan biologique	NFS + Frottis : recherche de cytopénies et phase leucémique d'un lymphome EPP : lymphoprolifération clonale associée à un pic monoclonal
Pré-thérapeutique	Bilan	Bilan classique pré-chimiothérapie : ionogramme, créatinine, bilan hépatique, VIH, VHC, VHB + marqueurs de masse tumorale : LDH ; béta2microglobuline	
	Examens	CECOS à proposer Anthracyclines : ECG, ETT Bléomycine : EFR, DLCO	
B TYPES ET SOUS-TYPES DE LYMPHOMES			
Grace aux données des différentes techniques utilisées sur les fragments du ganglion reçu, on peut classer les lymphomes selon leur type puis leur sous-type			
Lymphome de Hodgkin	Clinique	Fréquent : masse médiastinale +/- compressive (syndrome cave supérieur) isolée Rare : atteinte disséminée possible, parfois asymptomatique Prurit Douleur ADP à ingestion OH Atteinte sus diaphragmatique : avec atteinte médiastinale (Sd. cave sup ++, épanchement péricardique)	
	Histologie	 Cellules tumorales = cellule de Hodgkin et/ou cellule de Reed-Sternberg (yeux de hibou) = très grandes cellules binuclées peu nombreuses entourées d'un infiltrat inflammatoire Architecture défini 4 sous-types : scléro-nodulaire ; cellularité mixte ; prédominance ou déplétion lymphocytaire 🏆 Particularité histologique du Hodgkin : peu de cellules tumorales mais un important infiltrat réactionnel Infiltrat = éosinophiles (d'où le prurit) ; PNN ; petits lymphocytes normaux qui fabriquent de la fibrose (sclérose) 🔔 La cellule de Reed-Sternberg n'est pas pathognomonique du Hodgkin mais est très évocatrice	

	Immuno	Cellules tumorales expriment CD15+ et CD30+ mais pas le CD20 Marqueur EBV = EBER = positif dans 30% des cas	
	MARQUEURS PRONOSTICS : Forme localisée (1 ou 2) : âge ; VS ; rapport médiastino-thoracique ; présence de signes B ; nombre d'aire ganglionnaire Forme disséminée (3 ou 4) : âge > 45 ans ; homme ; stade 4 ; anémie < 10,5 ; albuminémie < 40 g/L ; lymphopénie < 600 ; leucocytes > 15 G		
Lymphomes non Hodgkinien B à petites cellules		Par définition, il s'agit des lymphomes B (CD20+) composés de lymphocytes de petites tailles On en distingue 4 grands sous-types selon le sous-type de lymphocytes malade dans le follicule lymphoïde du ganglion	
	Folliculaire (Le + fréquent des petites cellules) 25%	Clinique	Ganglions superficiels ou profonds paucisymptomatiques souvent disséminés
		Cytologie	Cellules au noyau clivé dit « en grain de café »
		Histologie	Cellules anormales du centre germinatif du follicule avec architecture nodulaire
		Immuno	Cellules CD10 + et BCL 6 + (marqueur centre germinatif)
		Génétique	Translocation (14 ; 18) = anti-apoptotique BCL-2 surexprimé = accumulation des cellules tumorales 🏆 Mémo : la guerre folle (folliculaire) = 1914-1918
		Pronostic : le folliculaire est un lymphome indolent d'évolution lente (car pas de prolifération mais juste accumulation) Défavorable si âge > 60 ans ; anémie < 12 ; envahissement médullaire ; masse > 6 cm ; bêta2microglobuline	
	Manteau 3-10%	Clinique	Atteinte disséminée ganglionnaire et extraganglionnaire (polypose colique ; médullaire ; sanguine
		Cytologie	Cellules de petite taille avec parfois des cellules plus grandes
		Histologie	Cellules anormales de la zone du manteau avec architecture nodulaire puis diffus
Immuno		Cellules CD5+ (marqueur aberrant T) ; Cycline D1+ ; CD10 – CD23 – 🔔 L'enjeu dans un lymphome du manteau est de ne pas se tromper avec une LLC (CD23+)	
Génétique		Translocation (11 ; 14) = cycline D1 (= BCL-1) surexprimée = hyperprolifération 🏆 Mémo : en novembre (mois 11) on met un manteau	
	Pronostic : mauvais nécessitant des chimiothérapies intensives		
	Zone marginale	La zone marginale est la zone en périphérie du manteau dans le follicule lymphoïde	

	Elle existe dans les ganglions, la rate et les muqueuses : on retrouve donc 3 entités principales de lymphome :	
	LYMPHOME DE MALT	⇔ Mucosae associated lymphoma tissue souvent due à une inflammation chronique Toutes les muqueuses peuvent être atteintes (estomac = d'Helicobacter Pylori +++) Pronostic : bon car l'éradication des germes permet le rétablissement
	GANGLIONNAIRE	Moins indolents et peuvent nécessiter une chimiothérapie
	SPLÉNIQUE	Phase leucémique fréquente avec des lymphocytes d'aspect villositaire au frottis Souvent associé au VHC : sérologie VHC systématique 📢 On ne biopsie pas une rate : splénectomie diagnostique (et thérapeutique)
Lymphomes non hodgkinien B à grandes cellules	Lymphocytaire	C'est la forme ganglionnaire de la LLC : petits lymphocytes normaux matures CD20+ CD5+ CD23+
	Histologie	C'est le lymphome le plus fréquent : il est agressif et la prise en charge doit être rapide.
	Immuno	Grands lymphocytes anormaux avec destruction diffuse de l'architecture ganglionnaire et index mitotique fort Les cellules expriment CD20+ Pronostic : score IPI qui utilise l'âge > 60 ans ; Ann Arbor ; état OMS ; LDH ; nombre de ganglions atteints Le traitement nécessite une chimiothérapie type R-CHOP : Rituximab (anti-CD20) ; Cyclophosphamide ; Anthracycline ; Vincristine ; Corticoïde C'est un type particulier de lymphome B qui se distingue par l'urgence thérapeutique due à la masse tumorale d'évolution rapide Il existe des formes endémiques en Afrique dues à l'EBV vs Europe = VIH URG THERAPEUTIQUE +++ /!\ sd de lyse, pas d'exérèse chirurgicale
Lymphome de Burkitt (Rare sauf chez l'enfant)	Histologie	Prolifération diffuse de cellules de taille moyenne du centre germinatif
	Immuno	Cellules expriment CD20 + CD10 + mais pas BCL-2 📢 Si présence de BCL-2 : diagnostic différentiel = folliculaire à petites cellules
	Génétique	Translocation (8 ; 14) ou (2 ; 8) ou (8 ; 22) = surexpression de c-MYC
	Clinique	Syndrome compressif de la région iléo-coecale Vérifier absence d'envahissement médullaire et méninges avec un myélogramme et ponction lombaire
Lymphomes non hodgkinien T	15% des lymphomes non hodgkiniens Sous-type selon le type de LT : Helper ; associé à HTLV1 ; anaplasique Expression des marqueurs T : CD3+ CD5+	

LYMPHOMES AGRÉSSIFS

« **Burkitt** Tient un **Grand Blaster** »

- **Burkitt**
- **Tient** : type T
- **Grand** : diffus à Grandes cellules
- **Blaster** : lymphoBlastique



Item 320 – MYÉLOME MULTIPLE DES OS

A GÉNÉRALITÉS			
Définitions	Plasmocyte	<p>Lymphocytes B activé en phase terminale de différenciation = il produit des anticorps (réponse humorale)</p> <p>🔔 Un plasmocyte normal n'est pas circulant ni ganglionnaire, il est présent dans la moelle osseuse</p>	
	Immunoglobuline = anticorps	<p>Protéine plasmatique constituée d'une chaîne lourde (M, G, A, D, E) et d'une chaîne légère (K ou L)</p> <p>Un plasmocyte = programmé pour produire un anticorps (chaîne lourde + légère) unique</p>	
	Pic monoclonal	<p>Chez le sujet normal, le taux des différentes classes d'immunoglobulines (Ig) est stable (cf. courbe d'électrophorèse)</p> <p>On parle de pic monoclonal quand il existe une quantité excessive d'un seul type d'immunoglobuline (pic à l'électrophorèse)</p> <p>Cela suppose qu'il existe un clone plasmocytaire les produisant en excès</p>	
	MGUS	<p>= <i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i></p> <p>Il s'agit d'une maladie dont le seul symptôme est d'avoir un pic monoclonal < 30 g/L à l'électrophorèse des protéines</p> <p>Très fréquent dans la population mais à risque de 1% par an d'évolution vers un myélome, Waldenstrom ou lymphome au total 10% développent un myélome.</p> <p>Devant tout MGUS, surveillance par EPP tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans</p>	
	Myélome	<p>Hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes médullaires tumoraux produisant une Ig monoclonale</p> <p>Cette prolifération peut être multifocale (d'où le nom de « myélome multiple »)</p> <p>🔔 On parle de myélome si on compte > 10% de plasmocytes au myélogramme</p>	
		Myélome indolent	<p>Myélome qui est asymptomatique ⇔ absence de critères dits « CRAB » ET de critères « SLiM »</p>
		Myélome symptomatique	<p>Myélome qui est symptomatique ⇔ présence d'au moins un critère dit « CRAB »</p> <p>ET/OU présence d'un critère dit de haut risque « SLiM »</p>

Épidémiologie	<p>Le myélome multiple représente 1% des cancers et 10% des hémopathies malignes</p> <p>On compte 5.000 nouveaux cas par an en France</p> <p>Age moyen au diagnostic = 70 ans (n'existe pas chez les enfants)</p> <p>Sexe ratio = 1</p> <p>Facteurs de risque connus : pesticides</p>
----------------------	---

A FOCUS SUR LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Pour diagnostiquer un myélome et le typer (indolent, symptomatique), il faut connaître deux types de critères :

Critères CRAB	Ce sont des items témoins du caractère symptomatique du myélome, à rechercher systématiquement en cas de gammopathie monoclonale :	
	C	Calcémie : hypercalcémie > 2,75 mmol/L
	R	Rein : créatinine > 177 micromol/L ou DFG < 40 mL/min
	A	Anémie : hémoglobine < 10 g/dL
	B	Bone : lésions osseuses lytiques dont au moins une > 5 mm
Critères SLiM	Ce sont des items qui témoignent d'un risque élevé de progression = à considérer comme un myélome symptomatique	
	S	Sixty % (60%) de plasmocytes médullaires au myélogramme
	Li	Light chain (ratio de chaînes légères) > 100
	M	MRI (IRM) : présence d'au moins 2 lésions focales à l'IRM

🏆 Les examens biologiques et radiologiques du myélome sont en fonction de ces items.

En conclusion, on parle de myélome devant > 10% de plasmocytes au myélogramme et la sécrétion d'une Ig monoclonale (lourde/légère) +/- les critères CRAB/SLiM

A SIGNES CLINIQUES

Le diagnostic de myélome peut être fait chez un patient asymptomatique (diagnostic biologique)

Au niveau clinique on retrouve :

AEG et Douleurs osseuses (70 %) :

- Apparition souvent **brutale**, souvent trompeuses et d'allure **banale**, aggravés par les mouvements et au port de charges
- Surtout squelette **axial** → rachis, côtes et bassin

/!\ **NB** : Ø *Sd tumoral* (Ø ADP Ø HSMG) et Ø *Fièvre*

Mais le plus souvent, il est révélé par :

Hypercalcémie	Elle révèle la maladie dans 30% des cas : c'est une urgence thérapeutique ! Elle est secondaire à la lyse osseuse par les plasmocytes tumoraux
Insuffisance rénale	Elle révèle la maladie dans 20% des cas : c'est une urgence thérapeutique ! Elle est secondaire à la précipitation des chaînes légères dans les urines , l'hypercalcémie ou des médicaments néphrotoxiques (AINS)...
Anémie	Elle est présente chez 70% des patients au diagnostic Elle est due à l'infiltration médullaire, à la sécrétion d'IL-6
Douleur osseuse	Elle est présente chez 2/3 des patients sous la forme de douleurs inflammatoires du squelette axial Elles sont dues à la lyse osseuse induite par les plasmocytes tumoraux

🔔 La lyse osseuse induit des fractures pathologiques qui peuvent se traduire par une **compression médullaire = chirurgie en urgence**

A EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Diagnostics	Myélogramme	Il sert à visualiser les plasmocytes tumoraux infiltrant la moelle Diagnostic affirmé si > 10% de plasmocytes tumoraux dans la moelle Plasmocytes : Cytoplasme très basophile, noyau ovalaire et excentré dans la cellule Caryotype (+/- FISH) pour rechercher les anomalies suivantes → /!\ Facteur Pronostic <ul style="list-style-type: none"> t(4;14) del(17p) 	
		Myélogramme non contributif Plasmocytomes supposés « Solitaires » pour être certain d'écarter un excès de Plasmocytes	
	Indications de BOM	EPS	Elle sert à identifier la fabrication d'immunoglobulines monoclonales (= identiques) par la tumeur Diagnostic de sécrétion d'Ig si pic dans la zone des gammaglobuline (ou bêtaglobuline)
			Elle sert à confirmer l'EPP + à typer la chaîne lourde et la chaîne légère de l'Ig Dans le myélome, l'isotype de l'Ig lourde est le plus souvent G , parfois A, jamais M De même, la chaîne légère est souvent K , parfois L.
			Il sert à quantifier les Ig lourdes + mettre en évidence une hypogamma réactionnelle des autres Ig 🔔 Il arrive qu'un myélome ne sécrète pas de chaînes lourdes mais que des chaînes légères Dans ce cas, il n'existe pas de pic mais juste une hypogamma La mise en évidence des chaînes légères se fera sur les examens urinaires
	Dosages sanguins	Dosage pondéral des ig	
	Dosages urinaires	Protéinurie urinaire	C'est l'examen de base qui est prescrit en néphrologie Si + : soit le glomérule laisse passer l'albumine, soit le tubule ne réabsorbe pas de chaînes légères 🏆 Une protéinurie avec BU négative évoque la présence de chaînes légères dans les urines 🏆 Une albuminurie lors d'un myélome fait suspecter une amylose AL (glomérulopathie)
		EPU	Si protéinurie + : elle sert à mettre en évidence un pic de chaînes légères monotypiques Si présence de chaînes légères dans les urines = protéinurie dite de « Bence-Jones »
		Immunofixation	Idem, elle permet de typer la chaîne légère en K ou L

Évaluation	Pour toute suspicion de myélome, il faut rechercher les critères CRAB, et si négatifs, les critères SLiM. Donc on prescrit toujours :		
	Calcémie	A corriger en fonction de l'albuminémie	
	Bilan rénal	Créatinine, ionogramme sanguin : surveillance de l'insuffisance rénale aiguë et de l'hyperkaliémie secondaire	
	NFS	Recherche d'une anémie normocytaire arégénérative (centrale) Au frottis : on retrouvera des rouleaux d'hématies liés à la présence du pic monoclonal Rechercher des plasmocytes circulants (mauvais pronostic) : si > 2 G/L = leucémie à plasmocytes	
	Imagerie	Elle a un rôle capital dans le bilan d'un myélome :	
		Scanner corps entier	Il doit être osseux, non injecté (car risque d'IRA fatale !!!) Recherche de lésions ostéolytiques
		IRM	Plus sensible pour détecter l'envahissement médullaire, à faire en complément du scanner Recherche de lésions focales ou diffuses d'aspect « poivre & sel » hypoT1, hyperT2
		TEP-Scanner	Examen recommandé au diagnostic pour suivre l'évolution sous traitement

A PRONOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Il faut savoir qu'on ne guérit pas du myélome : aujourd'hui, la rechute après traitement est quasi constante.
Le traitement est donc à pondérer en fonction du type de myélome (symptomatique vs indolent), de son pronostic, des comorbidités du patient

Pronostic	Score R-ISS	Il n'est pas à connaître Il comprend : albumine, β -globulinémie, LDH, présence d'anomalies génétiques (del17p, t(4,14), t(14,16))		
	Autres	Présence d'une maladie extramédullaire, plasmocytose, IRC, âge élevé, comorbidités...		
Complications	Hypercalcémie, IRA, anémie, compression médullaire, infections, amylose AL			
Traitement	Anti tumoral	Il n'est pas à connaître Ayez la notion que le traitement antitumoral est indiqué chez les patients avec critères CRAB et/ou SLiM (symptomatiques) Il repose sur chimiothérapie +/- forte dose avec autogreffe si patient < 70 ans		
		Prise en charge des symptômes et complications du myélome :		
	Symptomatique	Hypercalcémie	Urgence thérapeutique : ECG + HYPERHYDRATATION + CORTICOTHERAPIE + BIPHOSPHONATE IV Surveillance du poids et de la diurèse +++ USI + dialyse si anomalies ECG 🏆 ECG = ta raquette plate perd son rythme (tachycardie, raccourcissement du QT, T plate, allongement du PR, trouble du rythme)	
		IRA	Arrêt des néphrotoxiques, hydratation alcaline 🏆 Hydratation alcaline permet de limiter la précipitation de chaînes légères	

		Anémie	Évaluer la nécessité de transfusion, prescription d'EPO possible
		Lésion osseuse	Perfusion mensuelle de Biphosphonates pendant 2 ans Évaluer la nécessité d'une stabilisation osseuse (arthrodèse...) Urgence si compression médullaire : IRM rachis + chirurgie en urgence 🏆 Si patient récusé de la chirurgie on fera de la radiothérapie
		Infections	Les patients atteints de myélome sont immunodéprimés +++ (hypogammaglobulinémie) Vaccinations (grippe, pneumocoque...) en gardant à l'esprit que la réponse vaccinale est moins bonne

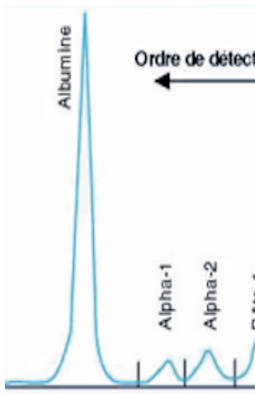
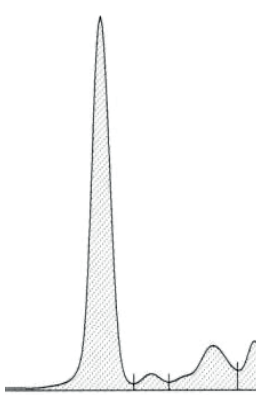


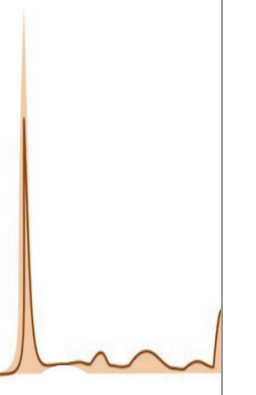
B MALADIE DE WALDENSTROM

La maladie de Waldenström est un **lymphome non-hodgkinien B** indolent (bas grade) dû à une prolifération de lymphoplasmocytes (stade avant le plasmocyte)
Il faut savoir que ces lymphoplasmocytes vont également sécréter une Ig qui sera « immature » ⇔ IgM = **pic monoclonal à IgM à l'EPP**
🏆 On dit pour l'ECN qu'un myélome à IgM n'existe pas : ce sera une maladie de Waldenström

Clinique	Le lymphoplasmocyte est encore présent dans les ganglions donc syndrome tumoral possible Les IgM peuvent être responsable de : syndrome d'hyperviscosité, cryoglobulinémie, activité anti-MAG (neuropathie)
Biologie	EPP : pic monoclonal confirmé par l' immunofixation qui montre que le pic correspond à une IgM Myélogramme : > 10% de lymphoplasmocytes
Imagerie	Échographie, scanner : recherche de ganglions profonds mais pas de lésions ostéolytiques !
Évolution	Syndrome d'hyperviscosité (lié au pic IgM), complications auto-immunes, complications liées aux cytopénies si envahissement médullaire, anomalies de l'hémostase (syndrome de Willebrand acquis), transformation en lymphome B de haut-grade, amylose AL.

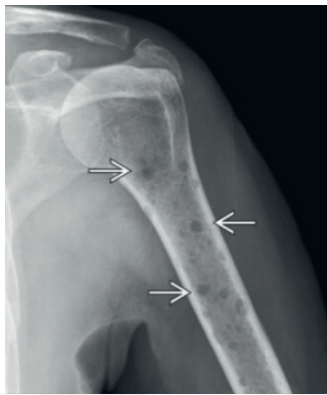

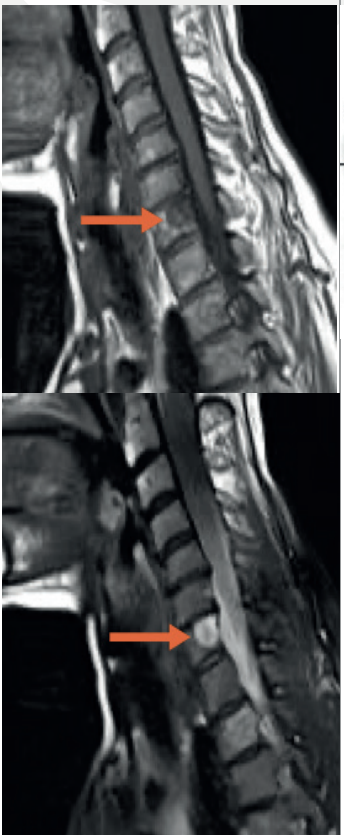
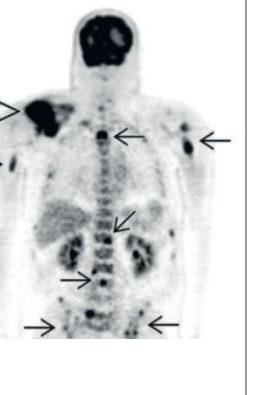
A FOCUS SUR L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES (EPS)

L'EPP est un examen à bien connaître car c'est lui qui nous permettra d'évoquer le myélome mais aussi diverses autres pathologies au programme.
C'est une méthode permettant de faire migrer les protéines sériques sur un gel : albumine et globulines dont α1, α2, bêta, gamma
Connaître le profil de migration normal permet d'identifier une anomalie quantitative de chacune de ces protéines :
🏆 **Les immunoglobulines (chaines lourdes seulement) migrent le plus souvent dans les gamma** (parfois dans les bêta)

EPP normale	PIC monoclonal	Hypergammaglobulinémie	Syndrôme néphrotique	Bloc bêtagamma
				
<p>🔔 Ne pas confondre albumine/pic</p>	<p>Pic unique dans les gamma Évoque un clone plasmocytaire</p>	<p>Toutes les fractions sont trop Évoque une MAI (polyclonale)</p>	<p>Perte d'albumine</p>	<p>Evoque une cirrhose</p>

A FOCUS IMAGERIE DU MYÉLOME

Un myélome sera évoqué devant des lésions à l'emporte-pièce, focales ou diffuses, **ostéolytiques** :

Radiographie	Scanner osseux	IRM T1/T2	TEP-Scanner
			

LE COUP DE POUCE

- Réviser cet item en plusieurs fois : comprenez les définitions, connaissez la clinique, sachez interpréter les examens puis vous saurez les prescrire au bon moment
- C'est un item transversal : soyez béton sur les notions d'hypercalcémie, de compression médullaire, d'IRA, infections (dermohypodermite, grippe, pneumonie)
- Gardez à l'esprit que le myélome est une maladie grave où les soins palliatifs jouent une place prépondérante

Soyez réguliers dans votre travail et surtout, forcez-vous à tout comprendre, vous retiendrez pour la vie !

FOCUS SUR LE MGUS

1^{ère} cause de pic monoclonale (60 %)

Fréquence = augmente avec l'âge

- 0,5 % à 30 ans
- 1-2 % pop. > 50%
- **10% pop. > 80 ans**

Critères :

- **IgMonoclonale** sans Hypogammaglobulinémie sévère
- Dosage des **chaînes légères sérique (sFLC)** dans la **norme** ou **peu élevée**
- **Plasmocytose médullaire faible < 10%** avec plasmocytes **NON dystrophiques**
- **Ø CRAB**

+1 % / an (10 % à 10 ans) de transformation **maligne** → **Myélome** ou plus rarement **Waldenström, LMNH, LLC**

Le risque de progression vers une hémopathie maligne est d'autant plus important que :

- **Pic initialement élevé**
- **Isotype non IgG**
- **Rapport κ/λ (sFLC=Free Light Chain) anormal**

Surveillance Clinique et Biologique régulière → tous les **6 mois** au départ puis **annuelle**

ATTEINTES RÉNALES DU MYÉLOME

Néphropathie myélomateuse

- Types d'atteinte :
 - Néphropathie à cylindres myélomateux = tubulopathie myélomateuse = le + fréquent (80%)
 - Sd de Fanconi
 - IRA fonctionnelle
 - Néphropathie de dépôts : amylose AL [(item 217) : 20% des myélomes (++)], surtout MGUS (50%)], sd de Randall

Néphropathie à cylindres myélomateux

- Facteurs favorisants :
 - Favorisent précipitation intra-tubulaires des chaînes légères :
 - HyperCa²⁺
 - DEC, quelle qu'en soit la cause
 - Infection
 - Médocs (aminosides néphrotox ; AINS ; IEC, ARA2 chez déshydraté)
 - PDC iodés

- Diag + :

Bio rénale	- IRNA souvent sévère, nue → Ø signes associés : Ø hématurie, Ø HTA, Ø œdèmes (parfois douleurs osseuses, AEG)
Urines 24h	- Protéinurie souvent forte (> 2 g/ L), essentiellement composée de chaînes légères d'Ig → maladies détectées par BU => si BU – & dosage pondéral protéinurie +, évoquer chaînes légères
EPU	- Pic étroit globulines (albumine < 10%, sinon chercher glomérulopathie : Randall ou amylose AL)
IF protéines (S & U)	- Indispensable pour identifier Ig monoclonale sécrétée, confirmer chaînes légères, préciser isotype
Néphélométrie chaînes légères libres sériques	- Oriente diagnostic (peu probable si taux < 500 mg/l) - Évalue réponse au traitement
PBR	- Non systématique - Cylindres dans la lumière des tubes distaux et collecteurs, polychromatophile au trichrome masson. - Altération de l'épithélium tubulaire - Fibrose interstitielle - IF : positive lambda ou kappa

- Traitement :

Traitement en urgence	- Objectif : limiter précipitation chaînes légères dans urines - Moyens : <ul style="list-style-type: none"> • Supprimer facteurs favorisants • Rétablir volémie normale • Assurer diurèse abondante : => dilue chaînes légères • Assurer diurèse alcaline (pH U > 7) Si IRNA sévère : hémodialyse avec membrane très haute perméabilité → épuration rapide chaînes légères
------------------------------	---

Syndrome de Fanconi

- Définition : anomalie transport **tubulaire proximal**
 - **Glycosurie normoglycémique**
 - Hypo-uricémie par fuite urinaire
 - **Diabète phosphaté** => **ostéomalacie** à long terme (avec douleur os)
 - Amino-acidurie généralisée
 - **Acidose métabolique** tubulaire proximale (type 2)
 - **Hypokaliémie** avec kaliurèse inadaptée
 - **Insuffisance rénale** lentement progressive dans un cas sur deux
- Survenue : rare si myélome symptomatique mais => toujours recherche prolifération plasmocytaire
- Anapath : Cristaux de chaînes légères endolysosomiaux des cellules tubulaires proximales
- Traitement :
 - Symptomatique : supplémentation phosphore, vit D, correction acidose métabolique

Insuffisance rénale fonctionnelle

- Atteinte **osseuse** sévère myélome => **hypercalcémie** aiguë
 - ⇒ **SPUPD** sévère => DEC => **hypovolémie**
 - ⇒ **IRNf**
- Traitement : correction DEC & hyperCa

Amylose

- **Définition** : L'amylose correspond à moins de 20% des cas, des atteintes rénales du myélome.
Il s'agit d'une maladie systémique avec dépôts extracellulaires des chaînes légères monoclonales en feuillet plissés.
- **Diagnostic** : lors d'un myélome, nous retrouvons une protéinurie faite d'albumine, un possible syndrome néphrotique, volontiers pur, ainsi qu'une insuffisance rénale avec des reins augmentés de volume. On note également une absence d'hématurie et d'HTA.
Le diagnostic d'amylose est souvent retardé du fait des symptômes parfois très divers et souvent peu spécifiques.
L'amylose est une maladie multi systémique pouvant toucher tous les organes, à l'exception du cerveau.
- **Anatomopathologie** :
On retrouve des dépôts extracellulaires d'un matériel protéique composé de chaînes légères d'Ig (le plus souvent lambda) et d'autres protéines (composants amyloïdes P).



Item 329 – CONNAÎTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS SANGUINS LABILES (PSL) ET LEUR SPÉCIFICITÉ

PRODUITS SANGUINS LABILES	
Définitions A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion sanguine = Administration de produits labiles issus du sang périphérique (globules rouges, plaquettes, plasma) <ul style="list-style-type: none"> - Collectés, préparés pour usage thérapeutique, qualifiés et distribués par l'Etablissement Français du Sang (EFS), opérateur civil unique en France, et par le Centre de transfusion sanguine des armées - Risques à prévenir, diagnostiquer et prendre en charge - Suivi du patient transfusé sous la responsabilité des médecins du site de délivrance de l'EFS ou d'un dépôt de sang conventionné avec l'EFS + responsabilité du prescripteur de l'établissement de soins + tout médecin qui peut mettre en évidence à distance de la transfusion un accident retardé - Système d'hémo-vigilance déclaratif des événements indésirables receveurs (EIR) (+ sécurité du donneur) ▪ Don de sang : en France chaque année 160.000 donneurs <ul style="list-style-type: none"> - Principes éthiques en France : bénévolat, anonymat, volontariat et gratuité du don Organisé sous l'égide de l'EFS - Critères d'aptitude au don définis par arrêté ministériel afin d'assurer la sécurité du donneur et du receveur - 2 types de produits : <ol style="list-style-type: none"> 1. Produits sanguins labiles (PSL) : concentrés de globules rouges (CGR), concentrés de plaquettes (CP), plasma frais congelé (PFC) thérapeutique, concentrés de granuleux (CG) préparés par l'EFS et dont la surveillance relève de l'hémo-vigilance +++ 2. Médicaments dérivés du plasma (albumine, immunoglobulines, facteurs de coagulation, etc.) : préparés par des industriels (Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) à qui le plasma prélevé par l'EFS est cédé), surveillance par la pharmacovigilance +++
Caractéristiques des PSL A	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prélèvement : Entretien pré-don (critères d'aptitude au don), prélèvement et repos avec surveillance post-don 2. Qualification biologique des dons <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractéristiques immuno-hématologiques des produits, inscrits ensuite sur l'étiquette <ul style="list-style-type: none"> - Antigènes de groupes sanguins (groupes ABO-RH1, phénotype RH-KEL1, éventuellement complété par un phénotype étendu Duffy, Kid, MNS) - B +/- typage plaquettaire HLA/HPA pour les CP, voire granulocytaire HNA/HLA pour les CG

	<ul style="list-style-type: none"> - B Pour certains produits détection d'anticorps anti-érythrocytaires (anti-A et -B immuns, Ac anti-érythrocytaires autres que ceux du système ABO) - B Anticorps anti-HLA classes I et II pour les dons de plasma et plaquettes issus de femmes non nullipares (prévention du TRALI immunologique) <p>▪ Dépistage de maladies transmissibles par le sang : si + destruction du produit et information du donneur</p> <ul style="list-style-type: none"> - ! Systématiquement à chaque don : hépatites B et C, VIH I et II, syphilis, HTLV I et II (systématique uniquement aux Antilles) - B Sur certains dons selon les épidémies (West Nile, Zika, Chikungunya, Dengue) - B Sur certains dons en fonction des séjours à risque du donneur (paludisme, maladie de Chagas) <p>3. Préparation : transformer en produit injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déleucocytation : réduire certains risques comme ceux liés au CMV, leucocytes résiduels $\leq 10^6$/CGR ou CP ou $\leq 10^4$/L de plasma > toujours ▪ Centrifugation et séparation du sang en Concentrés de Globules Rouges, Plasma et une couche plaquettaire ▪ Étiquetage des produits <ul style="list-style-type: none"> - B CGR : prêt à l'emploi = contient une solution anticoagulante et de conservation (CPD : citrate, phosphate, mannitol) pour conservation de 42 jours - B Couche plaquettaire : ne comporte pas suffisamment de plaquettes pour être transfusée seule, mélangée à 6 à 8 autres pour obtenir un mélange de concentrés plaquettaires (MCP) - Processus "d'atténuation des pathogènes" par injection d'un agent intercalant (Amotosalen) puis illumination par les UVA, agent éliminé secondairement > permet aussi une inactivation des lymphocytes T et la qualification "irradié" - B Plasma : congelé à -30°C dans les 24 heures après le prélèvement (catégorie 1, C1) ou dans les 72 heures après (catégorie 2, C2) ; sécurisation par quarantaine de 60 jours et libération en cas de négativité des tests microbiologiques réalisés sur un don suivant ou processus par Amotosalen <p>4. Contrôle qualité (conformité du volume, principe actif, déleucocytation)</p> <p>5. Distribution aux laboratoires d'immuno-hématologie et délivrance de façon nominative selon les recommandations de la HAS</p>
<p>Caractéristiques des PSL</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dons par aphérèse : préparation de concentré de plaquettes issu d'aphérèse (concentration de plaquettes à dose thérapeutique issue d'un seul donneur) et concentré de plasma issu d'aphérèse (volume plus important que celui issu du sang total) ▪ B Non préparés par l'EFS ▪ Plasma lyophilisé "PLYO" : préparé par le Centre de transfusion sanguine des armées, à partir de plasmas sécurisés ▪ Plasma thérapeutique "médicament" ou plasma solvant détergent (SD) : règles de pharmacovigilance, produit par des établissements pharmaceutiques, à partir d'un pool de plasmas de plusieurs donneurs, volume de 200 mL

Caractéristiques des PSL			
	CGR	CP	PFCS- e
Caractéristiques	<p>Hémoglobine ≥ 40 g</p> <p>Hématocrite 50 à 70%</p> <p>Hémolyse $< 0,8\%$ de Hb à 42J</p> <p>Volume moyen 284 ml</p> <p>Leucocytes $< 10^6$</p>	<p>Volume ≥ 100 ml</p> <p>pH $\geq 6,4$</p> <p>Plaquettes</p> <p>-Quantité 2×10^{11}</p> <p>-Concentration ≥ 600 G/L</p> <p>Amotosalen $\leq 2 \mu\text{M}$</p> <p>Leucocytes $< 10^6$</p>	<p>Volume ≥ 200 ml</p> <p>Facteur VIII :</p> <p>-Sécurisé Quarantaine $\geq 0,70$ UI/ml</p> <p>-Sécurisé Amotosalen $\geq 0,50$ UI/ml</p> <p>Fibrinogène ≥ 2 g/l</p> <p>Plaquettes $\leq 25.10^9/l$</p> <p>Hématie $\leq 6. 10^9/l$</p> <p>Amotosalen $\leq 2 \mu\text{M}$</p> <p>Leucocytes $< 10^4$</p>
Conservation	<p>42 Jours</p> <p>+2°C à +6°C</p>	<p>7J</p> <p>+20°C à +24°C (agitation)</p>	<p>1 an pour IA et 3 ans pour quarantaine</p> <p>- 25° C</p> <p>Décongélation au bain marie 37°</p> <p>30 min si < 400 ml</p> <p>40 min si < 600 ml</p> <p>50 min si ≥ 600 ml</p> <p>Après décongélation</p> <p>24h max entre +2°C et +6°C</p>
Transport	<p>+2°C à +10°C</p> <p>24h max entre +6° et +10°C</p>	<p>+18°C et +26°C</p> <p>2h max</p> <p>Entre +18°C et +20°C</p> <p>Ou entre +24°C et +26°C</p>	<p>- 25° C</p> <p>48h max $> -25^\circ$ et $< -10^\circ\text{C}$</p>
Doses	<p>Prescrire 1 CGR à la fois (sauf urgence)</p> <p>Puis évaluation</p>	<p>Ordonnance doit comporter :</p> <p>-Le poids du patient</p> <p>-La NP datée</p> <p>-La posologie en prophylactique et curatif de 0,5 à 0,7 10^{11} / 10 kg</p> <p>Légitime de transfuser dans la partie haute les enfants et les patients en HDJ</p> <p>Néonatalogie 0,1 à 0,2 10^{11} / Kg avec un volume de 15 ml/ kg sans dépasser 20 ml/kg</p>	<p>-Transfusion : 10 à 20 ml/kg (permet atteindre Facteur à un mini de 30%)</p> <p>-Échange : volume échangé 60 ml/kg</p>
Débit	<p>Adulte : 60 à 90 min / max 3H</p> <p>Sujet âgé ou insuffisant cardiaque : 1 ml/kg/h</p> <p>Nouveau-né : 5 ml/ kg/h</p>	<p>Le plus souvent en 30 min</p>	<p>Le plus souvent en 30 à 120 minutes en fonction de l'urgence et la tolérance hémodynamique</p>
Règles de compatibilité	<p>Compatibilité ABO.RH1 pour tous</p>	<p>Antigénocompatibilité ABO : A chaque fois que cela est possible, ne pas apporter les antigènes ABO correspondant aux anticorps du receveur</p>	<p>Compatibilité ABO plasmatique : ne pas apporter les anticorps correspondants aux antigènes ABO du receveur</p>

GROUPES SANGUINS ÉRYTHROCYTAIRES

Définitions

A

- **Groupes sanguins érythrocytaires** = **Antigènes** exprimés à la surface du globule rouge, **génétiquement transmis** et reconnus par des anticorps spécifiques
- Des antigènes codés par les différentes formes alléliques d'un même gène appartiennent au même **système de groupe sanguin** (ex : les antigènes A et B, codés par les allèles A et B du gène ABO, appartiennent au système de groupe sanguin ABO)
- **Caractère immunogène du polymorphisme** des groupes sanguins érythrocytaires : implication en transfusion, dans le suivi de grossesse, dans les greffes et transplantations
- Autres interactions avec le milieu : susceptibilité individuelle à des pathogènes (ex : Covid et susceptibilité du groupe A > groupe O)
- Près de **380 antigènes** de groupes sanguins répartis dans **43 systèmes différents**, classés selon leur nature biochimique

Classification des groupes sanguins

A

- **Antigènes de nature glucidique** : Chef de file = **système ABO**
 - **2 antigènes courants et actifs** : **A et B** codés respectivement par 2 allèles A et B ; **1 antigène inactif** : allèle **O**
 - En fonction du génotype, **4 phénotypes différents** : **groupe A** qui exprime l'antigène A (génotype : A/A ou A/O), **groupe B** qui exprime l'antigène B (B/B ou B/O), **groupe AB** qui exprime les deux antigènes A et B (A/B) et **groupe O** qui n'exprime aucun des deux antigènes (O/O) ; allèles A et B codominants entre eux et dominants par rapport à O
 - Antigènes = produits secondaires des gènes : nécessité d'un intermédiaire protéique (enzyme) pour aboutir à l'antigène
 - **Véritables groupes tissulaires** : pas restreints au globule rouge mais partagés notamment avec l'endothélium vasculaire ou l'épithélium de nombreux organes (reins, foie, cœur, poumon) --> **respect de compatibilité pour transplantation** 🔔
 - **Ubiquitaires dans la nature** : pas propres à l'homme, partagés par de nombreuses espèces, virus ou bactéries, dont celles du microbiote --> présence d'anticorps ABO en dehors de toute stimulation interhumaine (grossesse, transfusion)
 - **Anticorps naturels** (stimulation environnementale) **et réguliers** (présence constante) = Danger constant dès la première transfusion incompatible 🔔, détectés par **groupage ABO**
 - **Receveur universel** = **O** pour les **transfusions de CGR**

Groupes ABO	Antigènes sur hématies	Anticorps dans plasma	Génotypes
A	A	Anti-B	A/A ou A/O
B	B	Anti-A	B/B ou B/O
AB	A et B	Aucun	A/B
O	Ni A ni B	Anti-A et anti-B	O/O

	<ul style="list-style-type: none">▪ Antigènes de nature protéique : chef de file = RH (anciennement Rhésus)<ul style="list-style-type: none">- Antigènes propres à l'Homme : ne surviennent qu'APRES une stimulation interhumaine, transfusion ou grossesse incompatible (mère D- (Rhésus négatif) porteuse d'un fœtus D+ (Rhésus positif))- Anticorps immuns et irréguliers (inconstants), détectés par la recherche d'anticorps irréguliers (RAI) ; danger potentiel en cas de transfusion ou grossesse incompatible <p>Parmi les 40 systèmes de groupe sanguin décrits, 5 sont explorés en routine (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS)</p>																							
Classification des groupes sanguins A	<ul style="list-style-type: none">▪ Système Rh : 56 antigènes dont 5 sont recherchés en routine<ul style="list-style-type: none">- Antigène RhD : le + immunogène ; allèle RHD actif et allèle d inactif, phénotype D+ (RH1, 85%, le fameux Rhésus positif, génotype RHD/RHD ou RHD/d) ou phénotype D- (RH-1, 15%, génotype d/d) ; détermination faite de façon indissociable avec le groupage ABO dans le cadre de l'analyse groupage ABO-RH/D- Antigènes C (RH2) et c (RH4) : individus C+ et c+ (RH :2,4), C+ et c- (RH :2,-4) et C- et c+ (RH :-2,4)- Antigènes E (RH3) et e (RH5) : individus E+ et e+ (RH :3,5), E+ et e- (RH :3,-5) et E- et e+ (RH :-3,5)▪ Système KEL :<ul style="list-style-type: none">- 36 antigènes dont 1 exploré en routine, l'antigène K (KEL1) qui détermine les phénotypes K+ (KEL1, 9%) ou K- (KEL-1, 91%)▪ Système Duffy :<ul style="list-style-type: none">- 5 antigènes dont 2 recherchés en routine, antigènes Fy^a (FY1) et Fy^b (FY2) qui déterminent les phénotypes Fy(a+b+) (FY :1,2), Fy(a-b+) (FY :-1,2) et Fy(a+b-) (FY :1,-2)- A noter un phénotype Fy(a-b-) (FY :-1,-2), spécifique des populations originaires d'Afrique subsaharienne, qui peut poser des problématiques transfusionnelles complexes notamment chez les drépanocytaires▪ Système Kidd :<ul style="list-style-type: none">- 3 antigènes dont 2 recherchés en routine, antigènes Jk^a (JK1) et Jk^b (JK2) qui déterminent les phénotypes Jk(a+b+) (JK :1,2), Jk(a-b+) (JK :-1,2), Jk(a+b-) (JK :1,-2)▪ Système MNS :<p>50 antigènes dont 2 recherchés en routine, antigènes S (MNS3) et s (MNS4) qui déterminent les phénotypes S+s+(MNS :3,4), S-s+(MNS :-3,4), S+s- (MNS :3,-4)</p>																							
<table><tr><th>Systèmes</th><th>Antigènes</th><th>Analyse permettant la recherche des antigènes</th><th>Analyse permettant la détection des anticorps</th></tr><tr><td>ABO</td><td>A et B</td><td rowspan="2">Groupage ABO-RD1/D</td><td>Groupage ABO</td></tr><tr><td rowspan="2">RH</td><td>D (RH1)</td><td rowspan="6">Phénotype RH-KEL1/Rh-Kell</td><td rowspan="6">RAI</td></tr><tr><td>C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5)</td></tr><tr><td>Kell (KEL)</td><td>K (KEL1)</td></tr><tr><td>Duffy (FY)</td><td>Fy^a (FY1), Fy^b (FY2)</td></tr><tr><td>Kidd (JK)</td><td>Jk^a (JK1), Jk^b (JK2)</td></tr><tr><td>MNS</td><td>S (MNS3), s (MNS4)</td></tr></table>				Systèmes	Antigènes	Analyse permettant la recherche des antigènes	Analyse permettant la détection des anticorps	ABO	A et B	Groupage ABO-RD1/D	Groupage ABO	RH	D (RH1)	Phénotype RH-KEL1/Rh-Kell	RAI	C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5)	Kell (KEL)	K (KEL1)	Duffy (FY)	Fy ^a (FY1), Fy ^b (FY2)	Kidd (JK)	Jk ^a (JK1), Jk ^b (JK2)	MNS	S (MNS3), s (MNS4)
Systèmes	Antigènes	Analyse permettant la recherche des antigènes	Analyse permettant la détection des anticorps																					
ABO	A et B	Groupage ABO-RD1/D	Groupage ABO																					
RH	D (RH1)		Phénotype RH-KEL1/Rh-Kell	RAI																				
	C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5)																							
Kell (KEL)	K (KEL1)																							
Duffy (FY)	Fy ^a (FY1), Fy ^b (FY2)																							
Kidd (JK)	Jk ^a (JK1), Jk ^b (JK2)																							
MNS	S (MNS3), s (MNS4)																							

RÈGLES IMMUNOLOGIQUES DE TRANSFUSION

Définitions

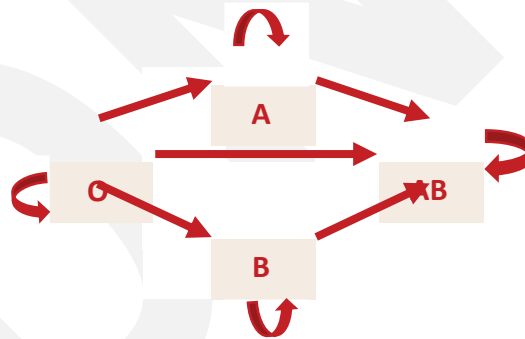
A

- **Compatibilité** : **prévenir un conflit immunologique** entre les anticorps produits par le receveur, et les antigènes des cellules transfusées (globules rouges et plaquettes), ou entre les anticorps présents dans le produit transfusé issu du donneur (plasma) et les cellules du sang circulant du receveur
 - Anticorps préexistants chez le receveur ou restimulés à la suite d'une stimulation primaire
- Conséquences variables (selon produit transfusé et anticorps présents) : de l'absence de rendement transfusionnel jusqu'au décès du receveur

Compatibilité et CGR

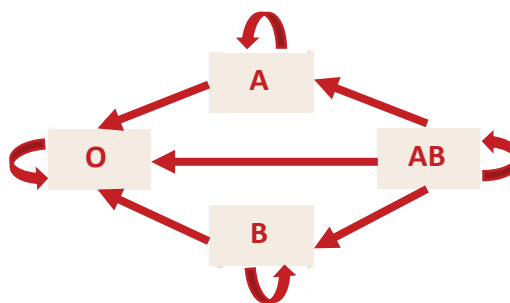
A

- Prévenir un **conflit Ag/Ac anti-érythrocytaire immédiat** (anticorps préexistants), **retardé** (anticorps indétectable au moment de la transfusion, restimulé par la transfusion) et l'**apparition d'Ac d'immunisation primaire** (allo-immunisation)
- **Anticorps du système ABO** : **naturels et réguliers**, anti-A chez les B, anti-B chez les A, anti-A et anti-B chez les O, aucun chez les AB
 - **Détermination du groupe ABO du patient** : éviter d'apporter les antigènes correspondants aux anticorps du receveur
 - **Transfusion isogroupe** (du O à du O...) ou **non isogroupe compatible** (sang O à du A, à du B...)
 - **Donneurs de sang O = universels** (peuvent être transfusés à tous les groupes)



- **Anticorps associés aux autres groupes sanguins** (RH, KEL, FY, JK, MNS) : **immuns et irréguliers** (car produits de façon inconstante chez des individus exposés via transfusion ou grossesse), produit d'une allo-immunisation
 - **Recherche d'agglutinines irrégulières** (Ac agglutinent les GR in vitro)
 - **Si RAI positive** : sélection des CGR dont les hématies n'expriment pas l'antigène correspondant pour prévenir un conflit immunologique = **CGR phénotypés**
- **Contrôle ultime au lit du malade (CULM)** : concordance ABO du CGR sélectionné
- Autres règles de compatibilité : éviter les Ac d'allo-immunisation
 - **Antigène D (RH1)** : **compatibilité réglementaire**, tout individu D négatif doit recevoir des CGR D négatifs (antigène le plus immunogène de tous les Ag de groupes sanguins)
 - **Autres antigènes du système RH** (C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5)) et antigène K (KEL1) :
 - Réglementaire pour les **femmes jusqu'à la fin de la période procréative** (préserver un avenir obstétrical, Ac responsables d'une maladie hémolytique du fœtus ou du nouveau-né en cas de grossesse incompatible)
 - Recommandée pour les **patients polytransfusés**

	Extension de la compatibilité vis-à-vis des autres groupes sanguins (FY, JK, MNS) en fonction de la situation clinicobiologique et du statut de haut répondeur du patient
Compatibilité et CP B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antigènes du système ABO (en moindre densité que sur les CGR) : une incompatibilité ABO peut engendrer un mauvais rendement transfusionnel, mais non systématique ; conseil de respecter la compatibilité ABO dans la mesure du possible ▪ Antigènes HLA : compatibilité HLA de classe 1 jamais réalisée chez un individu non immunisé ; anticorps correspondants recherchés si on sait que protocole itératif de transfusions plaquettaires ou si état réfractaire (absence de rendement transfusionnel) avec anti-HLA, utilisation de concentrés de plaquettes d'aphérèse issus d'un seul donneur ▪ Antigènes spécifiques HPA (human platelet antigen) : immunisation moins fréquente ; si à l'origine d'un état réfractaire utilisation de CPA HPA compatibles
Compatibilité et PFC A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le plasma apporte les anticorps naturels ABO du donneur en quantité importante : règles de compatibilité inverses de celles de la transfusion de CGR 🛎 = ne pas apporter d'anticorps dont la cible est présente sur les GR du receveur 3 cm ▪ Plasma AB = plasma universel : ne contient pas d'anticorps du système ABO





Item 329 – CONNAÎTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS SANGUINS LABILES (PSL) ET LEUR SPÉCIFICITÉ

INDICATIONS ET QUALIFICATIONS DES PRODUITS SANGUINS LABILES

CGR
A

- **“Patient blood management”** : gestion du sang centrée autour des besoins spécifiques du patient ; approche multidisciplinaire, principes de la médecine fondée sur des preuves
 - **Optimisation de l'hématopoïèse** (traitement spécifique d'une anémie, contexte préopératoire)
 - **Minimisation des pertes de sang** (gestion de l'hémostase et modalités d'épargne sanguine pré-, per- et postopératoires)
 - **Optimisation de la tolérance à l'anémie** (maintien d'une stabilité hémodynamique, oxygénation adéquate, contrôle de la douleur et de la sédation, normothermie et traitement rapide de toute infection)
- **Transfusion de CGR** : objectif d'apporter une **oxygénation tissulaire adéquate** en cas d'anémie symptomatique ou en deçà d'un certain seuil, en fonction du terrain et des comorbidités ; **l'indication ne doit pas reposer que sur le seuil d'hémoglobine** 🛎 ; prendre en compte la tolérance de l'anémie et le rapport bénéfice/risque pour chaque patient
- **Contexte péri-opératoire** :
 - **7 g/dL** : tout patient **sans antécédent**
 - **8-9 g/dL** : d'**antécédents cardio-vasculaires**
 - **10 g/dL** : **intolérance**, d'**insuffisance coronarienne aiguë** ou de **prise de bêtabloquants**
- Contexte **de transfusion massive (TM)** : transfusion massive selon l'HAS = > **10 CGR transfusés en moins de 24 heures ou la moitié de la masse sanguine remplacée en moins de 3 heures**
 - Objectif de transfusion précoce pour prévenir la coagulopathie post traumatique
 - Mesures de réanimation spécifiques, volet transfusionnel avec **administration rapide de “packs” transfusionnels** dont les ratios permettent d'être proches de la composition du sang total (*1 pack = 3 CGR et 3 PFC + A CP dès le 2ème pack*)
- **Contexte de transfusion en urgence** : prélèvements avant transfusion nécessaire, pas de dérogation aux règles de contrôle ultime
 - **Urgence vitale immédiate** (sans délai) et absence de résultats : CGR O, KEL :-1, PFC AB pour tous les patients ; RH :-1 pour femmes < 50 ans, RH :1 pour les autres
 - 1 détermination disponible : CGR O, RH-KEL1 compatibles, PFC AB
 - **Urgence vitale** (< 30 min), ABO-RH1 et RH-KEL1 disponibles : CGR compatible ABO-RH1, RH-KEL1
 - **Urgence relative** (2 à 3 heures) : toutes les analyses sont disponibles
- **Patient traumatisé hors TM** :
 - **8-9 g/dL** à privilégier
- **Contexte onco-hématologique** :
 - **8 g/dL** en cas d'**hémopathie maligne**, de **greffe** ou de **tumeurs solides**
 - **10 g/dL** en cas d'**intolérance** ou de **pathologie cardio-vasculaire associée**


- **Transfusion en gériatrie (> 80 ans)** : 1 CGR à la fois + contrôle post-transfusionnel, dépistage patients à risque (HTA, valvulopathie sévère), débit < 5 mL/min /15 min, durée moyenne 2h
 - **10 g/dL : intolérance**
 - **8 g/dL : insuffisance cardiaque ou coronarienne**
 - **7 g/dL** : les autres
 - **Non recommandé** :
 - Anémies carentielles 🛎 (Fer, B9, B12) d'installation progressive, relevant de thérapies spécifiques avec un très rare recours aux transfusions
 - **B Prescription de CGR chez l'enfant : accord parental** 🛎
 - Quantité à transfuser = $\Delta\text{Hb} \times 3 - 4 \times \text{poids (kg)}$, sans dépasser 20 mL/kg
 - Systématiquement **isogroupe et iso-rhésus, déleucocytés +++**
 - ⚠ Phénotypés si transfusions itératives, compatibilisés si RAO + ou drépanocytose, irradiés si cancer en cours de traitement, greffé ou autre déficit immunitaire
- B** Les CGR de base peuvent faire l'objet de qualifications particulières (phénotypés, compatibilisés) ou transformations (irradiation, déplasmatisation, réduction de volume), dans des indications précises :
- **Irradiation** :
 - Exposition entre 25-45 grays dans les 28 j /prélèvement
 - Objectif d'**inactivation des lymphocytes T** afin d'éviter un GvH
 - Impacts de la transformation : **réduction de durée de conservation** (lésions induites aboutissant à la libération de K+) ; utilisation dans les 14J sans dépasser le délai de 28J, utilisation dans les 48H max pour une EST ou TM d'un nouveau-né, utilisation dans les 24H pour une TIU
 - **Indications** :
 - Déficit immunitaire cellulaire congénital
 - Déficit immunitaire profond sauf VIH
 - Anti-lymphocytaire CD52
 - Transfusion intra-familiale
 - Allo-greffe CSH de J0 à 1 an voire définitif
 - Auto-greffe CSH de J0 à 3M (1 an si irradiation corporelle totale)
 - Chimiothérapie agressive de J0 à 1 an après la fin du traitement
 - Néonatalogie : transfusion in utero puis jusqu'à 6M d'âge corrigé, exsanguino-transfusion et transfusion massive
 - **Déplasmatisation** :
 - Élimination de la majeure partie du plasma d'un CGR
 - Objectif de **réduire la concentration en protéines humaines totale < 0,5 g/unité**
 - Impacts de la transformation : **conservation 24H** (10J en cas de solution de conservation)
 - **Indications** :
 - Antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures (sévérité 3) ou de sévérité inférieure mais répétées
 - Présence d'anti-IgA chez un déficitaire en IgA
 - **Phénotypé** :
 - **Phénotype RH-KEL1**
 - Tout patient immunisé
 - Patient non immunisé : anémie hémolytique auto-immune, femmes avec avenir obstétrical, hémoglobinopathies, transfusions itératives, groupe sanguin rare
 - **Phénotype étendu**
 - Immunisation contre un antigène autre que RH-KEL1
 - Si possible, dans les anémies hémolytiques auto-immunes, en attente des explorations

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Compatibilisé : <ul style="list-style-type: none"> - Hématies de la tubulure testées vis-à-vis du plasma/sérum du patient, la réaction obtenue doit être négative --> CGR compatibilisé - Durée de validité identique à celle de la RAI (3 jours) - Indications : <ul style="list-style-type: none"> • Obligatoire en cas de RAI positive ou d'antécédent de RAI positive et chez le nouveau-né avec EDA positif né de mère allo-immunisé • Recommandée chez le drépanocytaire même si la RAI est négative ou en absence d'antécédent de RAI positive ▪ B CMV négatif : la déleucocytation généralisée assure une prévention du CMV par transfusion pour tous les patients ; plus lieu de prescrire la qualification "CMV négatif" ▪ B VHE négatif : dans le cas de mélanges, le contrôle de l'absence du génome viral se fait sur chaque don entrant dans sa composition ; indiqué si hépatite chronique, greffe de CSH, transplantation et immunodépression
<p>CP B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion de plaquettes : prévenir une hémorragie en présence d'une thrombopénie (transfusion prophylactique) ou corriger une hémorragie en présence d'une thrombopénie (transfusion curative) = situation d'urgence transfusionnelle ▪ Correction d'une thrombopénie centrale : <ul style="list-style-type: none"> - Avec syndrome hémorragique : CP en urgence - En prophylactique : seuil transfusionnel déterminé par la numération plaquettaire (NP), modulé en fonction de facteurs hémorragiques associés et de la cinétique de décroissance de la NP <ul style="list-style-type: none"> • 10 G/L : aucun facteur de risque • 20 G/L : fièvre, cinétique de décroissance, traitement antiplaquettaire, lésions à potentiel hémorragique • 50 G/L : CIVD, geste invasif, traitement anticoagulant • 80 G/L : péridurale • 100 G/L : neurochirurgie, chirurgie du segment postérieur de l'œil ▪ Correction d'une thrombopénie périphérique : <ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital - CIVD au cours des leucémies aiguës (pro-myélocyaires) avec NP < 50 G/L - Purpura thrombopénique auto-immun, uniquement si urgence vitale, car les plaquettes transfusées sont détruites au même titre que les plaquettes autologues <p>Lors d'un saignement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dose de plaquettes : dépend du poids du patient 0,5 à 0,7 x 10¹¹/10kg ; sur la prescription en nombre absolu de plaquettes ou en unités (1 unité = 0,5 10¹¹ plaquettes) ▪ Bilan pré-transfusionnel : groupe ABO seul nécessaire, car les plaquettes portent des antigènes ABO ; délivrées que sur présentation du groupe sanguin ▪ Compatibilité : préférable mais non obligatoire de respecter la compatibilité ABO comme pour les CGR ; densité d'antigènes ABO beaucoup plus faible sur les plaquettes, mais rendement transfusionnel optimisé en respectant la compatibilité <ul style="list-style-type: none"> - Certains CP contiennent des anticorps anti-A et anti-B du donneur, de type hémolytique : conflit immunologique avec les GR du receveur, doivent être transfusés en isogroupe ▪ Choix des produits : mélanges de CP (MCP) et CP d'aphérèse (CPA) = même fonctionnalité hémostatique <ul style="list-style-type: none"> - CPA (issu d'un seul donneur, ne présentant qu'un seul phénotype HLA et/ou HPA) réservé aux patients dont le rendement transfusionnel est diminué par la production d'anti-HLA ou anti-HPA ▪ Rendement plaquettaire : <ul style="list-style-type: none"> - Curatif : évalué par l'arrêt du saignement - Prophylactique : évalué par l'augmentation de la numération plaquettaire, > 10 G/L à 24h, ou par le "Correct Count Increment" > 7

	<p>$CCI = [NP \text{ après transfusion (G/L)} - NP \text{ avant transfusion (G/L)} \times \text{surface corporelle (m}^2\text{)} \times 100] / \text{Nombre de plaquettes transfusées (x } 10^{11}\text{)}$</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ État réfractaire : absence de rendement transfusionnel plaquettaire objectivé 2 fois sur le CCI ou la NP, avec des CP dont la dose est adaptée au poids du patient, compatible en ABO, et de fraîcheur < 48h <ul style="list-style-type: none"> - Éliminer les causes de consommation excessive (hypersplénisme, CIVD, fièvre, interférence médicamenteuse (amphotéricine B)), puis recherche une origine immunologique (anti-HLA ou anti-HPA chez le receveur)
<p>PFC</p> <p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion de plasma frais congelé : source de facteurs de coagulation et de protéines à activité coagulante <ul style="list-style-type: none"> - Association : <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie aiguë ou geste à risque hémorragique • ET anomalie profonde de l'hémostase définie par : fibrinogène < 1 g/L, TP < 40%, TCA > 1,5 à 1,8 x le témoin => Posologie de 10 à 15 mL/kg - Épuration de substances ou anticorps toxiques par échanges plasmatiques (ex : microangiopathies thrombotiques) <ul style="list-style-type: none"> => Posologie de 40 à 60 mL/kg (1 à 1,5 masse plasmatique) - Transfusion massive - Neurochirurgie avec TP < 50% pour TC grave ou < 60% pour pose d'un capteur - Chirurgie cardiaque avec TP < 40% - Au cours des CIVD si effondrement du TP (< 35-40%) associé à une hémorragie active ou potentielle - Enfants > 29 semaines en détresse vitale si facteurs < 20% - Substitution V ou XI ▪ En deuxième intention : surdosage grave en AVK en l'absence de CCP, TIH en absence de CCP ne contenant pas d'héparine, hémorragie sous fibrinolytique et indisponibilité d'acide tranexamique, SHU atypique après essai en 1ère intention de l'ECULIZUMAB, déficits en XI et XIII ▪ Contre-indiqué : si anticorps anti-IgA chez déficitaire en IgA ou si allergie à l'amotosalen ou aux psoralènes ▪ Choix des produits : plusieurs types de plasma frais congelé, peuvent être utilisés indifféremment dans ces différentes indications ▪ Compatibilité : <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps naturels anti-A et anti-B du donneur présents dans le plasma, peuvent entrer en conflit immunologique avec les antigènes ABO des GR du receveur : règles inverses de celles appliquées pour la transfusion de CGR ▪ Qualification particulière : plasma testé négatif pour le VHE indiqué au cours des greffes d'organes, des greffes allogéniques de CSH, des déficits immunitaires congénitaux, des hépatopathies chroniques
PRISE EN CHARGE	
<p>Épargne transfusionnelle</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Épargne transfusionnelle en péri-opératoire : <ul style="list-style-type: none"> - Optimiser la masse érythrocytaire : dépistage des anémies préopératoires (recherche de carence martiale), recherche d'indication d'agents stimulants de l'érythropoïèse (orthopédie) - Minimiser les pertes sanguines : dépistage des troubles de l'hémostase à l'interrogatoire, gestion des anti-coagulants et anti-agrégants plaquettaires, bonne hémostase chirurgicale

	<ul style="list-style-type: none"> - Améliorer la tolérance à l'anémie : détermination du seuil transfusionnel pour chaque patient, surveillance des signes d'intolérance, optimisation du débit cardiaque, ventilation et oxygénation ▪ Principes applicables aussi en secteur de médecine et de soins critiques ; seuils transfusionnels en fonction des circonstances pathologiques et des comorbidités ▪ Alternatives à la transfusion : <ul style="list-style-type: none"> - Apport de fer : uniquement si carence martiale - Érythropoïétine : en préopératoire orthopédique si anémie modérée (10 à 13 g/dL et pertes de sang estimées de 90 à 1800 mL - Acide tranexamique : en péri-opératoire d'une chirurgie hémorragique ou polytraumatisé dans les 3 premières heures - Récupération-retransfusion : préopératoire (cardiaque et vasculaire, CI si infection, utilisation de colles biologiques, lavage si volume réinjecté > 1L), post-opératoire (6 premières heures maximum après l'intervention) - Transfusion autologue programmée : contexte de phénotype rare
Étape pré-transfusionnelle A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyses immuno-hématologiques obligatoires pour une transfusion de CGR : <ul style="list-style-type: none"> - 2 déterminations de groupages ABO-RH1 et de phénotype RH-KEL1 : en l'absence de résultats, utilisation résultats antérieurs si concordance stricte de l'identité du patient - 1 recherche d'agglutinines irrégulières : avant toute nouvelle transfusion, dès lors que le délai de validité (3 jours) est dépassé, délai porté à 21 jours si le résultat est négatif et en l'absence de transfusion, grossesse ou transplantation dans les 6 mois précédents ; B pour le fœtus --> RAI de la mère < 3 jours, nouveau-né avant 4 mois --> RAI de la mère entre 72 heures avant l'accouchement et 4 mois après, nouveau-né après 4 mois --> RAI de l'enfant < 3 jours - Phénotype étendu : systématique en cas de transfusions itératives ou d'anticorps dirigé contre un antigène autre que RH1 à RH5 et KEL1 - Epreuve de compatibilité : obligatoire en cas de RAI positive ou d'antécédent de RAI positive, recommandé chez le drépanocytaire ▪ Analyses immuno-hématologiques obligatoires pour une transfusion de CP : <ul style="list-style-type: none"> - 2 déterminations de groupages ABO-RH1 et de phénotype RH-KEL1 - Recherche d'allo-immunisation anti-HLA 1 : chez des femmes avec antécédents obstétricaux, sujets préalablement transfusés ou un mauvais rendement transfusionnel, dans le cadre de situation nécessitant un support transfusionnel répété en CP et greffe de CSH ▪ Analyses immuno-hématologiques obligatoires pour une transfusion de PFC : <ul style="list-style-type: none"> - 2 déterminations de groupages ABO-RH1 et de phénotype RH-KEL1 ▪ Information du patient de la possibilité d'une transfusion, tracé dans le dossier transfusionnel ▪ Ordonnance : identité du patient et du prescripteur, date et heure de prescription, degré d'urgence, contexte pathologique, dose, qualifications... ▪ Délivrance des PSL par le site transfusionnel de l'EFS ou un dépôt de sang conventionné avec l'EFS
Étape trans-fusionnelle A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réalisée par un infirmier, sous la responsabilité d'un médecin : mise en place et surveillance immédiate <ol style="list-style-type: none"> 1. Information et consentement du patient 2. Identité déclarée par le patient 3. Concordance d'identité (par rapport à la prescription, la fiche de délivrance nominative, et celle déclarée par le patient interrogé) 4. Concordance de groupage (résultats des analyses et ceux de la fiche de délivrance) 5. Concordance de produit 6. Contrôle de compatibilité ABO pour les CGR : sang du patient et celui du CGR sur une carte de contrôle ultime

	<div data-bbox="363 136 671 510"> <p>ISO GROUPE COMPATIBLE : PATIENT A CULOT A</p> </div> <div data-bbox="751 136 1059 521"> <p>NON ISO GROUPE COMPATIBLE : PATIENT A CULOT O</p> </div> <div data-bbox="1150 136 1458 521"> <p>NON ISO GROUPE INCOMPATIBLE : PATIENT A CULOT B</p> </div> <ol style="list-style-type: none"> Mise en place perfuseur adapté, débit selon l'état du patient) Surveillance (1 heure avant et sous observation directe les 15 premières minutes : pouls, tension artérielle, température + fréquence respiratoire et SaO₂ si > 80 ans ; toutes les 30 minutes puis 2 heures après) Traçabilité (dossier transfusionnel, poche conservée deux heures après la transfusion avant destruction, et retour de traçabilité vers le site délivreur)
<p>Étape post transfusionnelle</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance de l'efficacité de la transfusion : <ul style="list-style-type: none"> Transfusion de CGR : disparition de la symptomatologie lors d'une anémie aiguë (normalisation du pouls et de la tension artérielle), augmentation du taux d'hémoglobine dans les 15 minutes et à 24 heures lors d'une anémie chronique (1 g/dL par CGR transfusé chez un patient de 70-80 kilos) Transfusion de plaquettes : en théorie, calcul du rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) et du corrected count increment (CCI), en pratique disparition du syndrome hémorragique en cas de transfusion curative, maintien d'un taux de plaquettes au-dessus du seuil souhaité en situation préventive Absence de rendement transfusionnel : peut ne s'accompagner d'aucun signe clinique immédiat <ul style="list-style-type: none"> Grand nombre de paramètres, inhérent au produit et/ou au malade, à commencer par une quantité insuffisante de produit transfusé Si malgré une nouvelle transfusion, persistance de l'inefficacité, recherche d'incident transfusionnel, essentiellement un conflit immunologique par incompatibilité Surveillance à distance : <ul style="list-style-type: none"> A la sortie du patient : lettre d'information de l'acte transfusionnel, avec ordonnance pour une RAI à réaliser entre 1 et 3 mois après l'épisode transfusionnel 🔔 (détection d'une allo-immunisation, à prendre en compte pour une prochaine transfusion, car anticorps souvent évanescents et risque de restimulation rapide)
<p>COMPLICATIONS IMMÉDIATES</p>	
<p>Identification</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance rapprochée de la transfusion pour détecter des effets indésirables immédiats, pendant ou dans les 24 premières heures Augmentation de la température (≥ 38°C) : <ul style="list-style-type: none"> +1 à 2°C dans les 4 heures, isolée : hémolyse, incompatibilité HLA, TRALI, RFNH +1 à 2°C dans les 15 minutes +/- frissons, dyspnée, hémodynamique, digestifs, CIVD, hémoglobinurie OU > 2°C ou ≥ 39°C : contamination bactérienne, hémolyse Diminution de la TAS de 3 points (/pré-TS) : choc hémolytique, anaphylactique, septique, hypotension du TRALI Dyspnée : TRALI, œdème aigu du poumon, allergie sévère, bronchospasme de l'hémolyse

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hémoglobinurie : hémolyse intravasculaire, immunologique, mécanique, toxique, thermique ▪ Rash ou urticaire : <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 2/3 du corps en 2 à 3 h : allergie mineure - > 2/3 pendant la TS : allergie sévère - >2/3 du corps dans les 5 min associée à dyspnée/choc : anaphylaxie
Complications immuno-logiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incompatibilité érythrocytaire (ABO ou autres) – hémolyse immédiate : <ul style="list-style-type: none"> - Hémolyse aiguë avec fièvre (+1-2°C), douleurs abdomino-lombaires, hémoglobinurie, dyspnée, hypotension +/- choc et CIVD - Diagnostic : stigmates d'hémolyse (LDH, haptoglobine, bilirubine), test de Coombs direct positif - Prévention : respect strict des règles d'identitovigilance et de l'acte transfusionnel ▪ Incompatibilité (ou activation) granulocytaire – TRALI : <ul style="list-style-type: none"> - Apport d'un anticorps antigranuleux par le produit sanguin, agglutination et activation des granulocytes au niveau pulmonaire dont le relargage enzymatique détériore la paroi alvéolo-capillaire et crée un œdème aigu pulmonaire lésionnel = TRALI (<i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i>) - Dans les 6 heures suivant la transfusion, dyspnée importante, fébricule (+1-2°C) et hypotension - Diagnostic : hypoxie biologique (SaO₂ < 90%), absence de signes de surcharge radiologiques et biologiques (BNP bas ou non augmentés) et inefficacité des diurétiques => impose l'arrêt de la transfusion 🛑, risque d'urgence thérapeutique - Bilan immunologique : recherche d'une incompatibilité HLA/HNA - Prévention : détecter et éviter l'apport d'anticorps anti-HLA dans les PSL (notamment plasma et plaquettes) ; recherche de ces anticorps chez des donneuses non nullipares ▪ Incompatibilité protéique – allergie aux protéines humaines : <ul style="list-style-type: none"> - Dès les premiers millilitres transfusés et au maximum dans les 4 heures, prurit, urticaire, œdème incluant (Quincke) voire choc anaphylactique - Réaction sévère : arrêt immédiat de la transfusion, antihistaminiques +/- corticoïdes +/- adrénaline ; dosage des IgA pour dépistage d'un déficit en IgA et anticorps à titre élevé, dosage de la tryptase (à 30 min, 2h et 24h) et de l'histamine (30 min) - Prévention : antihistaminiques voire corticoïdes pour les incidents mineurs, déplasmatisation des produits cellulaires pour les événements sévères et récurrents ▪ Incompatibilité plaquettaire – inefficacité/état réfractaire : <ul style="list-style-type: none"> - Évaluation de la transfusion plaquettaire clinique et/ou biologique à 24 heures : non obtention de la concentration attendue impose de retransfuser (vérification de la posologie, de la compatibilité ABO et de la date de péremption), état réfractaire si nouvelle inefficacité - Calcul de rendement à 1 heure de la transfusion : <ul style="list-style-type: none"> • Bon rendement : facteurs non immunologiques limitant la recirculation (fièvre, infection, CIVD, splénomégalie...) => augmenter les doses et fractionner l'administration • Mauvais rendement : cause immunologique, diagnostic par recherche d'anticorps anti-HLA ou HPA et phénotypage HLA/HPA pour sélection des CPA phénotypés compatibles ▪ Réaction fébrile non hémolytique – action de cytokines générées ou injectées : <ul style="list-style-type: none"> - Pendant ou dans les 4 heures suivant la transfusion, décalage de 1°C mais < 39°C, dû à l'injection de cytokines relarguées dans le produit sanguin durant sa conservation - Diagnostic d'exclusion 🛑 : arrêt de la transfusion, analyse d'échantillon (éliminer une hémolyse), antipyrétique et reprise lente sous observation si les signes ont régressé <p>Survenue considérablement réduite avec la déleucocytation des PSL et la préparation de plaquettes en solution de conservation</p>

<div>Complications infectieuses</div> <div>A</div>	<ul style="list-style-type: none">▪ Pousse bactérienne dans le PSL, et notamment dans les plaquettes, conservées à température ambiante ; processus d'atténuation des pathogènes (Amotosalen) a réduit la fréquence de ces événements▪ Fièvre élevée (+2°C /pré-TS, souvent > 39°C), troubles digestifs (diarrhées, vomissements), hypotension voire choc septique => urgence médicale 🔔▪ Diagnostic : hémocultures répétées chez le patient et ensemencement des produits▪ Prévention : tout au long de la chaine transfusionnelle (recherche de facteurs de risque lors de l'entretien pré-don, information post-don, désinfection du point de ponction, circuit clos, agent intercalant...)																														
<div>Complications de surcharge</div> <div>A</div>	<ul style="list-style-type: none">▪ Volémique – TACO :<ul style="list-style-type: none">- Première cause de mortalité par accident transfusionnel ; OAP hémodynamique par transfusion trop rapide ou trop importante chez des patients à risque cardiovasculaire (âgés, nouveau-nés, insuffisants cardiaques) = TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload)- Pendant ou dans les 6 heures, dyspnée, tendance à l'hypertension, œdème aigu pulmonaire de surcharge- Diagnostic : terrain favorisant, signes de surcharge cliniques, radiologiques, échographiques et biologiques (BNP élevés ou augmentation de +1,5 /pré-TS), efficacité des diurétiques => traitement d'un OAP classique en position semi-assise, O₂ et diurétiques- Prévention : transfusion d'un CGR à la fois en dehors de l'urgence, débit lent (2 heures pour 1 poche) chez le sujet âgé > 80 ans <table><tr><th>Paramètres</th><th>TRALI</th><th>TACO</th></tr><tr><td>Échocardiographie (VEVG)</td><td>> 40%</td><td>< 40%</td></tr><tr><td>PCPB</td><td>< 18 mmHg</td><td>> 18 mmHg</td></tr><tr><td>Veines du cou</td><td>Normales</td><td>Dilatées</td></tr><tr><td>Auscultation pulmonaire</td><td>Râles</td><td>Râles</td></tr><tr><td>Radiographie pulmonaire</td><td>RCT < 0,55</td><td>RCT > 0,55</td></tr><tr><td>BNP</td><td>< 200 pg/mL</td><td>> 1.200 pg/mL ; > 1,5 pré-TS</td></tr><tr><td>Réponse aux diurétiques</td><td>Sans effet</td><td>Amélioration</td></tr><tr><td>Température</td><td>Fièvre</td><td>Inchangée (possible)</td></tr><tr><td>Leucocytes</td><td>Neutropénie transitoire</td><td>Inchangés</td></tr></table> <ul style="list-style-type: none">▪ Métabolique :<ul style="list-style-type: none">- Risque d'apport de potassium : nouveau-né +++ avec risques cardiaques ; utilisation de CGR moins âgés dans certaines situations- Risque lié au citrate : troubles neuromusculaires et cardiaques en situation de transfusion massive	Paramètres	TRALI	TACO	Échocardiographie (VEVG)	> 40%	< 40%	PCPB	< 18 mmHg	> 18 mmHg	Veines du cou	Normales	Dilatées	Auscultation pulmonaire	Râles	Râles	Radiographie pulmonaire	RCT < 0,55	RCT > 0,55	BNP	< 200 pg/mL	> 1.200 pg/mL ; > 1,5 pré-TS	Réponse aux diurétiques	Sans effet	Amélioration	Température	Fièvre	Inchangée (possible)	Leucocytes	Neutropénie transitoire	Inchangés
Paramètres	TRALI	TACO																													
Échocardiographie (VEVG)	> 40%	< 40%																													
PCPB	< 18 mmHg	> 18 mmHg																													
Veines du cou	Normales	Dilatées																													
Auscultation pulmonaire	Râles	Râles																													
Radiographie pulmonaire	RCT < 0,55	RCT > 0,55																													
BNP	< 200 pg/mL	> 1.200 pg/mL ; > 1,5 pré-TS																													
Réponse aux diurétiques	Sans effet	Amélioration																													
Température	Fièvre	Inchangée (possible)																													
Leucocytes	Neutropénie transitoire	Inchangés																													
<div>Prise en charge</div> <div>A</div>	<ul style="list-style-type: none">▪ Devant la survenue d'un des signes d'alerte décrits :<ul style="list-style-type: none">- Arrêt de la transfusion 🔔- Maintien de la voie veineuse- Appel du médecin de proximité qui doit être joignable- Bilan des paramètres vitaux<ul style="list-style-type: none">• Température, pouls, tension, auscultation cardio-pulmonaire• Volume de la diurèse et couleur des urines- Thérapeutique symptomatique (O₂, diurétiques...)- Recherche systématique d'erreur de patient ou de produit (vérification du lien patient-produits-documents)																														

	<ul style="list-style-type: none"> - Inspection du produit (couleur, hémolyse) en faveur d'un accident infectieux - Récupération des contrôles ultimes pour analyse et des produits injectés, en évitant toute contamination rétrograde ▪ Signalement sans délai de l'évènement indésirable receveur (EIR) au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé et de celui de l'EFS qui doit, le cas échéant, bloquer d'autres produits incriminés 🔔
COMPLICATIONS RETARDÉES	
Allo-immunisation B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antigènes érythrocytaires, plaquettaires (<i>human platelet antigens</i>) ou antigènes HLA (sur les GB résiduels et les plaquettes) ▪ Allo-immunisation anti-érythrocytaire : production par un individu d'anticorps anti-érythrocytaires au décours d'une exposition active à l'antigène qu'il n'exprime pas, via une transfusion, grossesse ou greffe <ul style="list-style-type: none"> - Immunisation primaire : l'anticorps apparaît tardivement, et ne pourra être détecté à la RAI qu'au bout de 3 semaines-1 mois ; de type IgM, peu d'activité hémolytique - Réintroduction de l'antigène : stimulation des B mémoires, anticorps réactivé apparaît en 3-5 jours - Les GR transfusés toujours en circulation sont la cible de ces anticorps réactivés, possible destruction de l'ensemble des GR transfusés et conséquences clinico-biologiques variables d'un individu à l'autre (absence de rendement transfusionnel à accident immuno-hémolytique gravissime) - Conséquences d'impasse transfusionnelle, hémolyse post-transfusionnelle et maladie hémolytique du nouveau-né - Hémolyse retardée : entre la 34^{ème} heure et le 28^{ème} jour post-transfusion ; positivité d'un test direct à l'antiglobuline (TDA), élution positive et absence d'augmentation attendue de l'hémoglobine ou chute de celle-ci ; le plus souvent asymptomatique, parfois à 5-10 jours fièvre, chute de l'hémoglobine, ictère avec hyperbilirubinémie ; stigmates d'hémolyse et positivité d'un TDA ▪ Antigènes du système RH (D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5)) et antigène K (KEL1) = les plus immunogènes ; puis ceux des systèmes Duffy (FY) avec Fy^a (FY1) et Fy^b (FY2), Kidd (JK) avec Jk^a (JK1) et Jk^b (JK2) et MNS avec S (MNS3) et s (MNS4) ▪ Accident immuno-hémolytique par anticorps d'allo-immunisation plus souvent retardé que par incompatibilité ABO où les anticorps associés sont préexistant à toute exposition allogénique ▪ Prévention : <ul style="list-style-type: none"> - RAI avant toute transfusion : mettre en évidence les Ac d'allo-immunisation préalablement développés et toujours produits, choix des CGR pour prévenir un accident (CGR phénotypés) - Règles de compatibilité <ul style="list-style-type: none"> • Réglementairement pour l'antigène D (RH1) du système RH • Pour les 4 autres du système RH (C, E, c, e) et pour l'antigène K => CGR phénotypés Rh-Kell : réglementairement chez femmes jusqu'à 50 ans pour prévenir la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né, fortement recommandé chez polytransfusés • Autres systèmes chez les patients ayant développé des anticorps : compatibilité peut s'étendre aux systèmes FY, JK, MNS => CGR phénotypés étendus - RAI post-transfusionnelle à distance (> 1 mois) : mettre en évidence une immunisation primaire dont on devra tenir compte pour une transfusion ultérieure ▪ Allo-immunisation anti-HLA : <ul style="list-style-type: none"> - Incidence diminuée depuis la déleucocytation systématique des PSL, persiste chez les femmes multipares (grossesses) et au décours des transfusions de plaquettes porteuses d'antigène HLA de classe 1 - Extrême polymorphisme de ce système, pas de prévention possible

	<ul style="list-style-type: none"> - CP d'aphérèse HLA compatibles avec les anticorps anti-HLA du receveur sélectionnés lors d'un état réfractaire ▪ Allo-immunisation anti-HPA : <ul style="list-style-type: none"> - Via transfusion de plaquettes ou grossesse incompatible (antigène HPA-1a +++) - Pas de prévention - CPA HPA compatibles en cas d'état réfractaire, de même que pour un nouveau-né souffrant d'une thrombopénie néonatale immunologique par anti-HPA de la mère
Autres complications immuno-logiques B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incompatibilité "lymphocytaire" – réaction du greffon contre l'hôte : <ul style="list-style-type: none"> - Patient immunocompétent : les lymphocytes T du donneur présents dans les produits sont éliminés par le système immunitaire du receveur - Immunodépression profonde ou transfusion intra-familiale : les lymphocytes T persistent et se greffent, s'activent et agressent les tissus du receveur = réaction du greffon contre l'hôte (GVH) - Rare mais souvent fatal ; 2 jours à 6 semaines après la transfusion, fièvre, rash cutané caractéristique (érythème, éruption maculopapulaire centrale et extension périphérique +/- bulles hémorragiques), diarrhée, hépatomégalie, pancytopénie avec aplasie médullaire et défaillance hépatique sévère, décès dans les 3 semaines dans 90% des cas - Diagnostic : contexte clinique et biopsie tissulaire (chimérisme moléculaire avec les lymphocytes du donneur infiltrant les tissus) - Prévention : irradiation des produits sanguins cellulaires obligatoire chez certains patients ▪ Incompatibilité plaquettaire – purpura post-transfusionnel : <ul style="list-style-type: none"> - Survenue brutale d'un purpura thrombopénique dans un contexte d'incompatibilité plaquettaire HPA (sujet HPA-1a négatif s'allo-immunise) ; fixation d'un anticorps sur les antigènes HPA-1a, destruction des plaquettes transfusées et de celles du patient - 5 à 12 jours après transfusion (CGR ou CP), saignement à type de purpura cutanéomuqueux et d'hémorragie gastro-intestinale ou urinaire ; chute de la numération plaquettaire à moins de 10 G/L ou de 20 à 80% par rapport au pré-transfusionnel, en 12 à 24 heures - Prévention : produits HPA compatibles
Complications infectieuses B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque de transmission par transfusion de virus (VHB, VHC, VIH, VHE, Parvovirus B19, CMV, Zika, Chikungunya et West Nile Virus), de bactéries (Tréponème, Rickettsi), de parasites (Plasmodium, Trypanosome, Babesia) ou d'agents non conventionnels (variant de la maladie de Creutzfeld-Jacob) ; développement des maladies associées à distance ▪ Risques pour la plupart maîtrisés (extrêmement faible pour les virus majeurs HIV, VCV, HBV) grâce aux mesures de prévention : <ul style="list-style-type: none"> - Entretien médical pré-don : ajournement des donneurs avec situations à risque, retour de voyage (CI temporaire ou définitive) - Qualification biologique des dons : analyses obligatoires dont dépistage de quatre virus (VHB, VHC, VIH, HTLV) et une bactérie (Ac anti-Treponema pallidum), analyses sérologiques et dépistage génomique viral ; autres conditionnées par des voyages récents en zones d'endémie du paludisme et de la maladie de Chagas ou exposition dans des zones de circulation de virus émergents (West-Nile virus) ou d'épidémie virale (Zika) - Préparation des produits : déleucocytation active pour les virus intracellulaires (CMV), techniques d'atténuation des pathogènes (solvant-détergent ou amotosalen + UVA pour les plaquettes et le plasma), mise en quarantaine avec libération après contrôle lors d'un don suivant 60 jours plus tard pour le plasma sécurisé - Information post-don par un donneur : peut signifier à l'EFS une symptomatologie postérieure au don, blocage et destruction des produits avant mise en circulation ou alerte du clinicien si déjà injecté ▪ Cas de séroconversion hépatite E et A persistent, mais du plasma testé négatif pour l'hépatite E est disponible pour les sujets à risque

Complications de surcharge B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surcharge en fer : <ul style="list-style-type: none"> - Chaque CGR apporte 200 à 250 mg de fer, absence de mécanisme d'excrétion du fer - Patients transfusés chroniques (ou au-delà de 20 CGR) risque de dépassement des capacités de stockage et de surcharge - Conséquences identiques à celles de l'hémosidérose - Surveiller la ferritinémie chez les patients polytransfusés et prescrire une chélation du fer au-delà de 20 CGR transfusés et/ou d'une ferritinémie > 1.000 ng/mL 		
HÉMOVIGILANCE			
Organisation A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Loi du 4 janvier 1993 : naissance de l'hémovigilance, but de surveillance, évaluation et prévention des incidents et effets indésirables survenant chez les donneurs ou receveurs de PSL <ul style="list-style-type: none"> - Niveau national : ANSM, Santé Publique France, EFS services centraux - Niveau régional : coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle, correspondants régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des établissements de transfusion sanguine (ETS) - Niveau local : correspondants régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des ETS, correspondants régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des établissements de soins, tout professionnel de santé 		
Signalements et déclarations A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tout effet indésirable survenu chez un receveur de PSL : fiche d'effet indésirable receveur (FEIR) – hémovigilance receveur ▪ Tout effet indésirable survenu chez un donneur de sang : fiche d'effet indésirable grave donneur (FEIGD) – hémovigilance donneur ▪ Toute information concernant un don de sang et pouvant affecter la qualité et la sécurité des PSL : fiche d'information post-don (FIPD) – hémovigilance donneur ▪ Tout incident affectant les différentes étapes de la chaîne transfusionnelle et susceptible de compromettre la sécurité/qualité des PSL : fiche d'incident grave (FIG) de la chaîne transfusionnelle – hémovigilance 		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="323 1267 515 2092"> Événements indésirables receveurs (EIR) </td><td data-bbox="515 1267 1495 2092"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Apparition au cours d'une transfusion sanguine (TS) ou immédiatement après de manifestations cliniques inexpliquées par la pathologie du patient <ul style="list-style-type: none"> - Incident transfusionnel immédiat : dans les 8 jours suivant la TS, aigu dans les 24 heures de la TS - Incident transfusionnel retardé : plus de 8 jours après la TS ▪ Grade de sévérité : grade 1 = non sévère, grade 2 = sévère, grade 3 = menace vitale immédiate, grade 4 = décès ▪ Niveaux d'imputabilité : imputabilité NE = non évaluable, 0 = exclue-improbable, 1 = possible, imputabilités fortes 2 = probable, 3 = certaine ▪ B En 2018 : fréquence de 298,18 EIR pour 100.000 PSL cédés ; hausse significative des déclarations (2015-2018) en partie due à une meilleure surveillance et aux déclarations des allo-immunisations post-transfusionnelles ▪ B Événements les plus fréquents, dans l'ordre : réactions allergiques, réactions fébriles non hémolytiques, œdème de surcharge volémique et incompatibilité immunologique ; pour les EIR retardés : allo-immunisation isolée (119/100.000), hémosidérose (2,2/100.000) et infections virales (7 en 2018) ; aucune séroconversion VIH, VHC ou VHB imputable à une transfusion en 2018, 4 cas de séroconversion VHE certaine, 1 cas probable sur transfusion de CGR, 2 cas de VHA d'imputabilité certaine sur transfusion de MCP </td></tr> </table>	Événements indésirables receveurs (EIR)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apparition au cours d'une transfusion sanguine (TS) ou immédiatement après de manifestations cliniques inexpliquées par la pathologie du patient <ul style="list-style-type: none"> - Incident transfusionnel immédiat : dans les 8 jours suivant la TS, aigu dans les 24 heures de la TS - Incident transfusionnel retardé : plus de 8 jours après la TS ▪ Grade de sévérité : grade 1 = non sévère, grade 2 = sévère, grade 3 = menace vitale immédiate, grade 4 = décès ▪ Niveaux d'imputabilité : imputabilité NE = non évaluable, 0 = exclue-improbable, 1 = possible, imputabilités fortes 2 = probable, 3 = certaine ▪ B En 2018 : fréquence de 298,18 EIR pour 100.000 PSL cédés ; hausse significative des déclarations (2015-2018) en partie due à une meilleure surveillance et aux déclarations des allo-immunisations post-transfusionnelles ▪ B Événements les plus fréquents, dans l'ordre : réactions allergiques, réactions fébriles non hémolytiques, œdème de surcharge volémique et incompatibilité immunologique ; pour les EIR retardés : allo-immunisation isolée (119/100.000), hémosidérose (2,2/100.000) et infections virales (7 en 2018) ; aucune séroconversion VIH, VHC ou VHB imputable à une transfusion en 2018, 4 cas de séroconversion VHE certaine, 1 cas probable sur transfusion de CGR, 2 cas de VHA d'imputabilité certaine sur transfusion de MCP
Événements indésirables receveurs (EIR)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apparition au cours d'une transfusion sanguine (TS) ou immédiatement après de manifestations cliniques inexpliquées par la pathologie du patient <ul style="list-style-type: none"> - Incident transfusionnel immédiat : dans les 8 jours suivant la TS, aigu dans les 24 heures de la TS - Incident transfusionnel retardé : plus de 8 jours après la TS ▪ Grade de sévérité : grade 1 = non sévère, grade 2 = sévère, grade 3 = menace vitale immédiate, grade 4 = décès ▪ Niveaux d'imputabilité : imputabilité NE = non évaluable, 0 = exclue-improbable, 1 = possible, imputabilités fortes 2 = probable, 3 = certaine ▪ B En 2018 : fréquence de 298,18 EIR pour 100.000 PSL cédés ; hausse significative des déclarations (2015-2018) en partie due à une meilleure surveillance et aux déclarations des allo-immunisations post-transfusionnelles ▪ B Événements les plus fréquents, dans l'ordre : réactions allergiques, réactions fébriles non hémolytiques, œdème de surcharge volémique et incompatibilité immunologique ; pour les EIR retardés : allo-immunisation isolée (119/100.000), hémosidérose (2,2/100.000) et infections virales (7 en 2018) ; aucune séroconversion VIH, VHC ou VHB imputable à une transfusion en 2018, 4 cas de séroconversion VHE certaine, 1 cas probable sur transfusion de CGR, 2 cas de VHA d'imputabilité certaine sur transfusion de MCP 		

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enquêtes transfusionnelles si constat de séroconversion : <ul style="list-style-type: none"> - Séroconversion donneur : enquête descendante du donneur vers les produits et les receveurs avec une information du ou des prescripteurs et une enquête receveur - Séroconversion receveur : enquête ascendante vers le donneur ; si négative = pas d'imputabilité (recherche d'une autre cause), si positive = information du ou des prescripteurs et enquête d'autres receveurs
--	--	--

💡 Coups de pouce du rédacteur :

- Malheureusement surtout une fiche listing... Bien connaître la prise en charge en urgence d'une complication immédiate de la transfusion (PENSER A ARRETER LA TRANSFUSION)

SIGNES DE MAUVAISES TOLÉRANCES

« **DéTACH**e ta **STUPID**ité »

- **D**ouleur lombaire ou thoracique
- **T**ransit : nausée, vomissement, diarrhée
- **A**gitation
- **C**aleur : sensation de chaleurs ou bouffée de chaleur
- **H**yperthermie ± frisson
- **S**aignement (aux points de ponctions++)
- **T**ension : hyper ou hypotension
- **U**rticaire/prurit
- **P**âleur
- **D**ispnée



Item 330 – ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS

ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS

Héparines



Fréquence des accidents hémorragiques au cours d'un traitement par héparines = **1-4% en curatif et 1-2% en préventif**. **Facteurs associés** à la survenue d'un accident hémorragique : **âge, sexe féminin, faible poids, intensité et durée** de l'anticoagulation. **Comorbidités** à risque augmenté d'accident hémorragique :

- **Pathologie dig ou cérébrale** à risque hémorragique
- **IHC, IRC** (pour les HBPM ++)
- **Trauma ou chir récente**
- **Thrombopénie, troubles congénitaux de la coag** à risque hémorragique
- **Prescription associée** de : anticoagulant, AAP, AINS

Tableaux cliniques :

- **Surdosage asymptomatique** : TCA > 3N, INR > cible
- **Anémie**, typiquement microcytaire ferriprive sans hémorragie apparente → NFS régulières
- **Hématome ou hémorragie extériorisée**, grave ou non

Traitement préventif = **respect des règles de prescription** des héparines :

- **Bien peser l'indication**
- **Adapter les doses** en fonction du poids pour les HBPM
- **Surveiller quotidiennement** la bio (TCA) si HNF
- **Respecter la CI des HBPM** en cas d'IRC sévère
- **Prescrire prudemment** les HBPM chez les sujets âgés en surveillant la fonction rénale

CÀT en cas d'accident :

- **Évaluer la gravité** : clinique, TA, FC, signes de choc, dosage Hb + Ht
- Accident **mineur** → **adaptation posologique et surveillance** rapprochée clinico-biologique
- Accident **majeur** → **mettre en balance le risque hémorragique** et le risque **thrombotique** (ex : porteur de valve +++), procéder à un **remplissage/transfusion** si besoin, évaluer l'intérêt d'un **antidote**

Thrombopénie induite par l'héparine



2 types de thrombopénie chez les patients traités par héparines :

1. **TIH de type 1, précoce, bénigne, d'origine non immune** et à **risque hémorragique**, régressant vite même si poursuite du TTT
2. **TIH de type 2, potentiellement grave d'origine immune** et plutôt tardive (J7-J10) = thrombopénie immunoallergique

TIH induite par des AC reconnaissant souvent le **facteur 4 plaquettaire** (anti-PF4) → activation plaquettaire intense et activation de la coag → **thromboses veineuses et/ou artérielles**. Ainsi, risque thrombotique et non hémorragique (sauf si CIVD associée).

Véritable incidence de la TIH méconnue : **0,05-3% mais beaucoup plus fréquente sous HNF et en milieu chir** (surtout cardiaque/ortho), avec un **délai de survenue** de **5-8 jours** après début de l'héparinothérapie mais attention, **délai plus court possible** chez les patients déjà exposés à l'héparine sous 3 mois.

Reco HAS = évoquer le diagnostic de TIH devant :

- **Plq < 100 G/L et/ou chute relative des plq** sur 2 numérations successives
- Apparition ou extension de **thromboses**
- **Résistance biologique** à l'HNF : peu de variation du TCA malgré majoration des doses
- **Placards inflammatoires** au site d'injection (formes SC)
- Rarement, **insuffisance surrénale aiguë** sur nécrose des surrénales

	<div><div>B</div><div>Chez 80% des patients, thrombopénie à 30-70 G/L et CIVD dans 10-20% des cas. Si thromboses :<ul style="list-style-type: none">Thromboses veineuses profondes plus fréquentes (80%) qu'artériellesThromboses artérielles : aorte abdo & branches avec aspect de thrombus blanc très caractéristiqueComplications neuro dans 10% des cas : AVC ischémique, thrombose veineuse cérébrale...Crainte de la TIH → surveillance des plaquettes : avant TTT/24h après max, puis 2 fois/semaine mais pas de preuve d'une efficacité dans le suivi donc à discuter. Désormais, il est <u>recommandé de surveiller la NFP en milieu chir/trauma uniquement, ou chez les patients à risque.</u></div><div><div>B</div><div>CÂT en cas de suspicion de TIH :<ul style="list-style-type: none">Confirmer la thrombopénie sur tube citraté et/ou prélèvement capillaire sur lameÉliminer une autre cause de thrombopénie : infection, TTT, CECPratiquer un ELISA à la recherche d'anti-PF4 (VPN > VPP) ou autres tests fonctionnelsDemander un avis spécialisé avant d'arrêter l'héparine sans argument</div><div>3 principes de prévention primaire :<ol style="list-style-type: none">Durée d'utilisation des héparines la plus courte possibleRelais précoce par AOD ou AVK lorsque possibleUtilisation préférentielle des HBPM ou du fondaparinux si indication démontrée</div></div></div>																	
<div><div>AVK</div><div>A</div></div>	<div>600.000 patients (1% de la pop G !) sous AVK → 1^{ère} cause d'hospit iatrogène (13%).</div> <div>1- Surdosage asymptomatique :<ul style="list-style-type: none">PEC ambulatoire le plus souvent, selon l'INR mesuré et l'INR cibleCause du surdosage à rechercher et prendre en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologieContrôle de l'INR le lendemainSi persistance d'un INR > cible, renouveler les mesures précédentes</div> <table><tr><th rowspan="2">INR mesuré</th><th colspan="2">INR cible</th></tr><tr><th>INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)</th><th>INR cible 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)</th></tr><tr><td>INR < 4</td><td>Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie</td><td></td></tr><tr><td>4 < INR < 6</td><td>Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement</td><td>Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie</td></tr><tr><td>6 < INR < 10</td><td>Arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K per os Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement</td><td>Saut d'une prise Avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement</td></tr><tr><td>INR > 10</td><td>Arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K per os (½ ampoule buvable forme adulte) Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement</td><td>Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation recommandé</td></tr></table> <div>2- Définition d'une hémorragie grave :<ul style="list-style-type: none">Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuelsInstabilité HD (collapsus)Nécessité d'un geste hémorragique (ou chir)Nécessité de transfusion des CGRHémorragie de localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel</div>	INR mesuré	INR cible		INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)	INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie		4 < INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie	6 < INR < 10	Arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K per os Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement	Saut d'une prise Avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement	INR > 10	Arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K per os (½ ampoule buvable forme adulte) Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement	Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation recommandé
INR mesuré	INR cible																	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)																
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie																	
4 < INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Adaptation de la posologie																
6 < INR < 10	Arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K per os Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement	Saut d'une prise Avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement																
INR > 10	Arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K per os (½ ampoule buvable forme adulte) Adaptation de la posologie lors de la reprise du traitement	Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation recommandé																

	<p>Principes de gestion initiale d'une hémorragie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Compression mécanique : suture d'une plaie vasculaire ▪ Application locale d'agent hémostatique : colle à la fibrine ou à la thrombine ▪ Injection locale de vasoconstricteurs (adrénaline), ++ lors des endoscopies pour hémorragie dig ▪ Embolisation par radiologie interventionnelle <p>B CÀT en cas d'hémorragie grave :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospit avec arrêt des AVK ▪ INR en urgence mais TTT instauré sans attendre le résultat ▪ Recours aux antidotes : vitamine K et PPSB ▪ TTT usuel d'une hémorragie massive ▪ Surveillance bio : <ul style="list-style-type: none"> - INR à 30 min du CCP - INR > 1,5 → nouvelle administration de CCP à dose adaptée à l'INR - INR 6-8 heures plus tard, à répéter 1 fois/j pendant la période critique <p>3- Polytraumatisé : INR en urgence et CÀT similaire à celle d'une hémorragie grave ou non, le cas échéant. Si TC, hospit > 24 h avec scan cérébral en urgence.</p> <p>Prévention de ces accidents :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ETP des patients ▪ Vigilance avec les interactions médicamenteuses ▪ Automesures de l'INR, si disponibles
<p>AOD</p> <p>A</p>	<p>Principes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ½-vie courte : meilleur antidote = temps qu'on peut gagner ▪ Idarucizumab déjà dispo dans certains hôpitaux pour antagoniser ▪ Anti-Xa antagonisés actuellement par PPSB ou FEIBA (PPSB + facteur VIII) mais anti-Xa spécifique à venir ▪ Dosage possible pour tous les AOD commercialisés <div style="border: 2px solid red; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p>Conduite à tenir lors d'un accident hémorragique lié aux AOD proposée par le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Noter : âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication ▪ Prélever : <ul style="list-style-type: none"> - Créatinine (clairance d'après Cockcroft) - Dosage spécifique du médicament ▪ Contacter le laboratoire d'hémostase ▪ Interrompre le traitement </div>

Item 330 – PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS/ANTIAGRÉGANTS

GÉNÉRALITÉS

Définitions A

Traitement antithrombotique = atout majeur dans la PEC des maladies CV, athéromateuses et thrombo-emboliques veineuses. **Évolution considérable** ces dernières années avec **3 classes disponibles** :

1. **Antiagrégants** plaquettaires : action sur l'hémostase primaire
2. **Anticoagulants** : action sur la phase de coagulation
3. **Fibrinolytiques** : action par activation de la fibrinolyse donc par **destruction d'un caillot** formé

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES (AAP)

Aspirine

B Plus ancien des AAP, agissant par **inhibition de Cox1 +++** (faible effet sur Cox2), induisant une **baisse du thromboxane A2** (pro-agrégant) → **effet irréversible** sur la plaquette (7-10 jours). Autres propriétés :

- Effets **antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire** à dose > 1 g/j
- Effet **anticancéreux** possible (sur les adéno-K++) mais débattu

A Doses faibles pour l'effet AAP, en pratique 75 mg/j le plus souvent mais une **dose d'attaque** (300 mg) peut être nécessaire en aigu. Au long cours, 75-100 mg/j en cardio et 160 en post-AVC.

Indications :

- **Prévention secondaire** : coronaropathie, AOMI, AVC → TTT à poursuivre à vie
- **Prévention primaire** : coronaropathie et AVC chez les **sujets à haut risque mais indication très débattue** en raison du risque de complications hémorragiques pour un faible risque ischémique

En routine, **pas de test fiable pour suivre l'efficacité** du TTT par aspirine : **tolérance clinique** évaluée par la recherche d'hémorragie extériorisée + NFS annuelle *a minima*. **El principaux = saignements et intolérance gastrique** → penser à **ajouter des IPP** selon les indications ou si symptômes. Très rarement, **allergies vraies** rencontrées dont le sd de Widal = asthme + polyposé nasale + allergie à l'aspirine.

Grandes règles pour la gestion du TTT AAP dans les situations à risque hémorragique :

- Après **implantation d'un stent** coronarien, **retarder d'au moins 6 semaines** (stent nu, anecdotique) ou **3-6 mois** (stent actif) **tout acte invasif à risque hémorragique** non urgent
- Pour de **nombreux actes à risque hémorragique** modéré (chir, endoscopie...) mieux vaut **continuer l'AAP**
- **Risque hémorragique important** (chir ORL, uro, neuro...) → **arrêt 5j avant puis reprise rapide**

Thiénopyridines et ticagrélor A

Action par **inhibition de la voie de l'ADP** (blocage d'un récepteur plaquettaire P2Y12), **complémentaire** de l'aspirine donc permettant un **effet additif**. Molécules : ticlopidine, clopidogrel. Prasugrel et ticagrélor ont un **effet AAP plus puissant et plus rapide** que le clopidogrel (70-80% d'inhibition plaquettaire vs 40-50%).

B Doses :

Molécule	Dose de charge	Dose d'entretien	Prises/jour
Clopidogrel	300-600 mg	75 mg	1
Prasugrel	60 mg	10 mg	1
Ticagrélor	180 mg	90 mg	2

	<p>B Durée des TTT AAP chez le coronarien :</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspirine : à vie le plus souvent Clopidogrel, ticagrélor : le plus souvent en associant avec l'aspirine pour 1 à 12 mois (plutôt 12, voire >) Prasugrel : le plus souvent en associant avec l'aspirine pour 1 à 12 mois <p>A Indications des AAP inhérentes aux études → <u>toutes les molécules ne sont pas interchangeables</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel : indiqué dans les SCA et après angioplastie coronarienne, dans l'angor stable avec l'aspirine pour une durée de 3 à 12 mois selon indication Prasugrel : SCA (en association avec l'aspirine) avec angioplastie ; ticagrélor : SCA avec l'aspirine CI : <ul style="list-style-type: none"> CI absolue : ATCD d'AVC (hémorragique ou ischémique) pour le prasugrel <u>CI relatives</u> : poids < 60 kg et âge > 75 ans pour le prasugrel ; dyspnée et bradycardie pour le ticagrélor
ANTICOAGULANTS	
<p>Héparines</p> <p>A</p>	<p>Différentes molécules dans cette famille :</p> <ul style="list-style-type: none"> Héparine non fractionnée (HNF) : héparine IV et héparine calcique SC Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : énoxaparine, tinzaparine, nadroparine, dalteparine Apparentés : fondaparinux, danaparoïde, bivalirudine <p>Action par activation de l'antithrombine (anticoagulant physio) ou par effet anti-Xa (fondaparinux) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Après injection IV, effet immédiat de l'HNF mais ½-vie de 1h30 → perfusion continue permettant de gérer les doses sur 24h ou injections. Seul anticoag utilisable en cas de DFG < 20 ! HBPM : ½-vie plus longue → 1 ou 2 injections SC/jour, CI si DFG < 30 Fondaparinux : 1 seule injection SC/jour, CI si DFG < 30 <p>Sulfate de protamine = antidote efficace immédiatement sur l'HNF, d'efficacité réduite sur les HBPM et nulle sur le fondaparinux.</p> <p>Doses curatives (à connaître !) :</p> <ul style="list-style-type: none"> HNF : bolus de 80 UI/kg puis 18 UI/kg/h (= 500 UI/kg/j) HBPM : dose-poids (ex : 0,8 mL * 2 pour l'énoxaparine chez un patient de 80 kg) <p>Surveillance effectuée par le TCA pour l'HNF (cible : 2-3*N) ou par l'anti-Xa (cible : 0,5-0,8) : 1^{er} TCA à doser à H5 de l'instauration. <u>Sauf exception, l'activité des HBPM n'est pas surveillée.</u></p> <p>Indications = toute situation nécessitant une anticoagulation urgente :</p> <ul style="list-style-type: none"> TVP et EP Tbs du rythme (FA +++), le plus souvent en attente des anticoagulants oraux SCA Également en prévention des MTEV en situation aiguë +++ <p>El principaux = complications hémorragiques, mais aussi les TIH (thrombopénies induites par l'héparine), évènement immunoallergique rare mais pouvant se compliquer d'hémorragies ou de thromboses.</p> <p>Autres EI (B) : ostéoporose, alopecie, élévation des transaminases, priapisme, insuffisance surrénale aiguë</p>
<p>Héparinoïdes et apparentés</p> <p>B</p>	<p>Danaparoïde essentiellement utilisé chez les patients présentant/ayant présenté une TIH mais nécessitant un anticoagulant.</p> <p>Bivalirudine = anticoagulant IV utilisé lors des angioplasties coronariennes (mais très peu en France).</p>

<p>Antivitamines K</p> <p>A</p>	<p>AVK = anticoag PO utilisables au long cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Warfarine = AVK de référence ▪ <u>Fluindione très utilisée en France mais non reco</u> depuis 2017 en raison d'un risque immunoallergique d'IR. Cependant, il est possible de continuer la prescription de patients qui sont bien équilibrés depuis > 6 mois ▪ <i>Acénocoumarol</i> (2 prises/j) : non reco <p>Action = blocage hépatique de la synthèse des facteurs vitamino-K dépendants (X, IX, VII, II) mais aussi des protéines C et S (anticoagulants physio) → délai d'action long, apparaissant après 3 à 5 jours de prise d'où la nécessité de mettre sous héparine initialement. Sauf exception, introduire héparine + AVK à J1 puis AVK seuls une fois que 2 conditions sont réunies :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durée de chevauchement > 4-5 jours ▪ 2 INR dans la cible à 24h d'intervalle <p>INR = marqueur plasmatique de l'efficacité anticoagulante, devant se situer entre 2 et 3 dans la grande majorité des cas. Surveillance régulière initialement puis au moins 1 fois/mois une fois l'INR stable.</p> <p>Éducation thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient équilibré = > 70% des INR dans la cible ▪ Coprescriptions à risque (ex : miconazole), seuil d'INR, signes hémorragiques ▪ Appareils d'automesure en développement <p>2 antidotes disponibles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PPSB, d'action très rapide → dosage de l'INR à 30 minutes 2. Vitamine K, d'action lente sur plusieurs heures <p>Indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FA ▪ TTT et prévention de la MTEV ▪ Valve cardiaque mécanique ▪ Certaines complications de l'IDM : anévrisme du VG, thrombus ; complications de l'IC <p>En dehors des valves mécaniques et de l'IRC sévère, les AOD sont de plus en plus préférés aux AVK.</p> <p>Règles pour la gestion des AVK dans les situations à risque hémorragique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque hémorragique modéré (petite chir, soins dentaires...) : pas d'arrêt si INR stable ▪ Risque hémorragique important : <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt des AVK 3-4 jours pour normaliser l'INR le jour de la procédure puis reprise le soir : TVP/EP > 3 mois, FA à faible risque - Arrêt des AVK 3-4 jours avec relais par héparine pour couvrir toute la période d'arrêt : FA à risque embolique élevé, TVP/EP < 3 mois
<p>Anticoagulants Oraux Directs</p> <p>A</p>	<p>AOD = action par inhibition du facteur II ou du facteur X avec 3 molécules : dabigatran (anti-IIa), apixaban (anti-Xa) et rivaroxaban (anti-Xa). Élimination partielle et variable par le rein → tenir compte du DFG +++ : AOD contre-indiqués si DFG < 30.</p> <p>Efficacité rapide (< 2h) donc pas de pré-TTT à prévoir, avec 1 ou 2 prises/j selon la ½-vie et l'indication.</p> <p>Pas de test biologique pour évaluer l'efficacité thérapeutique des AOD : dosage possible de la molécule mais réservé aux situations hémorragiques/à risque hémorragique important. Pour autant, plupart des tests de la coag perturbés sous AOD sans être un marqueur utilisable.</p> <p>Antidote spécifique dispo pour le dabigatran = idarucizumab.</p>

	<p>Tableau comparatif AOD vs AVK :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Avantages des AOD</th><th>Inconvénients des AOD</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Action rapide - Pas de surveillance bio nécessaire - Moins d'hémorragies globales (intracrâniennes ++) - Simplicité d'instauration </td><td> <ul style="list-style-type: none"> - Accumulation en cas d'insuffisance rénale - Vérification difficile de l'observance - Plus d'hémorragies, dont dig et gynéco - Inutilisables en cas de valve cardiaque mécanique </td></tr> </tbody> </table> <p>Indications actuelles différentes et variables selon les molécules, avec des posologies adaptées.</p>	Avantages des AOD	Inconvénients des AOD	<ul style="list-style-type: none"> - Action rapide - Pas de surveillance bio nécessaire - Moins d'hémorragies globales (intracrâniennes ++) - Simplicité d'instauration 	<ul style="list-style-type: none"> - Accumulation en cas d'insuffisance rénale - Vérification difficile de l'observance - Plus d'hémorragies, dont dig et gynéco - Inutilisables en cas de valve cardiaque mécanique
Avantages des AOD	Inconvénients des AOD				
<ul style="list-style-type: none"> - Action rapide - Pas de surveillance bio nécessaire - Moins d'hémorragies globales (intracrâniennes ++) - Simplicité d'instauration 	<ul style="list-style-type: none"> - Accumulation en cas d'insuffisance rénale - Vérification difficile de l'observance - Plus d'hémorragies, dont dig et gynéco - Inutilisables en cas de valve cardiaque mécanique 				
THROMBOLYTIQUES					
Molécules et mode d'action A	<p>Objectif = lyse des caillots constitués par activation de la fibrinolyse physio (plasminogène ++): urokinase = une des 1^{ères} molécules mais risque allergique non négligeable → nouvelles molécules : ténecteplase et altéplase, avec une ½-vie relativement longue permettant une administration simplifiée un 1 bolus IV.</p>				
Indications A	<p>Administration IV dans des indications bien précises :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IDM < 6-12h sans possibilité d'angioplastie ▪ AVC < 4h30 après exclusion d'une cause hémorragique et d'une CI ▪ EP grave <p>Efficacité importante donc risque hémorragique, dont intracérébrale (risque = 0,7-2%) : surveillance clinique essentielle car pas de test biologique.</p>				
Contre-indications A	<p>Très importantes à respecter, mais parfois relatives si pronostic vital engagé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allergie connue ▪ Risque hémorragique : troubles de la coag, thrombopathie sévère, thrombopénie profonde, AVK... ▪ Ulcère < 6 mois, chir générale < 10j, chir vasculaire < 1 mois ▪ Trauma grave ou ponction récente de gros vaisseaux non compressibles ▪ Réanimation cardiopulmonaire prolongée ▪ Anévrisme ou malformation artérioveineuse, malformation vasculaire cérébrale ▪ HTA non contrôlée > 200 mmHg ▪ AVC étendu < 6 mois, ATCD d'hémorragie cérébrale à vie ▪ Insuffisance hépatique sévère ▪ Péricardite aiguë, endocardite aiguë ▪ Grossesse 				