



Hématologie

2^e édition

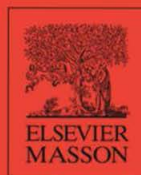


Réussir les
Epreuves Classantes Nationales

adapté aux
ECN
2015
2016-2017
avec tableau
de correspondance
entre programmes

Tous les items de la discipline
Questions isolées corrigées
Cas cliniques commentés
et cas cliniques QCM corrigés

Recommandations accessibles par flashcodes



Hématologie

Chez le même éditeur

Dans la même collection

- Anatomie pathologique, par le Collège français des pathologistes (CoPath), 2013, 416 pages.
- Cardiologie, par le Collège National des enseignants de cardiologie – Société Française de Cardiologie (CNEC-SFC), 2^e édition, 2014, 464 pages.
- Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, par le Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. 3^e édition, 2014, 384 pages.
- Dermatologie, par le Collège des enseignants en dermatologie de France (CEDEF). 6^e édition, 2014, 528 pages.
- Gériatrie, par le Collège national des enseignants de gériatrie (CNEG), 3^e édition, 2014, 272 pages.
- Gynécologie – Obstétrique, par le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français). 3^e édition, 2014, 504 pages.
- Handicap - Incapacité – Dépendance – Module 4, par le Collège français des enseignants universitaires de médecine physique et de réadaptation. 2012, 4^e édition, 188 pages.
- Hépatogastro-entérologie, par la Collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie (CDU-HGE). 2012, 496 pages.
- Neurologie, par le Collège français des enseignants en neurologie (CEN). 2012, 3^e édition, 464 pages.
- Ophthalmologie, par le Collège des ophtalmologistes universitaires de France (COUF), 2^e édition, 2013, 304 pages.
- ORL, par le Collège Français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. 3^e édition, 2014, 392 pages.
- Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, par l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). 3^e édition, 2013, 504 pages.
- Pédiatrie, par le Collège National des professeurs de pédiatrie A. Bourrillon, G. Benoist, Collège national des professeurs de pédiatrie. 6^e édition, 2014, 1064 pages.
- Réanimation et urgences, par le Collège national des enseignants de réanimation (CNER). 2012, 4^e édition, 676 pages.
- Imagerie médicale - Radiologie et médecine nucléaire, par le CERF (Collège des enseignants de radiologie de France) et le Collège National des Enseignants de Biophysique et de Médecine Nucléaire (CNEBMN). 2^e édition, 2014, 638 pages.
- Rhumatologie, par le COFER (Collège français des enseignants en rhumatologie). 5^e édition, 2014, 560 pages.
- Santé publique, par le Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP). 2013, 336 pages.
- Urologie, par le Collège universitaire de France (CFU). 2013, 408 pages.

Dans la collection Abrégés Connaissances et pratique

- Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le CEEDMM (Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques). 2011, 2^e édition, 544 pages.
- Nutrition, par le Collège des enseignants de nutrition. 2011, 304 pages.

Dans la collection Pour le praticien

- Gériatrie, par J. Belmin, P. Chassagne, P. Friocourt, R. Gonthier, C. Jeandel, F. Nourhashemi, P. Pfitzenmeyer, 2009, 2^e édition, 856 pages.

Hématologie

Sous l'égide de la Société française d'hématologie

Coordonné par :

Norbert Ifrah

*Professeur des Universités-Médecin des Hôpitaux
Service des Maladies du Sang, CHU Angers*

Pr Jean-Yves Cahn

*Professeur des Universités-Médecin des Hôpitaux
Clinique d'Hématologie, CHU Grenoble*

2^e édition



**ELSEVIER
MASSON**



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2014, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-73950-7

e-ISBN : 978-2-294-74073-2

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux CEDEX

www.elsevier-masson.fr

Liste des collaborateurs

Coordination de l'ouvrage

Norbert Ifrah

Avec la collaboration des membres de la Commission de pédagogie de la Société française d'hématologie

Ont contribué à la réalisation de cet ouvrage :

Nadine Ajzenberg

Georges Andreu

Vahid Asnafi

Hervé Avet-Loiseau

Francis Bauters

Carole Beaumont

Christian Binet¹

Jean-Michel Boiron

Dominique Bordessoule

Annie Borel-Derlon

Frank Bridoux

Jean-Yves Cahn

Nicole Casadevall

Patricia Chavarin

Philippe Colombat

Marie-Christine Copin

François Dreyfus

Patrick Fabrigli

Thierry Facon

Pierre Fenaux

Anne-Marie Fischer

Michaela Fontenay

Olivier Garraud

Bernard Grosbois

Yves Gruel

Marie-Claude Guinier

Denis Guyotat

Olivier Hérault

Roch Houot

Mathilde Hunault

Norbert Ifrah

Arnaud Jaccard

Jean-Pierre Jouet

Jean-Emmanuel Kahn

Jean-Jacques Kiladjian

Thierry Lamy

Véronique Leblond

Jean-Jacques Lefrère

Fanny Legrand

Tony Marchand

Noël Milpied

Pierre Emmanuel Morange

Philippe Moreau

Franck Morschhauser

Florence Nguyen-Khac

Lionel Prin

Sophie Raynaud

Christian Recher

Hélène Rouard

Gilles Salles

Clémentine Sarkozy

Aline Schmidt

Jean-François Schved

Gérard Socié

Marie-Dominique Tabone

Xavier Troussard

Valérie Ugo

William Vainchenker

Norbert Vey

Jean-Luc Wautier

Marc Zandecki¹

¹ Coordinateurs de l'édition précédente.

Note au lecteur

Dans cet ouvrage, l'éditeur et les auteurs ont tenu compte de la réforme des études de médecine : afin que le lecteur puisse se situer dans les deux versions du programme, une table récapitulative permet d'établir, pour les items traités dans cet ouvrage, une correspondance détaillée entre les items du nouveau programme (DFASM, BO du 16 mai 2013) et ceux de l'ancien programme (DCM2-DCM4, BO du 7 juin 2013) avec pour chacun, son intitulé et ses objectifs.

Au sein de chaque chapitre, la numérotation des items du nouveau programme a été en revanche retenue.

Table des matières

Liste des collaborateurs	V
Note au lecteur	VI
Correspondance des numéros d'items traités dans cet ouvrage	XV
Abréviations	XIX

I Hématologie cellulaire Oncohématologie

1 Introduction à l'hématologie	3
I. Anatomie de la moelle osseuse	4
II. Anatomie des organes lymphoïdes	4
A. Organes lymphoïdes centraux : moelle et thymus	4
B. Organes lymphoïdes périphériques	5
III. Hématopoïèse : cellules souches	6
IV. Régulation de l'hématopoïèse	7
A. Facteurs de différenciation terminale	7
B. Facteurs actifs en amont	7
V. Physiologie des éléments figurés du sang	8
A. Globules rouges, ou hématies ou érythrocytes	8
B. Leucocytes	17
C. Plaquettes sanguines	21
VI. Exploration du sang et des organes hématopoïétiques	22
A. Hémogramme, ou numération-formule sanguine (NFS)	22
B. Exploration morphologique de la moelle osseuse	22
C. Immunophénotypage par cytométrie en flux	24
D. Cultures de progéniteurs hématopoïétiques	25
E. Étude cytogénétique et biologie moléculaire	25
F. Ponction et biopsie ganglionnaire	26
VII. Présentation schématique des principales hémopathies	26
A. Anomalies par excès de production intramédullaire ou au sein d'un organe lymphoïde	27
B. Anomalies par défaut de production intramédullaire	28
C. Anomalies constitutionnelles et acquises des hématies	29

2 Item 208 – UE 7 – Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation	31
I. Indications	32
II. Valeurs normales	32
A. Hémoglobine et hématies	33
B. Leucocytes sanguins : numération	34
C. Leucocytes sanguins : formule	35
D. Plaquettes sanguines : numération	35
III. Principales anomalies de l'hémogramme	36
A. Anémies	36
B. Polyglobulies	37
C. Polynucléoses neutrophiles	37
D. Myélémies	38
E. Neutropénies	38
F. Hyperéosinophilies	39
G. Hyperbasophilies	40
H. Hyperlymphocytoses	40
I. Lymphopénies	40
J. Hypermonocytoses	41
K. Thrombopénies	41
L. Hyperplaquettes ou thrombocytoses	42

3	Item 209 – UE 7 – Anémie chez l'adulte et l'enfant	45
	I. Définition	45
	II. Syndrome anémique clinique	46
	A. Interrogatoire	46
	B. Signes liés à la baisse de l'hémoglobine circulante	46
	C. Autres signes à rechercher	47
	D. Examens biologiques d'orientation devant une symptomatologie anémique	48
	III. Mécanismes des anémies	48
	IV. Anémies microcytaires	49
	A. Anémie par carence martiale	49
	B. Anémie inflammatoire, ou anémie des maladies chroniques	51
	C. Syndromes thalassémiques et hémoglobinoses microcytaires	51
	D. Autres causes d'anémie microcytaire	52
	V. Anémies normocytaires non régénératives	52
	A. Anémies multifactorielles	52
	B. La ponction médullaire est souvent nécessaire	53
	VI. Anémies normocytaires régénératives	53
	A. Anémie posthémorragie aiguë et régénération médullaire	54
	B. Anémies hémolytiques	54
	VII. Anémies macrocytaires	57
	A. Anémies par carence en vitamine B12	58
	B. Carences en folates	60
	C. Traitement des anémies par carence en vitamine B12 ou en folates	61
4	Item 312 – UE 9 – Leucémies aiguës	63
	I. Facteurs étiologiques	63
	II. Signes cliniques	64
	III. Signes biologiques et diagnostic	65
	A. Hémogramme	65
	B. Ponction médullaire	65
	C. Autres examens	70
	IV. Diagnostic différentiel	71
	V. Formes cliniques	71
	A. LA myéloïdes	71
	B. LA lymphoblastiques	72
	VI. Évolution et traitement	72
	A. Évolution générale et pronostic	72
	B. Moyens	73
	C. Conduite du traitement	73
	D. Résultats	74
	E. Rechutes	74
	VII. Conclusion	74
5	Item 313 – UE 9 – Syndromes myélodysplasiques	77
	I. Définition, physiopathologie	77
	II. Facteurs étiologiques	78
	III. Signes cliniques	78
	A. Circonstances de découverte	78
	B. Examen clinique	78
	IV. Examens complémentaires à visée diagnostique	79
	A. Hémogramme	79
	B. Myélogramme	79
	C. Examen cytogénétique	81
	D. Biopsie médullaire	81
	E. Autres examens biologiques	81
	V. Diagnostic différentiel	82
	VI. Évolution et facteurs pronostiques	83
	VII. Traitement	83
	A. Traitements des cytopénies des syndromes myélodysplasiques de faible risque	84
	B. Traitement spécifique des syndromes myélodysplasiques de haut risque	84
6	Item 314 – UE 9 – Syndromes myéloprolifératifs	87
	I. Syndromes myéloprolifératifs : généralités	87
	A. Définition et classification	87

B. Une physiopathologie commune	88
C. Circonstances de diagnostic	88
D. Évolution	88
II. Leucémie myéloïde chronique	89
A. Définition	89
B. Physiopathologie	89
C. Circonstances du diagnostic	89
D. Diagnostic positif	89
E. Diagnostic différentiel	91
F. Complications et pronostic	91
G. Principes du traitement	92
III. Maladie de Vaquez	93
A. Définition	93
B. Physiopathologie	94
C. Circonstances du diagnostic	95
D. Diagnostic positif	95
E. Diagnostic différentiel	97
F. Complications et pronostic	99
G. Principes du traitement	99
IV. Thrombocyémie essentielle	101
A. Définition	101
B. Physiopathologie	101
C. Circonstances du diagnostic	102
D. Diagnostic positif	102
E. Diagnostic différentiel	102
F. Complications et pronostic	103
G. Principes du traitement	104
7 Item 293 – UE 9 – Agranulocytose médicamenteuse	107
I. Définition et mécanismes	107
II. Diagnostic positif	108
A. Diagnostic clinique	108
B. Diagnostic biologique	109
C. Enquête étiologique en cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse	110
III. Diagnostic différentiel	111
IV. Prise en charge d'une agranulocytose fébrile	111
V. Évolution	112
A. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire postchimiothérapique	112
B. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle	112
C. Agranulocytose aiguë médicamenteuse (cf. encadré)	112
8 Item 315 – UE 9 – Leucémie lymphoïde chronique	115
I. Diagnostic positif	115
A. Circonstances de découverte	115
B. Éléments du diagnostic	116
II. Diagnostic différentiel	117
III. Pronostic et évolution	120
A. Classification clinicobiologique de Binet	120
B. Autres marqueurs pronostiques	120
IV. Complications	121
A. Infections : les complications majeures	121
B. Insuffisance médullaire	121
C. Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune	121
D. Lymphome de haut grade et cancers secondaires	121
V. Notions sur le traitement	121
9 Item 317 – UE 9 – Myélome multiple	123
I. Diagnostic positif	123
A. Principaux signes cliniques	123
B. Principaux signes biologiques	124
C. Signes radiologiques	126
D. Formes cliniques	128
II. Diagnostic différentiel	129
III. Facteurs pronostiques du myélome	129

IV. Principales complications	130
V. Traitement	131
A. Traitement antitumoral	131
B. Traitement symptomatique	131
C. Évolution sous traitement	132
VI. Conclusion	132
10 Item 217 – UE 7 – Amyloses	135
I. Épidémiologie	135
II. Diagnostic	136
A. Quand suspecter une amylose ?	136
B. Diagnostic positif d'amylose	136
C. Diagnostic du type d'amylose	137
III. Diagnostic différentiel	138
IV. Pathologies associées et examens complémentaires	138
A. Amylose AL	138
B. Amylose AA	139
V. Manifestations cliniques	139
A. Amylose AL	139
B. Amylose AA	142
VI. Traitement	142
A. Traitement spécifique	142
B. Traitements symptomatiques des différentes atteintes	143
11 Item 216 – UE 7 – Adénopathie superficielle	145
I. Diagnostic d'adénopathie	145
A. Circonstances de découverte	145
B. Diagnostic positif	145
II. Démarche étiologique	146
A. Éléments de cette démarche	146
B. Démarche étiologique en présence d'une adénopathie isolée	147
C. Démarche étiologique en présence d'une polyadénopathie	149
III. Adénopathies chez l'enfant	149
12 Item 316 – UE 9 – Lymphomes malins	151
I. Quand suspecter une maladie lymphomateuse ?	151
II. Conduite à tenir en présence d'adénopathie(s) suspecte(s) d'être lymphomateuse(s)	152
A. En présence d'une ou plusieurs adénopathie(s) superficielle(s)	152
B. En présence d'une ou plusieurs adénopathies profondes	153
C. Étude du ganglion prélevé	153
III. Examens nécessaires pour évaluer l'extension, l'évolutivité, le terrain voire l'étiologie	154
A. Bilan d'extension topographique	154
B. Bilan d'évolutivité	155
C. Bilan du terrain et bilan préthérapeutique	155
IV. Facteurs pronostiques	156
A. Facteurs pronostiques initiaux liés à la maladie	156
B. Facteurs pronostiques initiaux liés au malade	157
C. Facteurs pronostiques liés à la réponse au traitement	158
V. Principes thérapeutiques	158
Annexe – Principes de la classification des lymphomes non hodgkiniens	159
Développement et maturation du système lymphoïde	159
Transformation maligne des cellules lymphoïdes	160
Classifications	160
13 Item 213 – UE 7 – Syndrome mononucléosique	161
I. Hémogramme et examen du frottis sanguin définissent le syndrome mononucléosique	161
A. Hémogramme	161
B. Examen du frottis sanguin	161
II. Étiologie du syndrome mononucléosique	162
A. Mononucléose infectieuse	162
B. Infection à CMV	164
C. Toxoplasmose	165
D. Autres causes moins fréquentes de syndromes mononucléosiques	166
III. Évolution des syndromes mononucléosiques	166

14	Item 272 – UE 8 – Splénomégalie	169
	I. Rappel anatomofonctionnel	169
	II. Circonstances de découverte	169
	III. Diagnostic de la splénomégalie	170
	A. Comment palper la rate	170
	B. Diagnostic différentiel à la palpation	170
	C. Confirmation de la splénomégalie par l'imagerie	170
	IV. Diagnostic étiologique	171
	A. Démarche clinique initiale	171
	B. Prescription d'examen complémentaires	173
	C. Ce que l'hémogramme peut apporter	173
	D. Autres examens à prescrire dans un second temps, et séquentiellement	174
	V. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation	174
	A. Examen de la moelle osseuse	174
	B. Si toutes les investigations sont négatives	175
	VI. Splénectomie à visée diagnostique	175
	VII. Prévention et prise en charge des complications infectieuses des splénectomisés	175
	A. Prophylaxie	175
	B. Traitement de la fièvre du patient splénectomisé	175
15	Item 214 – UE 7 – Éosinophilie	177
	I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie	177
	A. Circonstances de découverte	177
	B. Diagnostic positif	178
	II. Démarche étiologique	178
	A. Éléments de cette démarche	178
	B. Démarche étiologique en présence d'une HE « réactionnelle »	180
	C. Démarche étiologique en présence d'une HE « primitive »	182
16	Item 210 – UE 7 – Thrombopénie	185
	I. Circonstances de découverte de la thrombopénie	185
	A. Lors d'un syndrome hémorragique	185
	B. En l'absence de syndrome hémorragique	185
	II. Diagnostic positif	186
	III. Diagnostic différentiel	186
	IV. Diagnostic de gravité	186
	V. Diagnostic étiologique	187
	A. Thrombopénies périphériques	188
	B. Thrombopénies centrales	189
	C. Thrombopénies constitutionnelles	189
	VI. Quelques situations particulières	190
	A. Thrombopénies chez la femme enceinte	190
	B. Thrombopénies chez le nouveau-né	190
	C. Thrombopénies dans un contexte de transfusions sanguines	190
17	Item 211 – UE 7 – Purpuras	193
	I. Diagnostic	193
	A. Diagnostic de gravité	193
	B. Diagnostic différentiel	194
	C. Nuances sémiologiques	194
	II. Purpuras plaquettaires	194
	A. Purpuras par thrombopénie	194
	B. Purpuras par thrombopathies constitutionnelles ou acquises	194
	III. Purpuras vasculaires	195
	A. Purpura par anomalies constitutionnelles du vaisseau	195
	B. Purpura par atrophie des tissus de soutien des vaisseaux cutanés	196
	C. Purpura du scorbut	196
	D. Purpura infectieux	196
	E. Purpuras par vascularite et par un mécanisme immunologique avec complexes immuns	197

18	Item 198 – UE 7 – Biothérapies et thérapies ciblées	199
	I. Biothérapies	199
	A. Cellules souches hématopoïétiques	199
	B. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	201
	C. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	203
	II. Thérapies ciblées	205
	A. Agents différenciants (acide tout <i>trans</i> -rétinoïque, ATRA)	206
	B. Anticorps monoclonaux	207
	C. Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)	210
	D. Inhibiteurs de mTOR	213
	E. Inhibiteurs du protéasome	214
	F. Immunomodulateurs de la famille des IMiD® (thalidomide, lenalidomide et pomalidomide)	214
	G. Agents ciblant la régulation épigénétique	216

II Hémostase

19	Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante	221
	I. Hémostase primaire	221
	A. Cellules et facteurs impliqués	222
	B. Déroulement du processus	222
	II. Coagulation	223
	A. Cellules et facteurs impliqués	223
	B. Activation de la coagulation	223
	C. Inhibition de la coagulation	225
	III. Fibrinolyse	226
	IV. Exploration de l'hémostase	227
	A. Tests explorant l'hémostase primaire	227
	B. Tests explorant la coagulation	228
	C. Tests explorant la fibrinolyse	230

XII

20	Item 212 – UE 7 – Syndrome hémorragique d'origine hématologique	233
	I. Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique en présence d'un syndrome hémorragique	233
	A. Interrogatoire	233
	B. Examen clinique	234
	II. Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?	234
	A. Temps de céphaline + activateur (TCA)	234
	B. Temps de Quick (TQ)	235
	C. Temps de saignement (TS)	235
	III. Diagnostic d'un syndrome hémorragique acquis ou constitutionnel dû à une pathologie de l'hémostase primaire	236
	A. Thrombopathies	236
	B. Maladie de Willebrand	236
	C. Saignements secondaires à une anomalie vasculaire	238
	IV. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une anomalie acquise de la coagulation	238
	A. Insuffisance hépatocellulaire	239
	B. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	239
	C. Hypovitaminose K	241
	D. Inhibiteurs anti-VIII acquis	242
	V. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une pathologie constitutionnelle de la coagulation	243
	A. Hémophilie	243
	B. Autres déficits constitutionnels de la coagulation, en dehors de l'hémophilie	244

21	Item 224 – Place du laboratoire dans le diagnostic et la prise en charge de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire	247
	I. Apport du dosage des D-dimères pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire	247
	II. Indications et limites du bilan de « thrombophilie »	248
	A. Facteurs biologiques de risque acquis	248
	B. Facteurs de risque constitutionnels de thrombose	249

22	Item 326 – UE 10 – Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique	251
	I. Héparines	251
	A. Pharmacocinétique et mode d'administration	252
	B. Surveillance biologique	252
	C. Prescrire et surveiller un traitement héparinique à visée prophylactique antithrombotique chez un sujet à risque	253
	D. Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée	255
	II. Antivitamine K	256
	A. Mécanisme d'action	256
	B. Formes pharmaceutiques	257
	C. Pharmacocinétique et pharmacodynamie	257
	D. Surveillance biologique d'un traitement par AVK	257
	E. Interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques	258
	F. Prescrire et surveiller un traitement par antivitamine K	258
	III. Anticoagulants oraux directs	259
	A. Pharmacocinétique	259
	B. Indications	259
	C. Posologie d'administration	260
	D. Surveillance biologique	260
23	Item 326 – UE 10 – Accidents des anticoagulants	263
	I. Syndrome hémorragique sous anticoagulant	263
	A. Diagnostiquer un accident des anticoagulants	263
	B. Conduite à tenir en cas de surdosage aux AVK	264
	C. Conduite à tenir en cas de saignement par ou sous héparine	265
	D. Anticoagulants oraux directs	265
	II. Autres complications des héparines	266
	A. Thrombopénie induite par l'héparine	266
	B. Ostéoporose	266

III Hémobiologie Transfusion

24	Transfusion sanguine	271
	I. Contexte	271
	II. Question de la nécessité du sang et des substituts possibles	272
	III. Chaîne transfusionnelle	272
	IV. Circuit du don du sang (du donneur au receveur)	273
	A. Promotion pour le don de sang	273
	B. Prélèvement	274
	C. Préparation des PSL et du plasma de fractionnement	274
	D. Qualification biologique des dons	274
	E. Contrôle de la qualité des produits	275
	F. Immunohématologie chez les receveurs de PSL	275
	G. Dépôt d'urgence vitale	276
	H. Différents PSL	276
	I. Principaux MDS	278
	J. Délivrance et conseil transfusionnel	279
	K. Acte transfusionnel	280
	V. Hémovigilance	281
	VI. Coût des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang, analyse risque/bénéfice	281
	VII. Systèmes de sécurité et surveillance	282
	Annexe – Notions de base sur les systèmes de groupes sanguins et tissulaires et les anticorps dirigés contre ces groupes	282
	Systèmes de groupes sanguins érythrocytaires	283
	Systèmes de groupes sanguins plaquettaires	284
	Systèmes de groupes sanguins leucocytaires	284

25	Item 325 – UE 10 – Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indication, complications, hémovigilance	287
	I. Risques transfusionnels, règles de prévention, principes de traçabilité et d'hémovigilance	287
	A. Principaux accidents immunologiques de la transfusion	288
	B. Principaux accidents non immunologiques de la transfusion	289
	C. Principes de traçabilité et d'hémovigilance	291
	II. Prescrire une transfusion des dérivés du sang	293
	A. En préalable : connaître les indications des transfusions de PSL	293
	B. Prescrire la transfusion	294
	C. Délivrance de la prescription	295
	D. Réalisation de l'acte transfusionnel	295
	III. Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée	296
	A. En préalable : gestes qui s'imposent après toute transfusion	296
	B. Signes d'intolérance	297

Entraînement

Cas cliniques	301
Énoncés et questions	301
Réponses	314
QCM	327
Questions	327
Réponses	335
QROC	339
Questions	339
Réponses	343
 Index	 347

Correspondance des numéros d'items traités dans cet ouvrage

Note : Les encadrés tramés correspondent aux items de l'ancien programme.

Ancien programme (AP) → Nouveau programme (NP)

N° item AP	135	143	161	162	163	164	165	166	175
N° item NP	224	293 187	313	312	315	316	314	317	326

N° item AP	178	182	291	297	311	316	330	332	334
N° item NP	325	326	216	209	214	208	211	272	213

N° item AP	335	339	–	–
N° item NP	210	212	198	217

Nouveau programme (NP) → Ancien programme (AP)

XV

ITEM n° 198 – UE 7 / INTITULÉ : Biothérapies et thérapies ciblées / OBJECTIFS : Connaître les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes, des cellules reprogrammées. Connaître les principes et principales indications de thérapie cellulaire. Expliquer les principes d'évaluation des biothérapies. Connaître les bases cellulaires et tissulaires d'action des thérapies ciblées. Argumenter les principes de prescription et de surveillance.

Sans équivalent dans l'ancien programme

ITEM n° 208 – UE 7 / INTITULÉ : Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation / OBJECTIFS : Argumenter les principales indications de l'hémogramme, discuter l'interprétation des résultats et justifier la démarche diagnostique si nécessaire.

ITEM n° 316 / INTITULÉ : Hémogramme : indications et interprétation / OBJECTIFS : Argumenter les principales indications de l'hémogramme, discuter l'interprétation des résultats et justifier la démarche diagnostique si nécessaire.

ITEM n° 209 – UE 7 / INTITULÉ : Anémie chez l'adulte et l'enfant / OBJECTIFS : Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carencielles et planifier leur suivi.

ITEM n° 297 / INTITULÉ : Anémie / OBJECTIFS : Devant une anémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carencielles et planifier leur suivi.

ITEM n° 210 – UE 7 / INTITULÉ : Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant / OBJECTIFS : Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 335 / INTITULÉ : Thrombopénie / OBJECTIFS : Devant une thrombopénie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 211 – UE 7 / INTITULÉ : Purpuras chez l'adulte et l'enfant / **OBJECTIFS :** Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 330 / INTITULÉ : Purpuras chez l'enfant et chez l'adulte / **OBJECTIFS :** Devant un purpura chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 212 – UE 7 / INTITULÉ : Syndrome hémorragique d'origine hématologique / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer un syndrome hémorragique d'origine hématologique. Interpréter les examens courants d'hémostase.

ITEM n° 339 / INTITULÉ : Troubles de l'hémostase et de la coagulation / **OBJECTIFS :** Devant un trouble de l'hémostase et de la coagulation, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 213 – UE 7 / INTITULÉ : Syndrome mononucléotique / **OBJECTIFS :** Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant un syndrome mononucléotique et justifier les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

ITEM n° 334 / INTITULÉ : Syndrome mononucléotique / **OBJECTIFS :** Devant un syndrome mononucléotique, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 214 – UE 7 / INTITULÉ : Éosinophilie / **OBJECTIFS :** Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une hyperéosinophilie et demander les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

ITEM n° 311 / INTITULÉ : Éosinophilie / **OBJECTIFS :** Devant une éosinophilie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 216 – UE 7 / INTITULÉ : Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant / **OBJECTIFS :** Devant une ou des adénopathies superficielles, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 291 / INTITULÉ : Adénopathie superficielle / **OBJECTIFS :** Devant une adénopathie superficielle, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 217 – UE 7 / INTITULÉ : Amylose / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL. Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose.

Sans équivalent dans l'ancien programme

ITEM n° 224 – UE 8 / INTITULÉ : Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire. Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. Connaître les indications et les limites d'un bilan de thrombophilie.

ITEM n° 135 / INTITULÉ : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire. Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

ITEM n° 272 – UE 8 / INTITULÉ : Splénomégalie / **OBJECTIFS :** Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une splénomégalie et demander les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

ITEM n° 332 / INTITULÉ : Splénomégalie / **OBJECTIFS :** Devant une splénomégalie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

ITEM n° 293 – UE 9 / INTITULÉ : Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse. Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

ITEM n° 143 / INTITULÉ : Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse. Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

ITEM n° 312 – UE 9 / INTITULÉ : Leucémies aiguës / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une leucémie aiguë (hors classification).

ITEM n° 162 / INTITULÉ : Leucémies aiguës / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une leucémie aiguë.

ITEM n° 313 – UE 9 / INTITULÉ : Syndromes myélodysplasiques / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une myélodysplasie.

ITEM n° 161 / INTITULÉ : Dysmyélopoïèse / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une dysmyélopoïèse.

ITEM n° 314 – UE 9 / INTITULÉ : Syndromes myéloprolifératifs / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une maladie de Vaquez, une thrombocythémie primitive, une leucémie myéloïde chronique.

ITEM n° 165 / INTITULÉ : Maladie de Vaquez / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une maladie de Vaquez.

ITEM n° 315 – UE 9 / INTITULÉ : Leucémies lymphoïdes chroniques / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.

ITEM n° 163 / INTITULÉ : Leucémies lymphoïdes chroniques / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.

ITEM n° 316 – UE 9 / INTITULÉ : Lymphomes malins / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer un lymphome malin.

ITEM n° 164 / INTITULÉ : Lymphomes malins / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer un lymphome malin.

ITEM n° 317 – UE 9 / INTITULÉ : Myélome multiple des os / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer un myélome multiple des os. Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammopathie monoclonale.

ITEM n° 166 / INTITULÉ : Myélome multiple des os / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer un myélome multiple des os.

ITEM n° 325 – UE 10 / INTITULÉ : Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance / **OBJECTIFS :** Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance. Prescrire une transfusion des médicaments dérivés du sang. Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée.

ITEM n° 178 / INTITULÉ : Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance / **OBJECTIFS :** Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance. Prescrire une transfusion des médicaments dérivés du sang. Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée.

ITEM n° 326 – UE 10 / INTITULÉ : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant / **OBJECTIFS :** Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions.

ITEM n° 175 / INTITULÉ : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique / **OBJECTIFS :** Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme.

ITEM n° 182 / INTITULÉ : Accidents des anticoagulants / **OBJECTIFS :** Diagnostiquer un accident des anticoagulants. Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Abréviations

ABL	Abelson
ABPA	Aspergillose bronchopulmonaire allergique
ADC	<i>Antibody Drug Conjugates</i>
ADCC	Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADP	Adénosine diphosphate
AGM	Aorte-gonades-mésonephros
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AREB	Anémie réfractaire avec excès de blastes
ARS	Agence régionale de santé
ARSI	Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique
AT	Antithrombine
ATRA	Acide tout <i>trans</i> -rétinoïque
ATTR	Amylose par dépôts de transthyrétine
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVK	Antivitamine K
BCR	<i>Break point Cluster Region</i> ou <i>B-Cell Receptor</i> , selon contexte
β_2-GPI	β_2 -glycoprotéine I
β_2m	β_2 -microglobuline
BFU-E	<i>Burst Forming Unit-Erythroid</i>
BTk	<i>Bruton's tyrosine kinase</i>
CALR	Calréticuline
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCP	Concentré de complexe prothrombinique
CD	Classe de différenciation
CFU-E	<i>Colony-Forming Unit Erythroid</i>
CFU-G	<i>Colony-Forming Unit Granulocyte</i>
CFU-GEMM	<i>Colony-Forming Unit Granulocyte-Erythroid-Megakaryocyte-Monocyte</i>
CFU-GM	<i>Colony-Forming Unit Granulocyte-Monocyte</i>
CFU-M	<i>Colony-Forming Unit Monocyte</i>
CGH	Hybridation génomique comparative
CGR	Concentré de globules rouges
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CME	Commission médicale d'établissement
CMV	Cytomégalovirus
CP	Concentré plaquettaire
CPA	Concentré plaquettaire d'aphérèse
CPS	Concentré plaquettaire standard
CRAB	HyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et atteinte osseuse (<i>Bone disease</i>)
CRH	Coordonnateur régional d'hémovigilance
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CSTH	Comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance
CTSA	Centre de transfusion sanguine des armées
DMT1	<i>Divalent Metal Transporter 1</i>
DMU	Dispositif médical à usage unique
DNMP	<i>DNA methyltransferase</i>

DPG	2,3-Diphosphoglycérate
DRESS	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
DUV	Dépôt d'urgence vitale
EBNA	<i>Epstein-Barr Nuclear Antigen</i>
EBV	Virus d'Esptein-Barr
ECG	Électrocardiogramme
ECP	<i>Eosinophil Cationic Protein</i>
EDN	<i>Eosinophil-Derived Neurotoxin</i>
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EFS	Établissement français du sang
EIR	Effet indésirable « receveur »
EPCR	<i>Endothelial Protein C Receptor</i>
EPO	Érythropoïétine
EPS	Électrophorèse des protéines sériques
EPU	Électrophorèse des protéines urinaires
ESB	encéphalopathie spongiforme bovine
ETS	Établissement de transfusion sanguine
F4P	Facteur 4 plaquettaire
FAB	Franco-américano-britannique (classification)
FD	Fiche de délivrance
FEIR	Fiche d'effet indésirable receveur
FHR	Facteur héréditaire de risque (de thrombose)
FI	Facteur intrinsèque
FIG	Fiche d'incident grave
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> après hybridation
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
FT	Facteur tissulaire
FVIIa	Facteur VII activé
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GBEA	Guide de bonne exécution des analyses
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
GVH	Réaction greffon contre hôte
HAT	Histones acétyl-transférase
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HDACi	Inhibiteur d'histones désacétylase
HE	Hyperéosinophilie
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets</i>
HES	Hémalun-Éosine-Safranine
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HNF	Héparine non fractionnée
HPA	<i>Human Platelet Antigen</i>
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HRM	<i>High Resolution Melting</i>
HSP	<i>Heat Shock Proteins</i>
IDE	Infirmier(e) diplômé(e) d'État
Ig	Immunoglobuline
IκB	<i>Inhibitor of NKκB</i>
IL	Interleukine
IMiD®	<i>Immunomodulatory drugs</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>

IPI	Index pronostique international
IPSS	<i>International Prognosis Scoring System</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISI	Index de sensibilité internationale
IVIG	Immunoglobuline polyvalente intraveineuse
JAK	Janus kinase
KL	<i>Kit Ligand</i>
LA	Leucémie aiguë
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LAP	Leucémie aiguë promyélocytaire
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
MBP	<i>Major Basic Protein</i>
MCPS	Mélanges de concentrés plaquettaires standards
M-CSF	<i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
MDS	Médicament dérivé du sang
MFP	Myélofibrose primitive
MGG	Coloration de May-Grünwald et Giemsa
MGUS	<i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>
MNI	Mononucléose infectieuse
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
mTOR	<i>Mammalian Target Of Rapamycin</i>
NARES	<i>Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia</i>
NFκB	<i>Nuclear Factor-kappa B</i>
NFS	Numération-formule sanguine
NK	<i>Natural Killer</i>
OAP	Œdème aigu du poumon
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAI	<i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
PAS	Pression artérielle systolique
PC	Protéine C
PCa	Protéine C activée
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDF	Produits de dégradation de la fibrine
PFC	Plasma frais congelé (plasma frais thérapeutique)
PML	<i>Promyelocytic Leukemia</i>
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PNE	Polynucléaires éosinophiles
POEMS	Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, lésions cutanées (<i>Skin</i>)
PS	Protéine S
PSL	Produit sanguin labile
PTAI	Purpura thrombopénique auto-immun
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
PTT	Purpura thrombocytopénique thrombotique
PVA	Plasma viroatténué
PVA-BM	Plasma viroatténué traité par le bleu de méthylène
PVA-SD	Plasma viroatténué traité par solvant-détergent
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières

RAR	<i>Retinoic Acid Receptor</i>
RCP	Résumé des caractéristiques de produits
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RFNH	Réaction fébrile non hémolytique
SA	Semaines d'aménorrhée
SAA	Protéine sérique amyloïde A
sc	<i>Single chain</i>
SCF	<i>Stem Cell Factor</i>
SCSTH	Sous-commission à la sécurité transfusionnelle hospitalière
SDF1	<i>Stromal cell-Derived Factor-1</i>
SHE	Syndrome hyperéosinophilique
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SLP	Syndromes lymphoprolifératifs
SPM	Syndromes myéloprolifératifs
ST	Sang total
TACO	<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i>
TC I	Transcobalamine I
TCA	Temps de céphaline + activateur
TCK	Temps de céphaline + kaolin
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TCR	<i>T-Cell Receptor</i>
TDM	Tomodensitométrie
TEP-scan	Tomographie par émission de positons
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
THF	Tétrahydrofolates
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TOP	Temps d'occlusion plaquettaire
TP	Taux de prothrombine
t-PA	<i>Tissue Plasminogen Activator</i>
TPO	Thrombopoïétine
TQ	Temps de Quick
TRALI	<i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i>
TS	Temps de saignement
TVP	Thrombose veineuse profonde
u-PA	<i>Urokinase-type Plasminogen Activator</i>
VA	Viroatténuation
VCA	<i>Virus Capsid Antigen</i>
VGM	Volume globulaire moyen
VGt	Volume globulaire total
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vMCJ	Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
VS	Vitesse de sédimentation
VPT	Volume plasmatique total
vWF	Facteur Willebrand
XLP	<i>X-linked LymphoProliferative syndrome</i>



Hématologie cellulaire Oncohématologie

Introduction à l'hématologie

- I. Anatomie de la moelle osseuse
- II. Anatomie des organes lymphoïdes
- III. Hématopoïèse : cellules souches
- IV. Régulation de l'hématopoïèse
- V. Physiologie des éléments figurés du sang
- VI. Exploration du sang et des organes hématopoïétiques
- VII. Présentation schématique des principales hémopathies

Le sang est une suspension cellulaire dont la couleur rouge est due à la présence très majoritaire de globules rouges, ou hématies, riches en hémoglobine. Les cellules sont en suspension dans le plasma, un liquide complexe constitué d'eau, de sels minéraux et de molécules organiques. Après coagulation, le plasma dépourvu de fibrinogène constitue le sérum.

Le sang apparaît chez l'homme dès le vingt et unième jour de l'embryogenèse, en même temps que les premiers vaisseaux. Il est produit dans l'AGM (aorte-gonades-mésonephros) et le sac vitellin (origine mésodermique). Entre le deuxième et le septième mois de la vie, le foie et la rate prennent la relève, et ce n'est que dans les deux derniers mois de la vie intra-utérine que la moelle osseuse devient le site prédominant de la formation du sang (figure 1.1). Après la naissance, la moelle est le site exclusif de production sanguine. Progressivement, au cours de l'enfance, le tissu hématopoïétique des os longs est remplacé par du tissu adipeux, avec pour conséquence chez l'adulte une localisation des trois quarts de la moelle osseuse hématopoïétique dans les os plats (bassin, sternum) et les vertèbres.

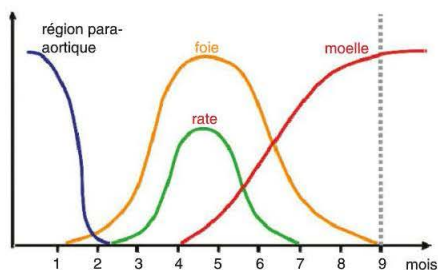


Fig. 1.1. Localisation de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus.

I. Anatomie de la moelle osseuse

La moelle osseuse hématopoïétique fonctionne dans un espace contraint (cadre osseux), non extensible et très richement vascularisé. L'examen au microscope d'une biopsie ostéomédullaire met en évidence les travées osseuses, des espaces adipeux et des amas de cellules hématopoïétiques entourant des sinus vasculaires. Les cellules hématopoïétiques établissent des relations étroites avec le microenvironnement médullaire, plus particulièrement avec la matrice protéique extracellulaire (fibronectine, laminine, collagènes, etc.) et les cellules stromales, avec lesquelles elles interagissent via des molécules d'adhérence. Les cellules les plus immatures sont fixées aux cellules stromales au sein de niches hématopoïétiques, et leur maturation/différenciation favorise la libération dans le flux sanguin des cellules différenciées via la modification de l'expression des facteurs d'ancrage au microenvironnement (figure 1.2).

II. Anatomie des organes lymphoïdes

A. Organes lymphoïdes centraux : moelle et thymus

La moelle comprend un tissu lymphoïde diffus, non folliculaire, en étroite interaction avec le microenvironnement médullaire.

Le thymus a une structure non folliculaire, avec des lobules comprenant une zone corticale, riche en thymocytes immatures ($CD3^+ CD4^+ CD8^+$), et une zone médullaire dans laquelle les thymocytes sont des lymphocytes T matures $CD3^+ CD4^+$ ou $CD3^+ CD8^+$. Ces cellules quittent ensuite le thymus par voie sanguine pour migrer vers les organes lymphoïdes périphériques (figure 1.3). Apparu dès la sixième semaine chez l'embryon, le thymus diminue progressivement après la naissance, involue à partir de la puberté et persiste à l'état de traces jusqu'à 60 ans environ.

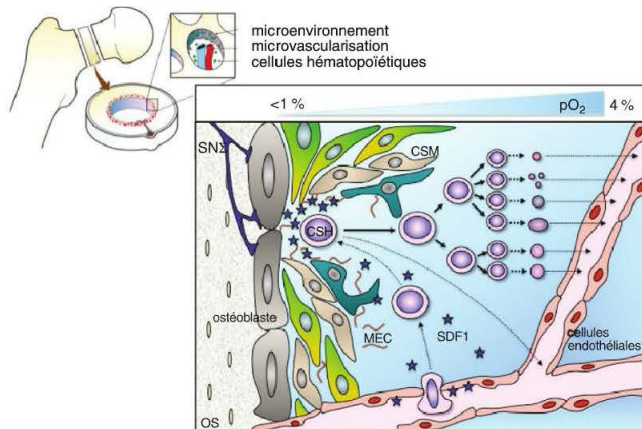


Fig. 1.2. Le microenvironnement médullaire et la niche hématopoïétique.

CSH, cellule souche hématopoïétique; CSM, cellule souche mésenchymateuse; MEC, matrice extracellulaire; SNS, système nerveux sympathique; SDF1, *Stromal Cell-Derived Factor 1*.

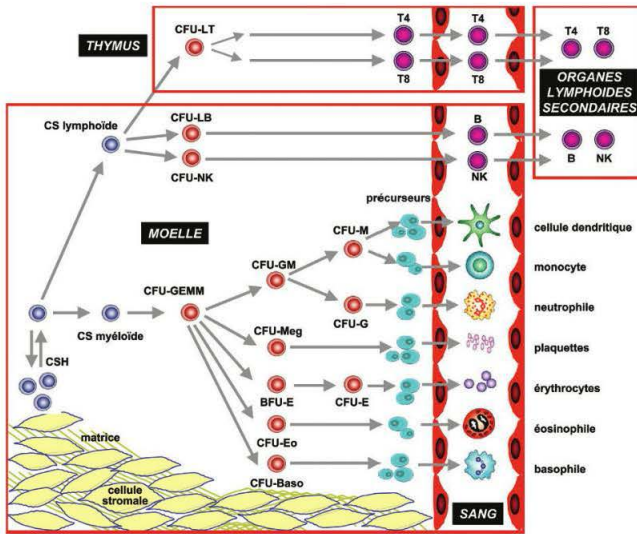


Fig. 1.3. Cascade hématopoïétique.

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

B. Organes lymphoïdes périphériques

Les organes lymphoïdes périphériques comprennent les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales, le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) et le système lymphoïde cutané. On retrouve en outre des lymphocytes dans presque tous les organes (sauf le système nerveux central).

Sur le plan anatomique, il existe sous la capsule ganglionnaire un sinus dans la continuité des lymphatiques afférents. Sous le sinus, le parenchyme ganglionnaire comprend successivement, de l'extérieur vers le centre :

- une zone corticale externe comprenant les follicules lymphoïdes (lymphocytes B) ;
- une zone paracorticale avec les lymphocytes T et les cellules dendritiques ;
- une zone médullaire pauvre en cellules.

Il existe deux types de follicules ganglionnaires :

- les follicules primaires (non stimulés) : lymphocytes B au repos et cellules dendritiques ;
- les follicules secondaires (après stimulation antigénique), qui comprennent trois zones, de la périphérie vers le centre :
 - le manteau, reste du follicule primaire ;
 - le centre germinatif, avec :
 - une zone sombre centroblastique (grandes cellules à noyau non clivé), siège de la prolifération lymphoïde et de la commutation isotypique ;

- une zone claire centrocytique (petites cellules à noyau clivé), siège de la sélection des lymphocytes par l'antigène, puis de leur différenciation en lymphocytes B mémoire et en plasmocytes.

La rate est un organe hématopoïétique jusqu'au neuvième mois de la vie intra-utérine. Elle comprend la pulpe rouge majoritaire, constituée de sinus veineux et des cordons de Billroth, et la pulpe blanche périartériolaire, constituée de manchons lymphoïdes (lymphocytes T) et de follicules lymphoïdes à leur périphérie. La zone marginale entourant les manchons lymphoïdes et les follicules est riche en lymphocytes et macrophages.

III. Hématopoïèse : cellules souches

Le système hématopoïétique doit produire tout au long de la vie des cellules spécialisées en quantité très importante pour assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes (lymphocytes) et myéloïdes (érythrocytes, plaquettes sanguines, polynucléaires et monocytes). Tous les éléments figurés du sang proviennent de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui, par définition, assurent deux fonctions : leur propre renouvellement (ou autorenouvellement) et la production de cellules différenciées. Au cours de l'embryogenèse, l'autorenouvellement prédominant est dit d'« expansion », avec une division cellulaire symétrique (une cellule souche produit deux cellules souches) permettant l'amplification du pool de cellules souches. Après la naissance, l'autorenouvellement est dit « de maintien », avec une division cellulaire asymétrique produisant une cellule souche et un progéniteur qui s'engagera dans la différenciation cellulaire. D'autres cellules souches sont présentes dans la moelle osseuse : les cellules souches mésenchymateuses, qui sont à l'origine des cellules du stroma médullaire, des ostéoblastes, des adipocytes et des cellules musculaires lisses.

La cascade hématopoïétique (figure 1.3) comprend trois compartiments : les progéniteurs hématopoïétiques, les précurseurs et les cellules différenciées. Les CSH correspondent à une sous-population très minoritaire de progéniteurs immatures multipotents capable de reconstituer à long terme une hématopoïèse complète (lymphoïde et myéloïde) après myéloablation. Les cellules souches au sein des niches hématopoïétiques ne font que très peu de mitoses et sont très majoritairement dans un état de quiescence, permettant en cela de les protéger des effets délétères des traitements antimitotiques (chimiothérapies) utilisés à doses conventionnelles. Les progéniteurs expriment à leur surface la sialomucine CD34. Les cellules CD34⁺ représentant environ 1 % des cellules mononucléées médullaires et l'absence d'expression de CD38 caractérise la fraction des progéniteurs les plus immatures (cellules CD34⁺ CD38[®]). La capacité d'autorenouvellement des progéniteurs diminue avec leur maturation (par exemple : cellule souche multipotente > cellule souche myéloïde > CFU-GEMM > CFU-GM > CFU-G). Les CSH présentent deux caractéristiques importantes mises à profit en thérapie cellulaire (greffe) : elles résistent à la congélation à -196 °C (azote liquide) et elles sont capables de migrer dans la circulation sanguine, ce qui permet de les collecter par cytophérèse dans des voies veineuses périphériques (cellules souches périphériques).

Les progéniteurs ne sont pas identifiables morphologiquement et leur quantification nécessite des techniques spécialisées de culture cellulaire. Leurs noms (par exemple, BFU-E, *Burst-Forming Unit-Erythroid*) correspondent aux caractéristiques morphologiques des colonies obtenues *in vitro* à partir de ces progéniteurs alors dits « clonogéniques » (capables de former des colonies). Ainsi, dans la lignée érythroïde, la colonie issue d'une BFU-E est formée de plusieurs amas cellulaires rougeâtres « éclatés » d'érythroblastes. Dans chaque lignée, les progéniteurs les plus matures (CFU-E, CFU-G, CFU-M, CFU-Meg, etc.) se différencient en précurseurs, dont les caractéristiques morphologiques permettent l'identification dans la moelle (myélogramme) comme dans le sang en cas de myélémie ou d'érythroblastémie (frottis sanguin). Leurs noms correspondent aux caractéristiques morphologiques des cellules elles-mêmes et sont terminés par le suffixe « -blaste » (par exemple, érythroblastes dans la lignée érythroïde), témoignant de leur caractère jeune ou immature morphologiquement — attention ! le terme « blastes »

utilisé seul désigne *a priori* des cellules malignes. Au terme de leur différenciation, les précurseurs deviennent des cellules matures spécialisées qui quittent le compartiment médullaire et rejoignent la circulation sanguine.

IV. Régulation de l'hématopoïèse

La production médullaire quotidienne atteint $200 \cdot 10^9$ érythrocytes, $100 \cdot 10^9$ plaquettes et $50 \cdot 10^9$ polynucléaires neutrophiles. Elle est très finement régulée pour permettre une adaptation de chaque lignée en fonction de ses besoins propres. Cette régulation très complexe fait intervenir principalement des facteurs cellulaires (interactions avec les cellules stromales) et moléculaires (facteurs de croissance hématopoïétiques). Les interactions avec les cellules du microenvironnement médullaire intéressent principalement les CSH au sein des niches hématopoïétiques, et les cellules différenciées qui quittent le compartiment médullaire par migration transendothéliale.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques jouent un rôle central dans l'hématopoïèse et peuvent être regroupés en catégories.

A. Facteurs de différenciation terminale

Ils sont indispensables à la fabrication des cellules matures de chaque lignée, qui seront produites, et pour certaines d'entre elles stockées, dans la moelle avant de rejoindre le compartiment sanguin :

- l'érythropoïétine (EPO) pour la lignée érythroïde¹ ;
- la thrombopoïétine (TPO) pour la lignée mégacaryocytaire¹ ;
- le *Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) pour les lignées granulocytaire et monocyttaire ;
- le *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) pour la lignée granulocytaire ;
- le *Macrophage-Colony Stimulating Factor* (M-CSF) pour la lignée monocyttaire ;
- l'interleukine 5 (IL-5) pour la lignée éosinophile ;
- le *Stem Cell Factor* ou *Kit ligand* (SCF ou KL) pour la lignée basophile.

B. Facteurs actifs en amont

Les mécanismes régulant les CSH sont très complexes et impliquent des facteurs de croissance comme le SCF, la TPO, le GM-CSF, et plusieurs interleukines comme l'IL-3 et l'IL-6. Ils sont notamment actifs sur le cycle cellulaire, les CSH étant très majoritairement quiescentes. D'autres molécules ont un rôle clé comme la chimiokine *Stromal cell-Derived Factor-1* (SDF1 ou CXCL12), dont la forte concentration au niveau des niches (figure 1.2) permet l'attraction des CSH exprimant à leur surface son récepteur CXCR4.

Chacune de ces molécules a un ou plusieurs récepteurs membranaires connus, comme par exemple c-Kit pour le SCF et c-mpl pour la TPO. Les progéniteurs expriment plusieurs de ces récepteurs en faible quantité et, au cours de la différenciation, leur expression sur les précurseurs se restreint et prédomine sur tel ou tel récepteur pour un facteur de croissance spécifique

¹ L'EPO est synthétisée essentiellement par le rein et la TPO essentiellement par le foie : elles assurent une régulation de type hormonal.

d'une lignée. Par exemple, dans la lignée érythroïde, le récepteur de l'EPO est très peu présent sur les BFU-E, augmente sur les CFU-E et est abondant sur les proérythroblastes et érythroblastes basophiles. La signalisation en aval de ces récepteurs permet l'activation de gènes clés du programme de différenciation cellulaire. Par exemple, la signalisation en aval du récepteur de l'EPO met en jeu la voie JAK/STAT (en particulier JAK2 et STAT5), qui active le gène *GATA1* codant un facteur de transcription essentiel dans la lignée érythroïde, notamment pour la production de spectrine, un élément du cytosquelette des érythrocytes.

Conjointement à ces facteurs cellulaires et moléculaires, l'hématopoïèse au sein de la moelle est aussi dépendante des paramètres physicochimiques. Par exemple, il existe un gradient d'oxygène dans la moelle entre le vaisseau sanguin ($pO_2 = 4\%$) et le fond des niches hématopoïétiques ($pO_2 < 1\%$) (figure 1.2), et il est bien établi que les CSH fonctionnent de façon optimale en hypoxie chronique. De plus, l'organisation spatiale au sein de la moelle des différents acteurs cellulaires permet une régulation fine de la production des éléments matures. Ainsi, au sein des îlots érythroblastiques, les différents érythroblastes sont étroitement au contact les uns des autres autour d'une cellule pourvoyeuse de fer, le macrophage. Les proérythroblastes expriment à leur surface des récepteurs (Fas) pour des molécules capables de déclencher leur apoptose (Fas-ligand ou FasL). En présentant FasL aux proérythroblastes voisins, les érythroblastes matures vont déclencher leur mort cellulaire via l'interaction Fas/FasL, permettant ainsi de freiner l'érythropoïèse (figure 1.4).

V. Physiologie des éléments figurés du sang

A. Globules rouges, ou hématies ou érythrocytes

Les érythrocytes sont les cellules les plus abondantes de la circulation sanguine. La production quotidienne est de $200 \cdot 10^9$ par jour, et leur durée de vie est de 120 jours, au cours desquels ils effectuent un déplacement de près de 500 km dans la microcirculation. Ils ont pour fonction de transporter l'oxygène (O_2) des poumons vers les tissus, et d'évacuer le dioxyde de carbone

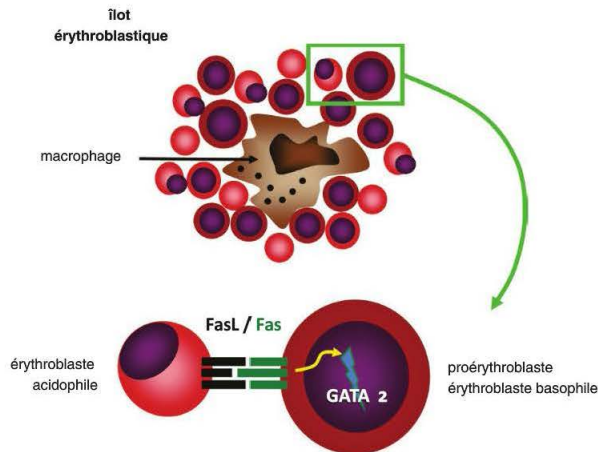


Fig. 1.4. Régulation cellulaire de l'érythropoïèse dans les îlots érythroblastiques.

(CO₂) en sens inverse. Au terme de l'érythropoïèse, les érythroblastes perdent leur noyau (énucléation) et deviennent des érythrocytes de forme biconcave, avec une grande capacité de déformation, pour circuler dans les capillaires.

1. Érythropoïèse

Après la CFU-GEMM (*Colony-Forming Unit Granulocyte-Erythroid-Megakaryocyte-Monocyte*), les progéniteurs érythroïdes sont successivement la BFU-E (*Burst-Forming Unit Erythroid*) et la CFU-E (*Colony-Forming Unit Erythroid*). Les précurseurs sont successivement le proérythroblaste et les érythroblastes basophiles (I et II) polychromatophiles et acidophiles. Après énucléation, ce dernier type d'érythroblaste devient un réticulocyte (hématie jeune riche en ARN). Cette cascade érythroïde (figure 1.5) permet la production de seize réticulocytes à partir d'un proérythroblaste. Comme dans toutes les lignées, chaque division s'accompagne d'une diminution de la taille de la cellule et du rapport nucléocytoplasmique ainsi que d'une condensation de la chromatine. De plus, le caractère acidophile (orangé) du cytoplasme traduit la fabrication d'hémoglobine. Les réticulocytes correspondent au cytoplasme des érythroblastes acidophiles après expulsion du noyau : ils demeurent dans la moelle osseuse un à trois jours et un à deux jours dans le sang. Comme ils contiennent encore un peu d'ARN, ils peuvent être identifiés et comptés spécifiquement (coloration spéciale ou fluorescence détectée par un cytomètre en flux) : leur nombre permet d'apprécier la production médullaire en globules rouges (valeur normale : 20–100 giga/l). Quelques hématies sortant de la moelle peuvent contenir un reliquat nucléaire (corps de Howell-Jolly) ou des grains de fer : on ne les observe pas à l'état normal car elles sont éliminées en quelques minutes par les macrophages spléniques lors de leur passage dans la rate. La présence de corps de Howell-Jolly visibles sur le frottis sanguin est constante en cas de splénectomie, ou fait suspecter une asplénie (le plus souvent fonctionnelle).

L'érythropoïèse normale dure sept jours. Cette durée peut être diminuée en cas de besoins augmentés. Ceci a plusieurs conséquences pratiques : après une hémorragie, par exemple, la moelle osseuse ne peut délivrer de nouvelles hématies qu'après un délai minimum de trois jours. La réticulocytose sanguine reflète le fonctionnement médullaire et traduira le caractère régénératif ou non d'une anémie. L'EPO est le principal facteur de croissance hématopoïétique de l'érythropoïèse. Elle

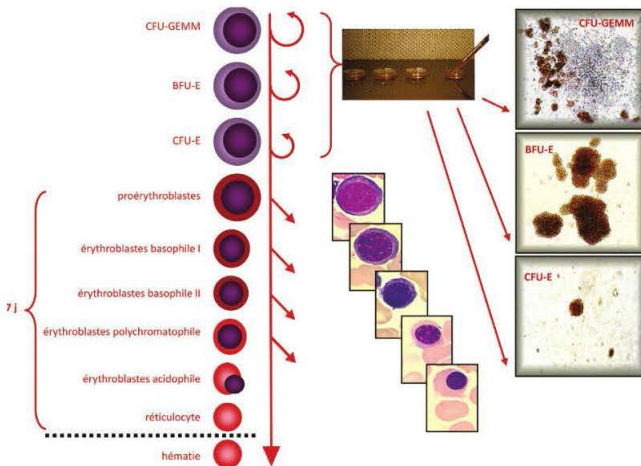


Fig. 1.5. Érythropoïèse.

est principalement synthétisée par les cellules endothéliales péritubulaires du rein en réponse à une hypoxie tissulaire. L'érythropoïèse nécessite des vitamines B9 (acide folique) et B12 ; indispensables pour la synthèse d'ADN, elles le seront donc aussi dans les autres lignées de l'hématopoïèse. Le fer est lui aussi nécessaire, mais exclusivement pour l'érythropoïèse (synthèse de l'hème). La vitamine B6 est nécessaire pour la synthèse de l'hème, mais ses besoins sont très limités. Compte tenu de ces éléments, une carence en vitamine B9 ou B12 diminuant le nombre de mitoses induit une anémie macrocytaire qui peut être associée à une thrombopénie et/ou une leucopénie (pancytopénie), et la régénération après supplémentation vitaminique ne sera visible qu'après quelques jours (crise réticulocytaire). À l'inverse, une carence martiale diminuant la synthèse d'hémoglobine induit une anémie microcytaire sans autre cytopénie.

Métabolisme du fer

L'organisme contient 4 à 5 g de fer, 80 % sous forme héminique (hémoglobine, myoglobine, cytochromes, peroxydases et catalases) et 20 % sous forme non héminique (ferritine, transferrine, hémosidérine). Le fer est le facteur le plus important de l'érythropoïèse. Il est principalement réparti dans l'hémoglobine des hématies (10 ml de sang contiennent 5 mg de fer), et dans des réserves sous forme de ferritine, principalement dans les hépatocytes, les macrophages et les érythroblastes.

Les besoins quotidiens sont dictés par les pertes. Les pertes dans les urines, les fèces, la sueur, les phanères et la desquamation cellulaire sont très faibles, de l'ordre de 1 mg par jour. Elles sont physiologiquement majorées par les menstruations (2 à 3 mg par jour). Toute hémorragie provoque la perte d'hémoglobine et donc la perte de fer. Les apports alimentaires doivent compenser les pertes. Par ordre décroissant, les aliments riches en fer héminique sont le boudin noir, le foie de veau, les huîtres, la viande rouge ; ceux riches en fer non héminique sont le vin rouge, les céréales, le cacao, les lentilles et les épinards. Le fer héminique est absorbé directement par la muqueuse intestinale, contrairement au fer non héminique qui doit être libéré des complexes protéiques, être ionisé, rencontrer des transporteurs et enfin arriver sur une muqueuse saine.

Dans les pays développés, l'alimentation normale apporte 10 à 25 mg de fer dont seulement 10 à 20 % est absorbé, essentiellement au niveau du duodénum. Le fer alimentaire, réduit à l'état ferreux, est capté au pôle apical de l'entérocyte puis internalisé grâce à DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*). Il peut alors être stocké dans l'entérocyte sous forme de ferritine ou être relargué dans la circulation, au pôle basolatéral, grâce à la ferroportine. L'expression des transporteurs (DMT1 et ferroportine) dépend des stocks de fer intracellulaire. L'hepcidine, synthétisée par le foie, est l'hormone de régulation de l'absorption du fer ; elle agit sur la ferroportine pour inhiber le transport du fer, entraînant une diminution de son absorption et une augmentation de sa rétention dans les cellules macrophagiques. Dans le sang circulant, le fer est pris en charge au niveau sanguin par la transferrine (ou sidérophiline) qui le transporte jusqu'aux utilisateurs principaux, les érythroblastes, lesquels présentent un récepteur spécifique à la transferrine — le fer sérique n'est jamais libre dans le plasma. Il existe ensuite un circuit « presque » fermé entre les érythroblastes et les cellules macrophagiques : le pool érythroblastique consomme 25 à 30 mg de fer par jour pour la production des hématies qui, au terme de leur vie, sont phagocytées par des macrophages qui remettent ce fer à disposition des érythroblastes, avec toutefois une perte de 1 à 3 mg par jour qui doit être compensée par les apports alimentaires (figure 1.6).

Plus les besoins sont grands, plus la transferrine livre rapidement le fer, et plus elle est donc désaturée, élevant ainsi le taux d'absorption, qui est au tiers de sa capacité à l'état physiologique. Ce phénomène est accru par une augmentation de la production de transferrine dans les carences martiales sévères. De plus, la synthèse de l'hepcidine diminue lorsque les besoins en fer augmentent. Il y a cependant, au niveau du pôle apical des cellules intestinales, peu de régulation de l'absorption, et celle-ci est limitée à 5–10 mg par jour maximum.

Les réserves macrophagiques de fer dans le foie, la rate et la moelle osseuse sont de 600 mg chez la femme à 1200 mg chez l'homme, soit un tiers du fer présent dans les hématies. On en distingue deux types : une rapidement disponible, la ferritine, qui comprend jusqu'à 4000

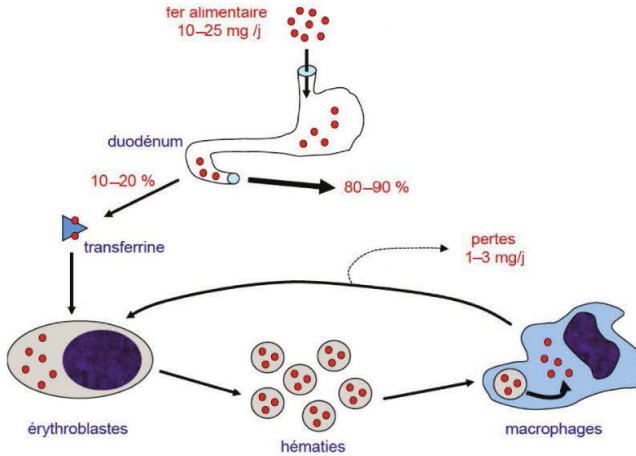


Fig. 1.6. Métabolisme du fer.

atomes de fer, et une plus lentement disponible, l'hémosidérine (gros grains dans le cytoplasme des macrophages et des érythroblastes, mis en évidence avec la réaction cytochimique de Perls). Les besoins en fer sont augmentés au cours de la grossesse, atteignant 8 à 10 mg par jour, compensés par une augmentation de l'absorption intestinale et l'utilisation des réserves. Néanmoins, des grossesses répétées et rapprochées peuvent induire une carence martiale. Les besoins sont aussi augmentés chez le nourrisson (l'apport alimentaire lacté est pratiquement nul), ainsi que chez l'adolescent.

L'exploration clinique du métabolisme martial repose sur le dosage du *fer sérique* (11 $\mu\text{mol/l}$ [femme] ou 12,5 $\mu\text{mol/l}$ [homme], à 34 $\mu\text{mol/l}$), le dosage de la transferrine ou de la *capacité totale de fixation* (ou de saturation) de la transferrine (60 à 75 $\mu\text{mol/l}$), ou le dosage de la *ferritine*.

D'autres explorations (métabolisme du ^{59}Fe , absorption digestive du fer) sont d'indications exceptionnelles.

Métabolisme de l'acide folique, ou vitamine B9

L'acide folique, ou acide ptéoylglutamique ou vitamine B9, est une vitamine hydrosoluble thermolabile (résistant mal à la cuisson), présente dans les légumes verts, les céréales, le foie et les viandes. Les besoins à l'âge adulte sont de 400 μg par jour. L'absorption se fait dans l'intestin grêle, principalement dans le jéjunum. Après déconjugaison des folates en monoglutamates par les bactéries de la lumière intestinale, ceux-ci sont absorbés par un mécanisme actif, mais aussi passif (utile en cas de dose massive thérapeutique). Dans le plasma, les folates sont liés à des protéines (surtout l'albumine), sans protéine transporteuse spécifique. Les folates sont aussi présents en quantité abondante dans les érythrocytes. L'excrétion est principalement fécale (200 μg par jour) et très faiblement urinaire, et correspond à une perte quotidienne de 1 à 2 % des réserves (figure 1.7a). Ces réserves, réparties dans les tissus (10 à 15 mg, surtout dans le foie), sont faibles, épuisables en deux à quatre mois en cas de carence d'apport.

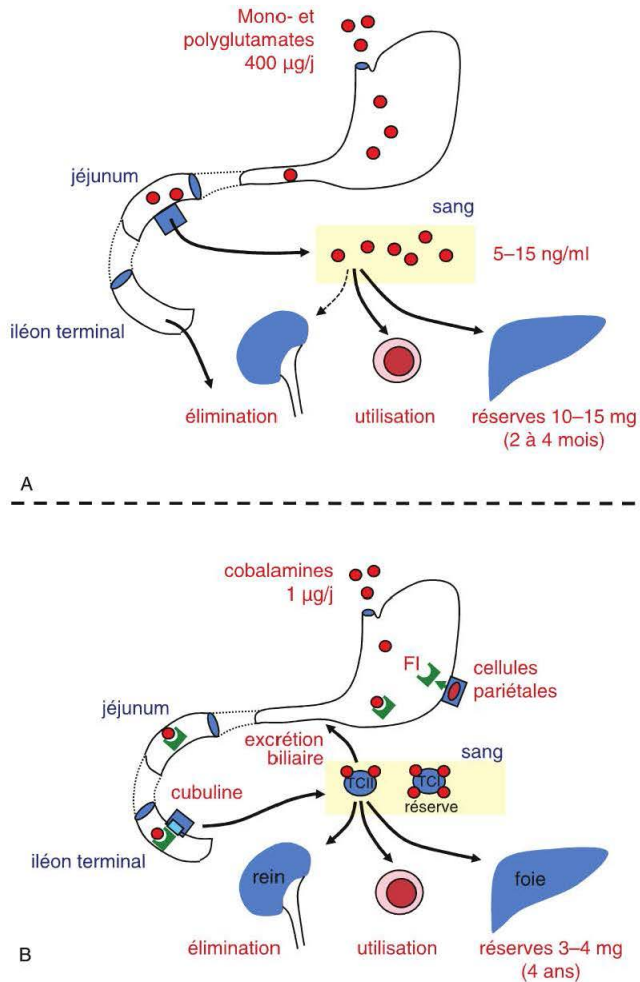


Fig. 1.7. A. Métabolisme de l'acide folique. B. Métabolisme de la vitamine B12.

Les besoins sont augmentés en cas de grossesse (600 µg par jour), d'allaitement (500 µg par jour) et en cas de régénération médullaire importante. Ils sont plus faibles dans l'enfance, estimés de 50 à 300 µg par jour de la naissance à la puberté.

La synthèse de l'ADN (et non de l'ARN) nécessite la transformation de désoxy-uridine monophosphate en désoxythymidine monophosphate par la thymidilate synthétase, une enzyme dépendant du métabolisme des folates. Ainsi, pour être actifs au niveau cellulaire, les folates

sont très rapidement transformés en tétrahydrofolates (THF) qui seront ensuite métabolisés dans le cycle enzymatique des folates, impliquant notamment la dihydrofolate réductase. La vitamine B12 intervient également, en facilitant la pénétration des folates dans la cellule ainsi que la régénération du THF. Les enzymes impliquées dans le cycle des folates peuvent être inhibées par certains médicaments (par exemple, la dihydrofolate réductase par le méthotrexate, la thymidilate synthétase par le 5-fluoro-uracile, etc.).

L'exploration clinique du métabolisme des folates repose essentiellement sur le dosage des folates sériques (5 à 15 ng/ml).

Métabolisme de la vitamine B12

La vitamine B12 existe sous diverses formes : les cobalamines. Absentes du règne végétal, elles sont présentes dans le foie, les viandes, laitages, œufs et poissons. Les besoins quotidiens de l'adulte sont de 3 µg par jour. Ils sont largement couverts par une alimentation équilibrée, mais pas par un régime végétalien strict. Après libération des cobalamines alimentaires par hydrolyse peptique dans l'estomac, celles-ci sont conjuguées à une protéine transporteuse, le facteur intrinsèque (FI). C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales fundiques, qui se dimérise en fixant la vitamine B12 sur un site spécifique et qui assure son transport jusqu'à l'iléon terminal. La vitamine B12 est alors absorbée à ce niveau après fixation du complexe FI-vitamine B12 sur un récepteur spécifique, la cubuline, présent sur les cellules en brosse de la muqueuse. Dans le sang circulant, la vitamine B12 est fixée à des protéines transporteuses, les transcobalamines. La transcobalamine I (TC I) fixe 90 % de la vitamine B12 du plasma et a un taux de renouvellement lent (réserves). La transcobalamine II (TC II) est la plus importante sur le plan physiologique, constituant la seule source de vitamine B12 pour l'ensemble des cellules. Elle fixe une faible quantité de vitamine B12 et a un taux de renouvellement très rapide. Les réserves essentiellement hépatiques sont très importantes, permettant de répondre aux besoins pendant quatre ans en cas de carence. L'excrétion est biliaire et urinaire (figure 1.7b). La vitamine B12 intervient dans deux réactions métaboliques : la conversion de l'homocystéine en méthionine et le catabolisme du L-méthylmalonyl-CoA. La première participe à la production de THF libre, et donc à la synthèse d'ADN. Dans la seconde, la vitamine B12 est indispensable au fonctionnement de la méthylmalonyl mutase : sa carence induit un excès d'acide méthylmalonique dont l'accumulation serait à l'origine des complications neurologiques observées au cours des carences en vitamine B12.

L'exploration clinique du métabolisme de la vitamine B12 repose essentiellement sur le dosage sérique de la vitamine B12 (200 à 400 pg/ml) et sur le dosage du FI dans le liquide gastrique avant et après stimulation (pentagastrine).

Le classique test d'absorption de la vitamine B12 radiomarquée, dit « de Schilling », n'est pratiquement plus réalisé.

2. Structure des hématies

L'hématie mature est un disque biconcave ayant un diamètre de 7,8 µm et une épaisseur de 1,7 µm. La structure de la membrane permet à l'hématie de se déformer pour traverser les plus petits capillaires (5 µm de diamètre) et de reprendre sa forme. La membrane est composée d'une bicouche lipidique de phospholipides stabilisée par du cholestérol. À l'extérieur, il existe une couche riche en mucopolysaccharides contenant notamment les substances de groupes sanguins. Les protéines peuvent être superficielles et mobiles dans la bicouche lipidique, transmembranaires ou sous-membranaires, constituant un réseau complexe, le cytosquelette, dont

les principales protéines sont la spectrine, l'actine, la protéine « bande 4.1 » (désignation par la migration électrophorétique) et l'ankyrine. La spectrine s'organise en tétramères reliés entre eux par l'actine et la protéine « bande 4.1 ». Ce squelette flexible est ancré au reste de la membrane par l'intermédiaire de l'ankyrine, qui relie la spectrine à l'extrémité cytoplasmique de la protéine transmembranaire « bande 3 » (figure 1.8). La bicouche lipidique est composée de phospholipides et de cholestérol. Des anomalies des protéines membranaires et des lipides peuvent modifier la forme et diminuer la déformabilité de l'hématie, induisant leur destruction prématurée (hémolyse), comme dans la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard.

Le cytoplasme a pour constituant essentiel l'hémoglobine (300 millions de molécules d'hémoglobine dans chaque globule rouge). On y trouve aussi des enzymes, du glucose et des ions (essentiellement K^+).

3. Hémoglobine

La fonction principale de l'hémoglobine est le transport de l'oxygène. Elle sert aussi à transporter du monoxyde d'azote (NO) et une partie (environ 40 %) du gaz carbonique (CO_2) des tissus aux poumons, celui-ci étant alors fixé sur des groupements aminés latéraux (carbhémoglobine ou carbaminohémoglobine) et non sur le fer comme l'oxygène.

De poids moléculaire 64 500, l'hémoglobine est constituée de quatre chaînes de globine, identiques deux à deux (dénommées α et β , pour l'hémoglobine A : $\alpha_2\beta_2$) et auxquelles sont ancrées quatre molécules d'hème. La globine est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques de 141 acides aminés pour la chaîne α et 146 pour la chaîne β . La structure tertiaire de chaque chaîne organise la « poche de l'hème » dans laquelle s'implante une molécule d'hème. L'hème est une molécule plane de porphyrine ayant une structure tétrapyrrolique avec, au centre, un atome de fer fixé sur quatre azotes des noyaux pyrrole. L'atome de fer garde donc deux valences libres : une pour fixer l'oxygène et l'autre pour ancrer l'hème à la globine via une histidine. Les quatre sous-unités de l'hémoglobine (une chaîne de globine et un hème) sont fixées les unes aux autres par de nombreux contacts entre acides aminés de chaque molécule de globine. La poche centrale entre les quatre sous-unités permet la fixation du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) à l'état désoxygéné (figure 1.9). Cette molécule issue de la glycolyse (shunt de Rapoport-Luebering, en annexe de la voie principale) régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, avec libération du 2,3-DPG et contraction de la poche centrale au cours de la fixation de l'oxygène sur les molécules d'hème (« compétition » entre l'oxygène et le 2,3-DPG). L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est augmentée dans les poumons et diminuée dans les tissus. La courbe de dissociation de l'oxygène (saturation en oxygène contre pression partielle en oxygène) se déplace vers la gauche lorsque l'affinité pour l'oxygène augmente et vers la droite lorsqu'elle diminue.

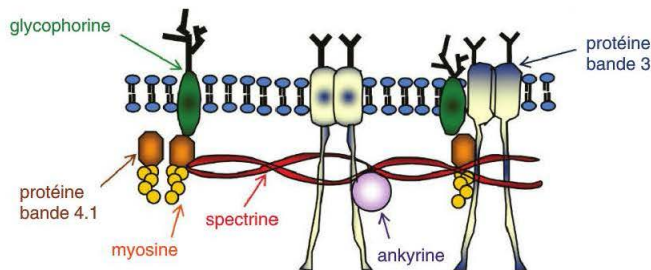


Fig. 1.8. Structure de la membrane érythrocytaire.

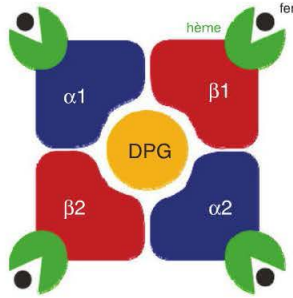


Fig. 1.9. Structure de l'hémoglobine.

DPG, 2,3-diphosphoglycérate.

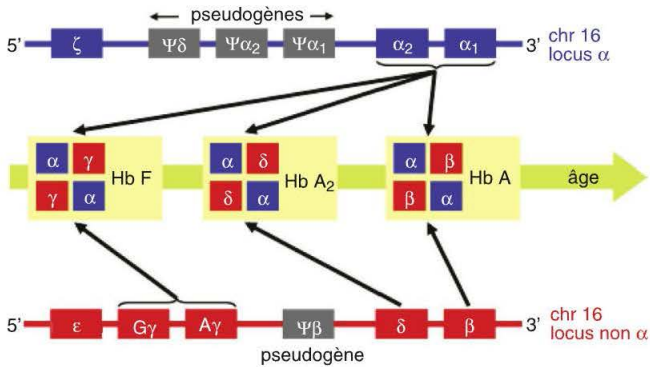


Fig. 1.10. Organisation des gènes de l'hémoglobine.

L'hème résulte de l'incorporation de fer dans la protoporphyrine III. Sa synthèse est effectuée dans les mitochondries des érythroblastes à partir de la glycine et de l'acide succinique, les constituants de base pour la synthèse de porphyrines. La vitamine B6 (pyridoxine) est le coenzyme de deux enzymes clés présentes aux deux extrémités de la chaîne réactionnelle, l'ala-synthétase et l'hème-synthétase ; un déficit en vitamine B6 est parfois associé à un défaut de synthèse de l'hème. L'hème stimule la synthèse des chaînes de globine par des gènes localisés sur les chromosomes 16 (locus α comprenant le gène ζ et deux gènes α identiques) et 11 (locus non- α comprenant les gènes ϵ , γ , δ et β dans cet ordre, avec deux gènes γ non identiques). Il existe une synchronisation de la synthèse des chaînes α et non- α , ainsi qu'une certaine coordination dans l'expression des gènes non- α (γ , δ et β). En effet, la diminution d'activité de l'un d'eux, comme par exemple dans les β -thalassémies, est généralement associée à une augmentation de l'activité de l'un ou des deux autres (figure 1.10).

La constitution de l'hémoglobine varie en fonction de l'âge. Chez l'embryon, on retrouve les hémoglobines Gowers ($\zeta 2\epsilon 2$ et $\alpha 2\epsilon 2$) et Portland ($\zeta 2\gamma 2$). Chez le fœtus, l'hémoglobine fœtale est prédominante (hémoglobine F : $\alpha 2\gamma 2$). Six mois après la naissance comme chez l'adulte, on retrouve concomitamment plusieurs types d'hémoglobine : 97 à 99 % d'hémoglobine

A ($\alpha 2\beta 2$), 1 à 3,5 % d'hémoglobine A2 ($\alpha 2\delta 2$) et des traces d'hémoglobine F; il existe par ailleurs des constituants minoritaires, dont l'hémoglobine A1c correspondant à l'hémoglobine A glycosylée, dont le taux est augmenté au cours du diabète.

4. Métabolisme érythrocytaire

Le métabolisme des hématies a deux objectifs majeurs : fabriquer l'énergie nécessaire pour maintenir la forme biconcave en évitant l'hyperhydratation, et lutter contre l'oxydation, notamment du fer et de la globine. Cette énergie est exclusivement fournie par la glycolyse intraérythrocytaire.

Le glucose est transformé en glucose-6-phosphate (par l'hexokinase) qui est catabolisé par deux voies métaboliques (figure 1.11) : la voie principale anaérobie (90 %), dite « voie d'Embden-Meyerhof », et la voie accessoire (10 %), dite « shunt des pentoses ». La voie principale permet la production de molécules d'ATP (à partir d'ADP) et de deux molécules de NADH réduit grâce à une cascade enzymatique comprenant notamment la pyruvate kinase. La voie accessoire est la seule source de régénération du NADPH réduit, avec une cascade enzymatique initiée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Tout déficit enzymatique dans la glycolyse intraérythrocytaire, en particulier en G6PD ou en pyruvate kinase, pourra être à l'origine d'une hémolyse. En effet, l'ATP, le NADH réduit et le NADPH réduit sont essentiels pour la vie de l'hématie.

L'ATP maintient la pression osmotique de la cellule en fournissant l'énergie aux pompes à sodium de la membrane. Cette énergie est aussi utilisée pour le maintien de la forme biconcave (cytosquelette) et le renouvellement des lipides membranaires. Le NADH réduit permet

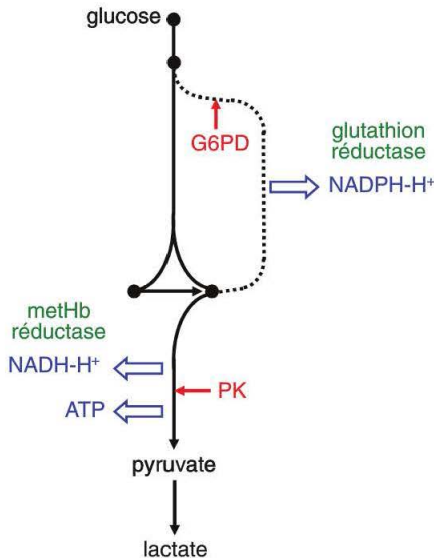


Fig. 1.11. Glycolyse intraérythrocytaire.

PK, pyruvate kinase; G6PD, glucose-6-phosphate déshydrogénase.

le maintien de l'hème à l'état fonctionnel (fer ferreux Fe^{2+}) en étant le coenzyme de la principale méthémoglobine réductase, ou diaphorase, qui réduit la méthémoglobine inactive (fer ferrique Fe^{3+}) en hémoglobine. Le NADPH réduit intervient aussi dans ce processus en étant le coenzyme d'une méthémoglobine réductase accessoire. Étant surtout le coenzyme de la glutathion réductase, le rôle principal du NADPH réduit est de lutter contre l'oxydation de la globine et des protéines structurales en fournissant du glutathion réduit (GSH) à la glutathion peroxydase.

5. Hémostase

La durée de vie des hématies est en moyenne de 120 jours. Leur vieillissement résulte de l'épuisement progressif du stock d'enzymes de la glycolyse, avec pour conséquence une hyperhydratation avec perte de leur forme biconcave et altération de la membrane. Les hématies devenues sphériques sont piégées dans les capillaires de la moelle osseuse et du foie — la rate n'est pas un organe prépondérant de l'hémostase physiologique —, où les macrophages les phagocytent. La globine est dégradée en acides aminés, ce qui consomme de l'énergie (fébricule fréquente en cas d'hyperhémolyse). Concernant l'hème, le fer capté par les macrophages est remis à la disposition des érythroblastes pour l'érythropoïèse. Le noyau tétrapyrrolique de l'hème est transformé en biliverdine puis en bilirubine. Après transfert dans le plasma et fixation à l'albumine, celle-ci est qualifiée de bilirubine « libre » (ou non conjuguée). Elle sera glycoconjuguée dans les cellules hépatiques par une glycuronyl transférase, passera dans la bile et sera ensuite éliminée majoritairement par les fèces, sous forme de stercobiline et de stercobilinogène, et très partiellement par les urines après réabsorption, sous forme d'urobiline et d'urobilinogène. Le taux de bilirubine libre dans le plasma est normalement inférieur à $17 \mu\text{mol/l}$. Il est proportionnel à la quantité d'hémoglobine libérée par l'hémostase. Le potentiel de glycoconjugaison étant assez variable selon les individus et augmentant en cas d'hyperbilirubinémie, la bilirubinémie libre reflète parfois imparfaitement le niveau d'hémostase. Elle est liposoluble et traverse la barrière hématoencéphalique si elle dépasse les capacités de fixation de l'albumine, avec un risque de lésions cérébrales irréversibles (ictère nucléaire de la maladie hémolytique du nouveau-né). Physiologiquement, les hématies sont détruites par les macrophages (hémostase tissulaire). En cas d'hémostase intravasculaire, l'hémoglobine est libérée dans le plasma : elle sera alors captée par l'haptoglobine, puis ce complexe sera rapidement éliminé. L'effondrement du taux d'haptoglobine sérique est utilisé pour le diagnostic des hyperhémolyses.

B. Leucocytes

Le terme « globules blancs » ou « leucocytes » désigne les cellules nucléées du sang, qui jouent toutes un rôle dans la défense de l'organisme contre les infections et autres agressions. On distingue morphologiquement :

- les granulocytes, ou polynucléaires, sur les caractéristiques de leur noyau (bi- ou pluri-segmenté) et de leur cytoplasme, qui contient de nombreuses granulations neutrophiles, éosinophiles ou basophiles définies par leur affinité pour divers colorants ;
- les cellules dites mononucléées (monocytes et lymphocytes), dont le noyau est arrondi ou peu segmenté.

1. Polynucléaires neutrophiles

Leur diamètre moyen est de 12 à $15 \mu\text{m}$. Sur le plan morphologique, le noyau est polylobé, avec une chromatine dense et sans nucléole. Le nombre de lobes varie de deux à cinq selon les cellules, mais au moins la moitié des polynucléaires neutrophiles possèdent un noyau à trois lobes : la formule d'Arneth donne le pourcentage des éléments selon le nombre de lobes. Le cytoplasme contient de fines granulations. Une analyse au microscope distingue les granules primaires azurophiles (rouges), qui correspondent à des lysosomes riches en myéloperoxydase,

phosphatases acides, hydrolases, collagénases, lysozyme..., et des granulations secondaires neutrophiles (beiges) riches en phosphatases alcalines, lactoferrine, lysozyme et collagénase. La moelle fabrique environ $50 \cdot 10^9$ polynucléaires neutrophiles par jour. À partir de la CFU-GEMM, les progéniteurs sont successivement la CFU-GM (*Colony-Forming Unit Granulocyte-Monocyte*) et la CFU-G (*Colony-Forming Unit Granulocyte*). La granulopoïèse dure dix jours et comprend deux compartiments :

- le secteur de multiplication/différenciation comprend les myéloblastes, promyélocytes et myélocytes ;
- le secteur de maturation/stockage (réserves) comprend les métamyélocytes (issus de la division des myélocytes) et les polynucléaires neutrophiles, suite à plusieurs étranglements ou pincements du noyau allongé du métamyélocyte (ce qui forme les lobes du polynucléaire). Ce compartiment de stockage est quantitativement très important, contenant huit fois plus de polynucléaires neutrophiles que le compartiment sanguin dans sa totalité, et peut être mobilisé rapidement vers le sang en cas de besoin aigu (figure 1.12, tableau 1.1).

Les polynucléaires neutrophiles ont une durée de vie de vingt-quatre heures dans le sang, et leur fonction essentielle est la défense antibactérienne, fondée sur la phagocytose. La numération leucocytaire ne reflète que la moitié du nombre réel de neutrophiles du sang (pool circulant), le reste adhérent à la paroi des vaisseaux (pool marginé). Les polynucléaires du pool marginé redeviennent circulants dans diverses circonstances (stress, en postprandial, etc.) avant de se « remarginer » quelques heures plus tard, ce qui explique l'augmentation transitoire du nombre de neutrophiles circulants dans ces conditions, par simple modification de répartition. Leur fonction est de combattre les infections après pénétration dans les tissus, ceci requérant des propriétés de mobilité par chimiotactisme, de phagocytose, de bactéricidie et de digestion.

En réponse à des facteurs chimiotactiques (toxines et fragments bactériens, fractions C3a et C5a du complément, médiateurs tissulaires) produits par les bactéries et les leucocytes déjà présents sur le site infectieux, les polynucléaires effectuent des mouvements amœboïdes et s'infiltrant entre les cellules endothéliales vasculaires pour passer dans les tissus (diapédèse). Une fois sur le foyer infectieux, la phagocytose est intense, particulièrement pour les particules « opsonisées » (recouvertes d'anticorps). La vacuole de phagocytose fusionne avec les granulations pour déclencher la destruction de la bactérie. La bactéricidie est la première étape de la destruction des bactéries : elle est due à l'accumulation dans le phagosome de dérivés actifs

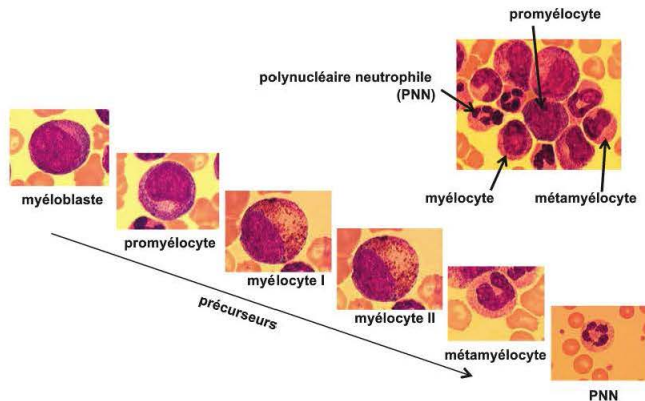


Fig. 1.12. Granulopoïèse.

Tableau 1.1. Le myélogramme normal (adulte)

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

oxygénés, dont le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit par l'activation du shunt des pentoses, de myéloperoxydase, d'iode, de brome ou de chlore. Une fois tuée, la bactérie est digérée par les hydrolases. Au terme du processus, les polynucléaires meurent en libérant leur contenu, dont particulièrement des facteurs chimiotactiques qui attirent d'autres neutrophiles. Ces cellules mortes participent à la formation du « pus ».

2. Polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles ont un noyau bi- ou trilobé avec une chromatine dense ; leur cytoplasme est rempli de grosses granulations leur donnant un aspect de sac « bourré de billes ». En microscopie électronique, à l'inverse des neutrophiles, il n'existe qu'un seul type de granulations (les grains éosinophiles) qui possèdent une structure cristalline interne. Ces granulations ont une affinité tinctoriale particulière pour les colorants acides (coloration rouge orangée avec l'éosine).

Au cours de l'hématopoïèse, l'engagement de CSH pluripotentes en progéniteurs granuleux qui deviendront des polynucléaires éosinophiles est conditionné par l'environnement stromal et l'expression de facteurs de transcription (GATA1, PU1, C/EBP α et C/EBP ϵ), qui favorisent l'expression de protéines contenues dans les granulations — protéines cationiques comme la *Major Basic Protein* (MBP), *Eosinophil Peroxidase*, *Eosinophil Cationic Protein* (ECP), *Eosinophil-Derived Neurotoxin* (EDN). Trois cytokines apparaissent essentielles pour l'éosinophilopoïèse : l'IL-5, la plus importante, l'IL-3 et le GM-CSF. L'IL-5, majoritairement produite par les lymphocytes T CD4⁺, favorise la production, la différenciation et la libération des polynucléaires éosinophiles dans le sang. Ils sont ensuite rapidement attirés vers les tissus cibles sous l'influence de facteurs chimiotactiques spécifiques (éotaxines) ou non spécifiques (leucotriènes, C5a, C3a, cytokines). L'IL-5 est aussi impliquée dans le chimiotactisme comme dans leur survie au niveau tissulaire. L'éosinophilopoïèse est inhibée par les corticoïdes, les immunosuppresseurs, l'interféron α et la thymectomie.

Leurs fonctions principales sont la phagocytose des œufs de parasites (helminthes) et la neutralisation des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) par la libération d'histaminase.

Ils ont aussi un rôle délétère dans de nombreux états pathologiques, lié à leur capacité à libérer, au sein de différents tissus, plusieurs types de médiateurs inflammatoires (protéines cationiques, cytokines, leucotriènes, peroxydase, radicaux oxygénés) responsables de l'altération des cellules endothéliales, d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et de contractions des fibres musculaires lisses.

Les causes les plus fréquentes d'hyperéosinophilie sont les dermatoses prurigènes, les helminthiases et les allergies.

3. Polynucléaires basophiles

Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux des leucocytes sanguins, mais s'avèrent facilement identifiables grâce à leurs abondantes et volumineuses granulations basophiles (de teinte violet foncé). Les granulations contiennent des médiateurs de l'inflammation aiguë, dont l'histamine et la 5-hydroxytryptamine.

Comme pour l'éosinophilopoièse, leur production intramédullaire est contrôlée par l'IL-3 et le GM-CSF. Le SCF, un facteur de croissance hématopoïétique également actif à des stades très précoces de l'hématopoïèse, a un rôle clé pour la différenciation, la prolifération, l'activation et la survie des basophiles tissulaires (mastocytes). Ils passent ensuite dans le sang et rapidement dans les tissus (mastocytes), où ils sont en quantité abondante, en particulier dans les muqueuses.

Les basophiles expriment des récepteurs pour les fragments Fc des IgE, mais aussi des IgG. Ils ont un rôle important dans les réactions inflammatoires locales et dans l'hypersensibilité immédiate, au cours desquelles le contact des IgE présentes sur leur membrane avec des antigènes spécifiques (allergènes) provoque la dégranulation des basophiles/mastocytes. Celle-ci libère dans l'environnement péricellulaire l'histamine et la 5-hydroxytryptamine, mais aussi de l'IL-5 qui attire localement les polynucléaires éosinophiles.

4. Monocytes

Les monocytes apparaissent comme les plus grandes cellules du sang, du fait de leur grande capacité d'étalement lors de la confection des frottis sanguins. Le noyau des monocytes est encoché (mais non polylobé) et le cytoplasme dit « gris ciel d'orage » contient de fines granulations azurophiles. Ils se distinguent des polynucléaires neutrophiles sur le plan cytochimique par une faible activité phosphatase alcaline et une forte activité peroxydasique (labile) et estérasiq.

Les monocytes sont produits dans la moelle et partagent avec les polynucléaires neutrophiles un progéniteur commun, la CFU-GM, qui se transforme en CFU-M (*Colony-Forming Unit Monocyte*). La monocytopoïèse (successivement monoblaste, promonocyte et monocyte) est plus rapide que la granulopoïèse, environ quarante-huit heures, et le séjour sanguin des monocytes est plus long que celui des polynucléaires neutrophiles, entre deux et trois jours. Certains facteurs de croissance de cette lignée sont communs à d'autres lignées myéloïdes (GM-CSF, IL-3), tandis que le M-CSF en est spécifique.

Ils circulent dans le sang avant de pénétrer dans les tissus où ils deviennent des macrophages ou des cellules dendritiques. Les macrophages sont des cellules phagocytaires qui, contrairement aux polynucléaires neutrophiles, sont capables de survivre après la phagocytose. Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, principalement au niveau des organes lymphoïdes.

Le monocyte est capable d'éliminer des bactéries par phagocytose grâce à des granulations lysosomales dont le contenu diffère peu de celui des polynucléaires neutrophiles. Dans les tissus, cette fonction perdure pour les macrophages, tandis qu'après transformation en cellules dendritiques, ils sont à la phase initiale de la réponse immunitaire en présentant les antigènes aux lymphocytes T et en sécrétant de nombreuses cytokines impliquées dans l'inflammation et la réponse immunitaire.

5. Lymphocytes

Les lymphocytes sont les éléments essentiels de l'immunité. Dans le sang, leur morphologie est quelque peu variable : petites cellules avec noyau arrondi et quantité variable de cytoplasme avec parfois quelques granulations azurophiles. Il y a peu de correspondance entre morphologie et phénotype B ou T, et c'est l'immunophénotype réalisé par cytométrie en flux qui permet de quantifier chacun de ces types cellulaires.

La lymphopoïèse B survient dans la moelle osseuse : les progéniteurs lymphoïdes prolifèrent intensément et, en se différenciant, acquièrent progressivement divers antigènes. On définit les stades suivants de la différenciation lymphoïde B : cellules pro-B (CD34⁺ CD19⁺ CD10⁺), puis pré-B (CD19⁺ CD10⁺, avec une chaîne μ intracytoplasmique), puis cellules B immatures (CD19⁺ CD20⁺ avec une IgM de surface) et enfin cellules B matures (CD19⁺ CD20⁺ avec IgM et IgD de surface). L'expression de l'immunoglobuline (Ig) à la surface des cellules lymphoïdes coïncide avec l'arrêt de prolifération et le passage à l'état de lymphocytes matures. Ces lymphocytes qui n'ont jamais été en contact avec un antigène sont appelés « lymphocytes naïfs ». Ils quittent la moelle pour le sang périphérique, puis circulent dans l'ensemble des tissus à la recherche de contacts avec un antigène. Ces lymphocytes B représentent 10 % des lymphocytes circulants.

Dans le thymus, la différenciation des progéniteurs lymphoïdes caractérise la lymphopoïèse T, qui présente elle aussi divers stades successifs de différenciation : prothymocytes (CD2⁺ CD7⁺ CD4⁸ CD8⁸), thymocytes corticaux (exprimant à la fois les CD4 et CD8) et thymocytes médullaires CD3⁺ exprimant soit le CD4 soit le CD8. Toutes ces cellules expriment le récepteur T (TCR), dont il existe deux variétés : l'une, majoritaire, faite des chaînes α et β (T $\alpha\beta$) et l'autre, très minoritaire, T $\gamma\delta$. Les lymphocytes T $\alpha\beta$ comprennent les lymphocytes CD3⁺ CD4⁸ CD8⁺ et CD3⁺ CD4⁺ CD8⁸ qui reconnaissent respectivement les antigènes associés aux molécules HLA de classe I et de classe II. Ils représentent au total 70–80 % des lymphocytes circulants.

Les lymphocytes B et T recherchent le contact avec tout élément étranger, afin de développer une réponse immune adaptée à la nature de l'antigène en cause : l'ensemble des étapes modifiant ces lymphocytes B et T en cellules très spécifiques d'une action immune correspond à l'immunopoïèse. Le contact de lymphocytes B naïfs avec un antigène — soit dans un tissu de l'organisme, soit au niveau d'un organe lymphoïde périphérique où l'antigène est présenté par un macrophage — provoque une phase de prolifération au cours de laquelle les lymphocytes B vont modifier leurs gènes d'Ig, puis vont redevenir matures, soit sous la forme de lymphocytes mémoire pouvant répondre plus rapidement à une nouvelle stimulation immune, soit sous la forme de cellules préplasmocytaires qui migrent dans la moelle osseuse et se différencient en plasmocytes qui sécrètent des Ig spécifiques de l'antigène en cause, avec des caractéristiques adaptées à cet antigène : IgG opsonisantes pour la lutte antibactérienne, IgA sécrétoires, IgE pour la lutte antiparasite ou l'allergie, etc.

Le rôle des lymphocytes T est majeur dans la modulation de la réponse immunitaire. Généralement, les lymphocytes T CD4⁺ coopèrent avec les cellules B pour la synthèse d'anticorps (cellules dites « auxiliaires »), tandis que les cellules CD8⁺ sont cytotoxiques.

Il existe environ 10 % de lymphocytes NK (*Natural Killer*) dans le sang : ce sont des cellules CD3⁸ CD16⁺ CD56⁺ qui, sur le plan morphologique, sont de grands lymphocytes avec granulations azurophiles. Ils sont impliqués dans l'élimination des cellules étrangères à l'organisme de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable, contrairement aux lymphocytes T et B.

C. Plaquettes sanguines

Les plaquettes proviennent de la fragmentation du cytoplasme de grandes cellules hyperploïdes de la moelle osseuse : les mégacaryocytes. Leur morphologie et leur physiologie sont abordées dans le [chapitre 19](#) « Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante ».

VI. Exploration du sang et des organes hématopoïétiques

A. Hémogramme, ou numération-formule sanguine (NFS)

L'Item 208, intitulé « Hémogramme : indications et interprétation » (cf. [chapitre 2](#)) :

- définit et argumente les principales indications de l'hémogramme;
- discute l'interprétation des résultats;
- justifie la démarche diagnostique en cas d'anomalie de celui-ci.

Sur le plan technique, l'hémogramme est réalisé à partir d'un prélèvement de sang veineux recueilli sur un anticoagulant qui chélate le calcium plasmatique : l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Des automates dédiés déterminent l'ensemble des paramètres de l'hémogramme : mesure de la quantité d'hémoglobine, du nombre des globules rouges, de leucocytes et de plaquettes, du volume globulaire moyen (VGM), calcul de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), à l'aide de méthodes physiques (spectrophotométrie, variation d'impédance électrique, diffraction optique ou laser). La précision de ces machines est très grande, mais des anomalies peuvent être constatées lorsque l'hémogramme est très anormal, qui nécessitent la vigilance constante des biologistes.

La formule leucocytaire correspond à l'examen au microscope d'une goutte de sang étalée sur une lame de verre puis séchée et colorée avec un ensemble de réactifs (coloration de May-Grünwald et Giemsa, MGG). Sur le « frottis sanguin », les globules rouges sont colorés en beige rosé et disposés les uns à côté des autres, ce qui permet de rechercher s'ils présentent ou non des anomalies morphologiques, utiles pour l'orientation diagnostique dans de nombreux types d'anémie. De place en place, on observe un leucocyte, que l'on identifie selon ses critères morphologiques (cf. *supra*). L'observateur dénombre cent leucocytes qu'il classe chez le sujet sain en cinq catégories : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes et monocytes. La « formule leucocytaire » correspond au pourcentage respectif de chaque type cellulaire : ce pourcentage rapporté au nombre total de leucocytes fournit la formule leucocytaire en valeur absolue (exprimé en giga/l), et c'est à partir de ces valeurs absolues qu'on définit les variations de la formule leucocytaire (cf. [Item 316, au chapitre 12](#)).

Les automates les plus perfectionnés réalisent une formule leucocytaire dite « automatisée », en analysant en quelques minutes plusieurs milliers de leucocytes selon divers critères physiques ou physicochimiques. Les résultats sont fiables chez le sujet sain et quand il existe des variations quantitatives des divers leucocytes sanguins, mais insuffisants quand il existe des variations qualitatives (anomalies morphologiques qui caractérisent certaines pathologies, comme les carences vitaminiques, le myélodysplasies), quand des cellules anormales sont présentes (blastes, cellules lymphomateuses, tricholeucocytes) ou quand on doit étudier les anomalies morphologiques des hématies pour le diagnostic de certaines anémies. L'automate de numération signale habituellement ses difficultés d'analyse, et un frottis sanguin obtenu par étalement puis coloration MGG est examiné au microscope afin de fournir le résultat optimal.

B. Exploration morphologique de la moelle osseuse

1. Myélogramme

La moelle osseuse est un tissu liquide qu'on peut prélever par ponction avec un trocart au niveau du sternum ou d'une épine iliaque antérosupérieure ou postérosupérieure. La moelle est aspirée (quelques gouttes) à la seringue et étalée sur des lames de verre (comme pour un frottis sanguin), puis colorée (MGG) et analysée au microscope par un cytologiste expérimenté. En fonction des hypothèses diagnostiques, le geste peut être complété en utilisant une seconde seringue et l'aspiration de 1 à 3 ml de suc médullaire recueilli sur un anticoagulant (héparine ou EDTA selon le cas) aux fins d'autres analyses, en particulier cytogénétiques et moléculaires.

Le myélogramme correspond à l'analyse cytomorphologique des cellules de la moelle osseuse et donne en pourcentage les proportions relatives des diverses cellules médullaires et, contrairement à l'héogramme, ne fournit pas de numérations par unité de volume. Son analyse comporte trois étapes :

- l'appréciation de la richesse globale en cellules : elle est estimée de manière empirique (richesse « normale », « augmentée » ou « diminuée », selon la densité en cellules par champ microscopique). On estime de la même manière la densité ou nombre approximatif en mégacaryocytes (« nombreux », nombre « normal », « diminué », « absents »). La discrimination entre une moelle pauvre d'aplasie médullaire et une moelle diluée par du sang lors du prélèvement n'est pas toujours aisée (la comparaison avec la formule leucocytaire du sang est utile);
- la détermination des pourcentages respectifs des diverses cellules observées sur l'étalement médullaire : le résultat d'un myélogramme normal est reporté dans le [tableau 1.1](#). Cette étape définit l'existence d'un excès ou d'un défaut quantitatif d'une ou plusieurs lignées myéloïdes comparativement aux valeurs normales (le rapport érythroblastes/granuleux varie entre 1/3 et 1/4 chez le sujet sain). Elle permet également de définir une éventuelle anomalie de la maturation au sein d'une lignée, en montrant un excès ou un défaut des cellules les moins ou au contraire les plus matures au sein d'une lignée : par exemple, un excès de myéloblastes et promyélocytes avec absence de myélocytes, métamyélocytes et polynucléaires qui caractérise l'« arrêt de maturation » caractéristique des agranulocytoses médicamenteuses (cf. [Item 293, au chapitre 7](#)). Enfin, elle quantifiera un type cellulaire anormal (blastés, notamment);
- l'étude cytomorphologique qualitative : elle définit les anomalies morphologiques des cellules d'une ou plusieurs lignées, qui orientent plus précisément vers une pathologie définie : par exemple, la modification morphologique des érythroblastes qui deviennent des mégalo blastes au cours des carences vitaminiques, ou la disparition des granulations neutrophiles au cours des myélodysplasies.

Un commentaire général conclut l'étude médullaire.

Rappelons que certains éléments ne sont pas inclus dans le décompte, car trop peu nombreux : histiocytes, cellules du microenvironnement (ostéoblastes, ostéoclastes, cellules endothéliales, fibroblastes, mastocytes, adipocytes). Ces diverses cellules ne sont signalées en commentaire que quand leur nombre apparaît augmenté. Les cellules malignes hématopoïétiques sont intégrées dans les pourcentages, à l'inverse des cellules métastatiques non hématopoïétiques dont on signale uniquement la présence. Les techniques de prélèvement, de coloration et les observations microscopiques sont simples et permettent d'obtenir un résultat dans la journée.

2. Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire est un examen anatomopathologique complémentaire du myélogramme permettant une analyse histologique de la moelle. Elle est prescrite en seconde intention après la ponction sternale (ou iliaque) et le myélogramme. Sa réalisation après vérification de l'absence de thrombopénie sévère et de trouble de la coagulation nécessite un milieu spécialisé, une anesthésie locale et des conditions d'asepsie très stricte. Le prélèvement est réalisé dans une épine iliaque antérosupérieure ou postérosupérieure avec un trocart retirant un petit cylindre d'os spongieux de 2 à 3 cm de long et de 2 à 3 mm de diamètre. Cette carotte d'os est plongée dans un liquide fixateur, puis traitée par divers réactifs, incluse en paraffine et finalement coupée en fines sections longitudinales (microtome) qui seront colorées et observées au microscope. La technique demande au total deux à trois jours.

La biopsie ostéomédullaire apprécie moins bien la morphologie cellulaire que le myélogramme, mais elle apprécie beaucoup mieux la richesse médullaire et est la seule à définir l'architecture médullaire.

Le myélogramme est cytologique et qualitatif, alors que la biopsie ostéomédullaire est histologique et quantitative.

L'examen des coupes permet de définir la surface occupée par le tissu hématopoïétique par rapport à celle occupée par les lamelles osseuses et les adipocytes : on peut ainsi apprécier l'augmentation ou la diminution (parfois la disparition) du tissu hématopoïétique dans sa globalité ou pour une lignée particulièrement — dans la moelle normale adulte, le tissu hématopoïétique occupe 50 à 60 % de la surface analysée, le reste étant du tissu adipeux. La biopsie ostéomédullaire est le seul examen qui mette en évidence les anomalies de la charpente médullaire (par exemple, la myélofibrose) et elle est beaucoup plus performante que le myélogramme pour visualiser un envahissement nodulaire (lymphomes, métastases de tumeurs non hématopoïétiques). La myélofibrose est une anomalie mise en évidence par des colorations spécifiques, qui peut évoluer en plusieurs stades (*réticulinique* coloré par les dérivés argentiques, *collagène* visible au trichrome, ou *sclérosante* et alors volontiers mutilante) et empêche souvent l'aspiration du suc médullaire. Si elle n'est pas spécifique, elle entraîne fréquemment la modification de l'aspect des globules rouges sur frottis et évoque prioritairement certains syndromes myéloprolifératifs dont l'un s'appelle la myélofibrose primitive (ou splénomégalie myéloïde), quelques leucémies aiguës, la leucémie à tricholeucocytes et quelques cancers métastatiques.

3. Cytochimie, immunocytochimie et immunohistochimie

Dans certaines situations pathologiques, l'examen morphologique après coloration conventionnelle ne suffit pas pour caractériser les anomalies observées. Certaines techniques cytochimiques mettent en évidence un composant précis :

- mise en évidence de la myéloperoxydase : utilisée par exemple pour affirmer le caractère myéloïde des blastes d'une leucémie aiguë ;
- cytochimie des estérases : utilisée par exemple pour mettre en évidence la présence d'une estérase active en présence de fluorure de sodium dans les blastes d'une leucémie aiguë monoblastique ;
- coloration de Perls, qui visualise la présence de fer sous la forme de granules dans les érythroblastes (alors appelés « sidéroblastes ») et, par exemple, la distribution anormale des granulations « en couronne » autour du noyau dans certains syndromes myélodysplasiques.

Les analyses immunocytochimiques et immunohistochimiques sont réalisées en complément de l'étude morphologique sur les frottis ou sur les coupes de biopsies avec des anticorps spécifiques de lignée médullaire et de stade de différenciation au sein d'une lignée. Les anticorps qui se fixent sur une structure cellulaire sont secondairement révélés avec des anticorps couplés à une enzyme (peroxydase ou phosphatase alcaline) et révélés par une réaction cytochimique ou, plus rarement, avec des anticorps fluorescents.

C. Immunophénotypage par cytométrie en flux

La cytométrie (ou cytofluorométrie) en flux permet l'analyse rapide de grandes quantités de cellules en suspension, préalablement marquées par des anticorps fluorescents dirigés contre des antigènes spécifiques d'une lignée cellulaire et du niveau de maturité ou de différenciation dans une lignée. La majorité de ces antigènes est caractérisée sur le plan moléculaire, ce qui permet de les classer au sein de classes de différenciation (CD) : CD1 à CD363 en 2010. Le cytomètre en flux mesure l'intensité de fluorescence des cellules réactives à l'anticorps, exprimée en pourcentage de cellules positives au sein de la suspension de cellules analysées (c'est-à-dire en pourcentage de cellules exprimant un antigène donné). Classiquement, la positivité correspond à plus de 20 % des cellules exprimant l'antigène considéré.

Chaque cellule de l'hématopoïèse a une signature immunophénotypique qui complète très utilement l'analyse cellulaire, surtout quand les cellules sont morphologiquement proches (les diverses cellules lymphoïdes, les progéniteurs hématopoïétiques, qui possèdent chacun un « profil » immunophénotypique spécifique). Certaines CD sont ainsi utilisées pour caractériser plus précisément les diverses cellules d'une lignée :

- progéniteurs hématopoïétiques : CD34 ;
- lignée lymphoïde B : CD19, CD20 ;
- lignée lymphoïde T : CD3 ;
- lignée érythroïde : CD235a (glycophorine A) ;
- lignée plaquettaire : CD41a (GPIIb/IIIa), CD61a ;
- lignée granulocytaire : CD15s (sialyl Lewis X) ;
- lignée monocyttaire : CD14.

Ces antigènes sont présents sur les cellules leucémiques ou lymphomateuses, et l'immunophénotypage est alors particulièrement utile pour la caractérisation et le diagnostic des leucémies aiguës (surtout lymphoïdes) et des syndromes lymphoprolifératifs. La cytométrie en flux est aussi très largement utilisée pour la numération des progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ en thérapie cellulaire (greffes de CSH).

D. Cultures de progéniteurs hématopoïétiques

Ces cultures sont réalisées à partir de sang périphérique ou de moelle et utilisent la capacité de maturation/différenciation *in vitro* des progéniteurs clonogéniques.

Le principe de l'évaluation repose sur le fait qu'un progéniteur clonogénique non identifiable morphologiquement a la capacité de développer (dans un milieu semi-solide, après une à trois semaines à 37 °C sous 5 % de CO₂ et en présence de facteurs de croissance hématopoïétiques) une colonie de cellules aisément visible en microscopie optique inversée. La morphologie de la colonie et son délai d'apparition sont caractéristiques du progéniteur « initiateur ». Les progéniteurs clonogéniques évalués par cette technique sont les CFU-GEMM, BFUE, CFUE, CFU-Meg, CFU-GM, CFU-G et CFU-M.

Les principales indications de la culture de progéniteurs sont :

- la numération des progéniteurs clonogéniques par l'identification des colonies formées, essentiellement dans le cadre de greffe de CSH, la quantité de progéniteurs clonogéniques fonctionnels dans un produit de thérapie cellulaire étant un bon reflet de la quantité de CSH ;
- la recherche d'une croissance « spontanée », sans facteur de croissance hématopoïétique, dans les polyglobulies primitives ;
- la recherche du mécanisme d'inhibition de la granulopoïèse lors d'une agranulocytose (par le sérum du patient ou par le médicament incriminé).

E. Étude cytogénétique et biologie moléculaire

La cytogénétique est l'étude des chromosomes et de la façon dont la variation de leur structure et de leur nombre est liée à la maladie.

L'étude cytogénétique conventionnelle est fondée sur l'étude de quelques dizaines de cellules tumorales mises en culture *in vitro* et dont le cycle mitotique a été bloqué au stade métaphasique par l'addition de colchicine, ce qui permet l'étude des chromosomes individualisés (colorés par diverses méthodes visualisant les bandes claires et sombres qui strient différemment chaque chromosome). Cette technique peut être complétée par la fluorescence *in situ* après hybridation (FISH) pour rechercher ou préciser certains remaniements chromosomiques,

surtout quand l'anomalie à rechercher est très fine ou que les cellules ne se divisent pas. Globalement, ces deux méthodes mettent en évidence divers remaniements chromosomiques (surtout des translocations et des délétions) indispensables au diagnostic, à la classification et au pronostic des leucémies aiguës (myéloïdes et lymphoïdes, cf. [Item 312 au chapitre 4](#)), des leucémies chroniques (comme la leucémie myéloïde chronique avec la translocation t(9;22) correspondant au chromosome Philadelphie), des lymphomes (cf. [Item 316 au chapitre 12](#)) ou des syndromes myélodysplasiques (cf. [Item 313 au chapitre 5](#)).

Les techniques de biologie moléculaire recherchent les conséquences moléculaires des anomalies cytogénétiques (transcrit de fusion, translocation) ou des anomalies sans corrélation cytogénétique (mutation, etc.). Très sensibles (*Polymerase Chain Reaction*, PCR), elles sont très utilisées pour le diagnostic et le pronostic des hémopathies malignes. Les études sur l'ADN recherchent des mutations comme, par exemple, la mutation V617F du gène *JAK2* dans les syndromes myéloprolifératifs. Les études sur l'ARN recherchent des transcrits de fusion, comme par exemple BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique. Les évolutions technologiques continues — hybridation génomique comparative (CGH), *High Resolution Melting* (HRM), séquençage à haut débit, etc. — placent de plus en plus la biologie moléculaire au cœur de la prise en charge des hémopathies.

F. Ponction et biopsie ganglionnaire

1. Adénogramme

Il est réalisé par ponction du suc ganglionnaire d'une adénopathie à l'aiguille fine, sans aspiration. On ne doit jamais ponctionner une masse possiblement vasculaire, surtout sur les axes carotidiens et fémoraux. L'analyse cytologique du frottis permet d'établir les différentes proportions des cellules ganglionnaires. La ponction peut être diagnostique (identification de blastes de leucémie aiguë, de parasites, de cellules métastatiques) ou orienter la biopsie ganglionnaire (présence de cellules lymphomateuses). En cas d'infection, la ponction permet l'examen bactériologique, le suc ganglionnaire d'aspect plus ou moins purulent étant alors recueilli dès l'aspiration dans un tube stérile.

2. Biopsie ganglionnaire

Le ganglion est prélevé entier, sous anesthésie générale au bloc opératoire. Quelques petits fragments sont immédiatement prélevés aux fins d'analyses bactériologiques, cytogénétiques (caryotype), immunophénotypiques, moléculaires, la réalisation d'empreintes sur lames pour l'analyse cytologique (selon l'orientation diagnostique), et le ganglion est ensuite recueilli dans un liquide fixateur. Il sera inclus en paraffine et de fines sections seront colorées en vue de l'examen anatomopathologique.

VII. Présentation schématique des principales hémopathies

L'hématologue est confronté au diagnostic et au traitement des diverses maladies pouvant altérer chacun des constituants du sang, de la moelle osseuse ou des autres organes hématopoïétiques. Les pathologies hématologiques sont réactionnelles ou résultent d'anomalies génétiques constitutionnelles ou acquises. Les pathologies réactionnelles comprennent notamment les carences en fer et en vitamines antimégaloïdiques (B9 et B12). Les anomalies génétiques constitutionnelles, présentes dès la naissance, affectent principalement la structure et le métabolisme des globules rouges (thalassémies, drépanocytose, maladie de Minkowski-Chauffard,

déficit en G6PD, etc.). Les pathologies acquises (leucémies, syndromes myéloprolifératifs, syndromes lymphoprolifératifs, etc.) résultent de mutations et translocations qui apparaissent au cours des innombrables mitoses observées lors de l'hématopoïèse, le tissu hématopoïétique se comportant comme un tissu embryonnaire tout au long de la vie de l'individu.

A. Anomalies par excès de production intramédullaire ou au sein d'un organe lymphoïde

Une ou plusieurs anomalies du génome peuvent survenir au sein de l'un des progéniteurs ou précurseurs de l'hématopoïèse (anomalies acquises). Lorsqu'elles portent sur des gènes ou des régulateurs de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, ou au contraire sur des gènes impliqués dans la survie, ces anomalies peuvent induire une capacité accrue de prolifération et souvent augmenter la durée de vie de la cellule en cause. Devenu cancéreux, ce progéniteur/précurseur donne naissance à un clone cellulaire qui, selon la ou les anomalies génomiques causales, aura gardé ou non sa capacité de différenciation, c'est-à-dire de produire ou non des cellules matures (leucocytes, hématies, plaquettes).

Le clone se développe d'abord au sein de la moelle osseuse, occupe progressivement l'espace médullaire et inhibe l'hématopoïèse normale. Lorsque la taille du clone atteint 10^{11} cellules, la maladie devient patente, avec possibilité pour le clone de disséminer dans le sang et se localiser à divers tissus (ganglions, rate, peau, etc.).

L'inhibition de l'hématopoïèse normale se traduit sur le plan clinique par les signes de l'insuffisance médullaire (troubles cardiorespiratoires secondaires à l'anémie, signes d'infection par manque de neutrophiles, tableau hémorragique par défaut de plaquettes sanguines) et par des degrés variables d'infiltration d'organes (adénopathies, splénomégalie, leucémides, localisation cérébroméningée, etc.). Le défaut de production des cellules sanguines normales est révélé par des cytopénies de profondeur variable à l'hémogramme, l'hyperleucocytose fréquemment observée correspondant au passage dans le sang des cellules anormales (dissémination sanguine). Les principales anomalies de l'hémogramme sont développées dans l'[Item 208 au chapitre 2](#).

Lorsque le progéniteur/précurseur a perdu sa capacité de différenciation, les cellules du clone tumoral, appelées « blastes », s'accumulent dans la moelle : c'est une leucémie aiguë (myéloïde ou lymphoïde). Dans la très grande majorité des cas, les blastes disséminent dans le sang. Les signes cliniques apparaissent souvent de manière brutale, expliquant la définition de leucémie « aiguë ». L'[item 312](#) porte sur les moyens du diagnostic et de traitement des diverses leucémies aiguës ([chapitre 4](#)).

Lorsque le progéniteur/précurseur a conservé sa capacité de différenciation terminale, la production dérégulée de cellules matures conduit à un syndrome myéloprolifératif ou lymphoprolifératif :

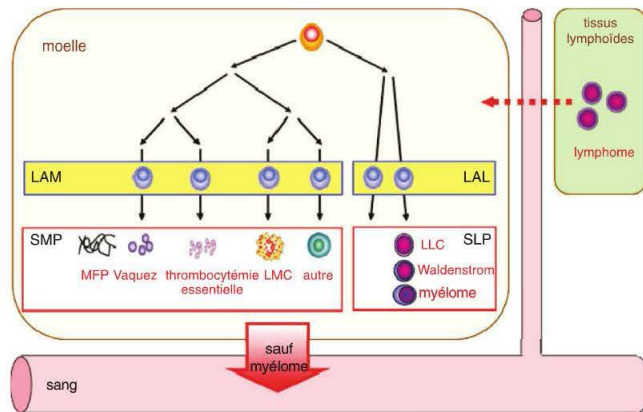
- les syndromes myéloprolifératifs regroupent principalement quatre maladies (cf. [Item 314, au chapitre 6](#)) :
 - soit une atteinte préférentielle de la lignée érythroïde, aboutissant à une augmentation du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine sanguine responsable de la polyglobulie primitive, ou maladie de Vaquez ;
 - soit une atteinte préférentielle de la lignée neutrophile, aboutissant à la leucémie myéloïde chronique, secondaire à l'apparition d'une anomalie chromosomique particulière, le chromosome Philadelphie, résultat d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22 et impliquant les gènes *BCR* et *ABL* ;
 - soit une atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytoplaquettaire et aboutissant à une hyperplaquetose : c'est la thrombocytemie essentielle ;
 - soit une association d'hyperproduction médullaire et de fibrose : c'est la splénomégalie myéloïde, ou myélofibrose primitive ;

- La figure 1.13 reprend de manière schématique ces diverses hémopathies.

La moelle osseuse hématopoïétique présente un cadre osseux inextensible, contenant des CSH et traversé par des vaisseaux sanguins qui apportent les nutriments aux cellules hématopoïétiques et recueillent les cellules matures produites (figure 1.14). Quatre conditions sont indispensables au bon fonctionnement de ce système :

- la présence de CSH;
- l'absence de dysfonctionnement des CSH;
- des apports adéquats en fer, folates et vitamine B12;
- un espace suffisant pour l'hématopoïèse physiologique.

- l'absence de CSH : aplasie médullaire;



Le schéma présente trois compartiments : la moelle, le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Les cellules produites en excès dans la moelle traversent la barrière endothéliale médullaire pour passer dans le sang (à l'exception des plasmocytes tumoraux de la maladie de Kahler, ou myélome multiple) et les cellules lymphomateuses (maladie de Hodgkin et lymphomes malins non hodgkiniens) provenant de tissus lymphoïdes extramédullaires peuvent envahir la moelle osseuse. Au sein de la moelle, les hémopathies avec excès de production se répartissent soit en affections myéloïdes (ou non lymphoïdes, donc correspondant aux lignées érythrocytaire, plaquettaire, granulueuse et monocyttaire), soit en affections lymphoïdes.

SLP, syndromes lymphoprolifératifs; SMP, syndromes myéloprolifératifs. LAL, leucémie aiguë lymphoblastique; LAM, leucémie aiguë myéloïde; LLC, leucémie lymphoïde chronique; LMC, leucémie myéloïde chronique; MFP, myélofibrose primitive.

- un dysfonctionnement des CSH : syndromes myélodysplasiques (cf. [Item 313, au chapitre 5](#), qui définit comment diagnostiquer un syndrome myélodysplasique);
- des apports trop faibles en fer, folates ou vitamine B12 : carence martiale, carence en folates, carence en vitamine B12 (cf. [Item 209, au chapitre 3](#), qui définit les critères du diagnostic des anémies et les modalités thérapeutiques de certaines d'entre elles);
- un manque d'espace pour l'hématopoïèse normale : secondaire à un envahissement cellulaire (déjà évoqué pour les leucémies, les lymphomes et le myélome, mais devant inclure aussi la localisation métastatique de diverses tumeurs solides) ou faisant suite au développement excessif de la charpente médullaire (myélofibroses).

Les maladies hématologiques malignes des tissus hématopoïétique et lymphoïde sont définies au sein de la classification OMS des hémopathies (2008), dont une version simplifiée figure dans le [tableau 1.2](#).

C. Anomalies constitutionnelles et acquises des hématies

La liste des anomalies génétiques affectant l'érythropoïèse est longue. Elles peuvent être regroupées en anomalies de l'hémoglobine, de la membrane cellulaire (cytosquelette) et des enzymes de la glycolyse intraérythrocytaire ([figure 1.15](#)) :

- hémoglobine :
 - production insuffisante d'hémoglobine(s) normale(s) : thalassémies;
 - production d'une hémoglobine anormale : drépanocytose;
- membrane (cytosquelette) : maladie de Minkowski-Chauffard;
- enzymes : déficit en G6PD et en pyruvate kinase.

Les anomalies acquises des hématies correspondent aux polyglobulies ([Item 314, au chapitre 6](#)) et aux diverses catégories d'anémies, qu'on explore selon une démarche explicitée dans le [chapitre 3 \(Item 209\)](#).

Tableau 1.2. Classification OMS (2008) des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde

1.	Syndromes myéloprolifératifs : leucémie myéloïde chronique, polyglobulie primitive de Vaquez, splénomégalie myéloïde chronique, thrombocytemie essentielle, mastocytoses
2.	Maladies myéloïdes ou lymphoïdes avec hyperéosinophilie et anomalies moléculaires de gènes récepteurs de facteurs de croissance
3.	Syndromes myélodysplasiques : plusieurs catégories selon le nombre de cytopénies sanguines, les anomalies morphologiques des lignées myéloïdes, le pourcentage de blastes et la nature des anomalies cytogénétiques
4.	Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs : leucémie myélomonocytaire chronique et diverses maladies ne pouvant être classées ni dans la catégorie 1 ni dans la catégorie 3
5.	Leucémies aiguës myéloïdes (et tumeurs apparentées) : plusieurs types, selon l'existence d'un syndrome myélodysplasique ou d'une chimiothérapie préalable, la nature d'anomalies cytogénétiques (récurrentes ou non), l'existence d'une myélofibrose
6.	Leucémies aiguës lymphoblastiques B ou T
7.	Leucémies aiguës inclassables
8.	Hémopathies lymphoïdes malignes de phénotype B : leucémie lymphoïde chronique, lymphomes non hodgkiniens de faible grade (folliculaire, zone marginale, zone manteau) et de haut grade (lymphomes diffus à grandes cellules) de malignité, lymphome de Burkitt, myélome multiple, maladie de Waldenström, etc.
9.	Hémopathies lymphoïdes malignes de phénotype T : lymphomes T périphériques, mycosis fungoïdes, syndrome de Sézary, lymphomes T à grandes cellules, etc.
10.	Lymphome de Hodgkin
11.	Tumeurs des cellules histiocytaïres et dendritiques : histiocytoses langerhansiennes, etc.
12.	Maladies lymphoprolifératives après transplantation d'organe

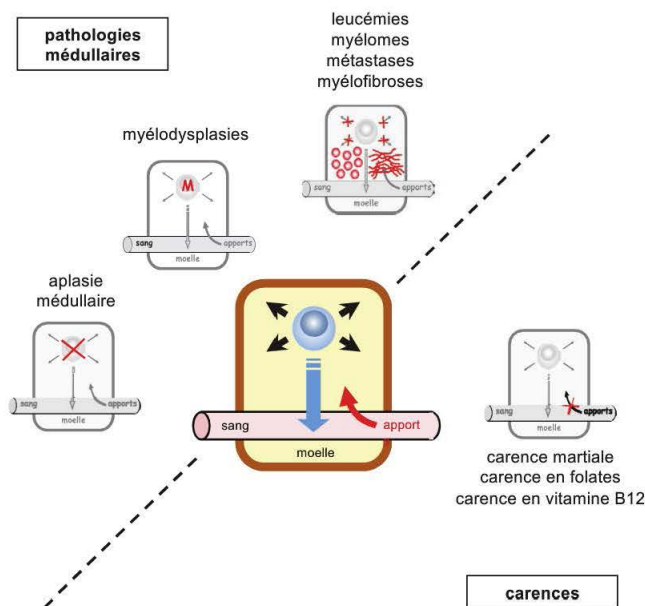


Fig. 1.14. Principales situations pathologiques à l'origine d'un déficit de production intramédullaire.

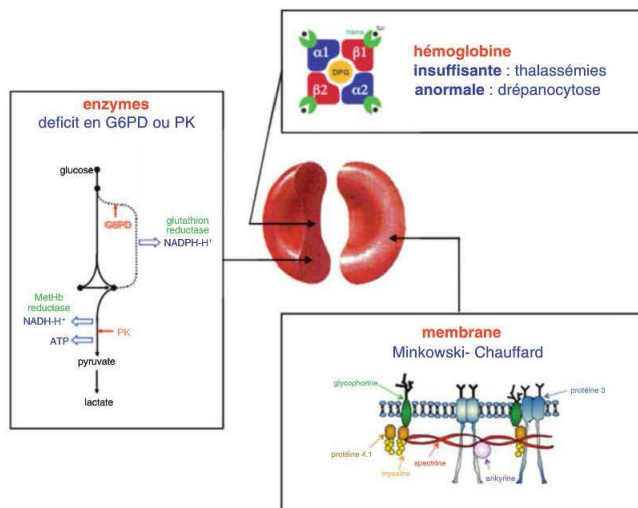


Fig. 1.15. Anomalies constitutionnelles des hématies.

Item 208 – UE 7 – Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation

- I. Indications
- II. Valeurs normales
- III. Principales anomalies de l'hémogramme

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales indications de l'hémogramme.
- Discuter l'interprétation des résultats.
- Justifier la démarche diagnostique si nécessaire.

L'hémogramme, ou numération-formule sanguine (NFS), est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. Ses indications sont par ailleurs très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques. C'est l'examen le plus prescrit en France.

Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) — il n'est pas indispensable que le patient soit à jeun. On peut pratiquer un prélèvement par microméthode au talon chez le nouveau-né ou au bout du doigt chez les patients dont il convient de protéger le capital veineux (chimiothérapie, insuffisance rénale, etc.). L'hémogramme est un examen en grande partie automatisé, en utilisant des compteurs de cellules. Il apporte des informations quantitatives, mais également qualitatives sur les cellules sanguines.

Il comprend :

- la mesure de la quantité totale d'hémoglobine circulante ;
- le nombre des globules rouges ;
- le volume globulaire moyen (VGM) ;
- la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) ;
- la numération des plaquettes (PLT) ;
- la numération des leucocytes ;
- la formule leucocytaire (exprimée obligatoirement en valeur absolue pour chaque catégorie de leucocytes).

La formule leucocytaire est réalisée soit à l'aide de compteurs de cellules (formule automatisée), soit à partir d'une goutte de sang étalée sur une lame (frottis sanguin), séchée puis colorée (May-Grünwald-Giemsa) et lue au microscope par un opérateur expérimenté, seule technique permettant l'identification des cellules anormales.

I. Indications

Les indications de l'hélogramme sont très nombreuses.

Un hélogramme doit être pratiqué devant :

- des signes évoquant une diminution d'une ou plusieurs lignées sanguines :
 - syndrome anémique : pâleur et/ou signes d'anoxie (signes neurosensoriels, palpitations, dyspnée, etc.) ;
 - syndrome hémorragique, purpura, ecchymoses ou hématomes anormaux ;
 - syndrome infectieux inexpliqué, persistant, récidivant ou grave ;
- des signes évoquant une augmentation d'une ou plusieurs lignées sanguines :
 - érythrose cutanée ou prurit à l'eau ;
 - thromboses artérielles ou veineuses ;
 - syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie ;
 - altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre au long cours, douleurs osseuses, etc. ;
- certaines situations dans lesquelles un contrôle de la NFS doit ou peut être effectué en absence de symptôme :
 - grossesse ;
 - ictère ;
 - médecine du travail ;
 - médecine de dépistage ;
 - en préopératoire ;
 - en préthérapeutiques ou en suivi.

Un hélogramme doit être pratiqué **en urgence** devant :

- un état de choc ;
- une pâleur intense ;
- une angine ulcéro-nécrotique ou résistant aux antibiotiques ;
- une fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie antimitotique ;
- une fièvre résistant aux antibiotiques ;
- un purpura pétéchiial avec syndrome hémorragique.

Dans tous les cas, l'hélogramme à visée diagnostique doit être pratiqué avant toute thérapeutique pouvant en modifier les données et l'interprétation (fer, vitamine B12, acide folique, transfusion, etc.).

II. Valeurs normales

- Les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique.
- Les laboratoires expriment les résultats du patient avec les valeurs normales en fonction de l'âge et du sexe et au moins une antériorité quand elle existe.
- Les valeurs normales indiquées plus loin sont celles en dehors desquelles une investigation complémentaire doit être entreprise.

- Quelques principes généraux d'interprétation de l'hémogramme peuvent être dégagés :
 - chaque lignée doit être interprétée **quantitativement** (nombre de cellules en valeur absolue, volumes, indices) et **qualitativement** (anomalies morphologiques, cellules anormales);
 - les données de l'hémogramme sont des mesures de concentration : la numération cellulaire tient compte à la fois des cellules et du contenant (plasma).

A. Hémoglobine et hématies

1. Hémoglobine

Les valeurs de référence de l'hémoglobine sont les suivantes :

- homme adulte : 130 à 180 g/l (ou 13 à 18 g/dl);
- femme adulte : 120 à 160 g/l (ou 12 à 16 g/dl);
- nouveau-né : 140 à 230 g/l (ou 14 à 23 g/dl).

La valeur de l'hémoglobine est élevée de façon physiologique chez le nouveau-né : elle baisse progressivement et atteint sa valeur minimale chez le nourrisson vers l'âge de 3 mois. Elle est assez stable ensuite (110–140 g/l) jusqu'à 4 ans, puis augmente très progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge de 15 ans.

Une anémie est définie en pratique par une diminution de l'hémoglobine au-dessous de ces valeurs seuils. N'interviennent dans cette définition ni le nombre d'hématies, ni l'hématocrite.

Tout nouveau diagnostic d'anémie doit s'accompagner de la numération des *réticulocytes*, qui ne fait pas partie de l'hémogramme standard et doit être ajoutée à la prescription de la NFS. Le nombre normal de réticulocytes, en l'absence d'anémie, varie de 20 à 100 giga/l chez l'adulte et l'enfant (jusqu'à 220 giga/l chez le nouveau-né) : un nombre supérieur à 150 giga/l définit le caractère régénératif d'une anémie (cf. [Item 209, au chapitre 3](#)); *a contrario*, un nombre inférieur à 150 giga/l définit une anémie non régénérative chez un patient anémique. Néanmoins cette élévation des réticulocytes peut demander quarante-huit voire soixante-douze heures en situation aiguë, et une mesure surprenante doit être contrôlée.

La mesure d'hémoglobine s'exprimant en concentration, il faut se méfier des « fausses anémies » par hémodilution liée à une augmentation de la volémie plasmatique observées dans les situations :

- physiologiques chez la femme enceinte, pour qui la limite inférieure de l'hémoglobine est de 105 g/l à partir du deuxième trimestre de grossesse;
- pathologiques lors des hyperprotidémies importantes (par exemple, les gammopathies monoclonales), de l'insuffisance cardiaque et de l'hypersplénisme.

À l'inverse, une hémococoncentration peut augmenter l'hémoglobine (déshydratation, diurétiques) et masquer une anémie, voire induire de « fausses polyglobulies ».

2. Volume globulaire moyen

Le volume globulaire moyen (VGM) est mesuré par les automates ou par le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies.

La valeur normale est de 82 à 98 fl (femtolitres). En pratique, on retient généralement les définitions suivantes :

- microcytose :
 - VGM < 80 fl chez l'adulte;
 - VGM < 70 fl chez l'enfant entre 1 et 4 ans;

- macrocytose :
 - VGM > 100 fl chez l'adulte;
 - VGM > 95 fl chez l'enfant entre 1 et 4 ans;
- normocytose :
 - 80 fl < VGM < 100 fl chez l'adulte;
 - 70 fl < VGM < 95 fl chez l'enfant entre 1 et 4 ans.

Le VGM est élevé à la naissance (100–120 fl). Il diminue progressivement en parallèle de la baisse de l'hémoglobine et atteint les valeurs les plus faibles entre 3 mois et 4 ans (70–88 fl), puis augmente progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte vers 12 à 15 ans.

Chaque individu a un VGM qui lui est propre (au sein des valeurs normales) et qui reste stable tout au long de la vie adulte (baisse ou hausse importante : signe pathologique).

3. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, ou CCMH

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) correspond à la concentration moyenne en hémoglobine dans une hématie (on la calcule en divisant la valeur de l'hémoglobine par l'hématocrite).

La valeur normale est comprise entre 32 et 36 g/dl, permettant de définir :

- l'hypochromie : CCMH < 32 g/dl (ou < 320 g/l);
- la normochromie : 32 < CCMH < 36 g/dl (ou 320–360 g/l).

L'hyperchromie (CCMH > 36 g/dl ou > 360 g/l) est très rare, évoquant en premier lieu une erreur de l'hémodiagnostic automatisé (le plus souvent liée à la présence d'une agglutinine froide perturbatrice des mesures), plus rarement une « hyperchromie vraie » (sphérocytose héréditaire).

4. Teneur globulaire moyenne en hémoglobine

La teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH) correspond au poids moyen d'hémoglobine contenu dans une hématie (hémoglobine divisée par le nombre d'hématies). Les valeurs normales sont de 27 à 32 pg par cellule. C'est un indice érythrocytaire peu utilisé. Ces indices de concentration et de teneur qui constituent la définition officielle doivent être confrontés à l'aspect sur frottis, capable de repérer une hypochromie avec la même signification et une grande fiabilité.

B. Leucocytes sanguins : numération

La numération des leucocytes sanguins varie en fonction de l'âge :

- naissance : 10 à 26 giga/l;
- 3 mois : 6 à 12 giga/l;
- 1 an : 6 à 15 giga/l;
- 3 à 6 ans : 10 à 15 giga/l;
- 10 à 12 ans : 4,5 à 13,5 giga/l;
- adulte : 4 à 10 giga/l.

Chez l'adulte, les valeurs sont identiques chez l'homme et la femme.

Les valeurs au-delà des valeurs seuils définissent :

- l'hyperleucocytose : leucocytes > 10 giga/l;
- la leucopénie : leucocytes < 4 giga/l.

En pratique la formule leucocytaire exprimée en valeurs absolues définit quelle(s) catégorie(s) cellulaire(s) est (sont) en excès ou en défaut.

C. Leucocytes sanguins : formule

La formule leucocytaire, exprimée en pourcentage, n'a aucun intérêt prise isolément. On interprète les chiffres sur les valeurs absolues.

Les normes sont les suivantes chez l'adulte :

- polynucléaires neutrophiles : 1,5–7 giga/l;
- polynucléaires éosinophiles : 0,05–0,5 giga/l;
- polynucléaires basophiles : 0,01–0,05 giga/l;
- lymphocytes : 1,5–4 giga/l;
- monocytes : 0,1–1 giga/l.

Chez le nouveau-né les valeurs sont plus élevées :

- polynucléaires neutrophiles : 6–26 giga/l;
- lymphocytes : 2–11 giga/l;
- monocytes : 0,4–3,1 giga/l.

Au cours des premiers mois de la vie :

- la leucocytose totale diminue progressivement, surtout par baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles (1–9 giga/l de 1 mois à 1 an, puis 1,5–9 giga/l jusque 4 ans, puis valeurs se rapprochant de plus en plus de cellules de l'adulte);
- le nombre des monocytes suit une évolution comparable : 0,2–1,5 giga/l jusqu'à 1 an, puis 0,2–1 giga/l jusqu'à l'âge adulte;
- le nombre des lymphocytes reste élevé : 2–10 giga/l entre 1 et 4 ans, puis les valeurs se rapprochent progressivement de celles de l'adulte vers 10–12 ans.

D. Plaquettes sanguines : numération

Incluse dans la demande d'un hémogramme, elle n'a pas besoin d'une prescription spécifique.

Quels que soient l'âge et le sexe, les valeurs sont les suivantes :

- valeurs normales : 150–400 giga/l;
- thrombopénie : < 150 giga/l;
- thrombocytose (hyperplaquetose) : > 400 giga/l.

Toute thrombopénie sans manifestation clinique doit faire rechercher systématiquement une fausse thrombopénie par aggrégation des plaquettes à l'EDTA.

L'anticoagulant EDTA provoque chez un patient sur 5 000 une agrégation des plaquettes entre elles dans le tube de prélèvement (c'est-à-dire *in vitro*) : les agrégats ne sont pas repérés par les compteurs de cellules et l'automate ne compte que les plaquettes libres, d'où une « fausse thrombopénie ». Malgré l'attention apportée par les biologistes sur ce fait, il faut l'avoir à l'esprit quand on découvre une thrombopénie. Cette fausse thrombopénie ne s'accompagne pas de signes hémorragiques. Un prélèvement de sang sur citrate permet de faire un décompte plaquettaire réel.

III. Principales anomalies de l'hémogramme

Anomalies demandant une prise en charge urgente par un spécialiste :

- **hémoglobine < 60 g/l chez l'adulte et l'enfant, ou < 110 g/l chez le nouveau-né, ou mal tolérée;**
- **hématocrite > 60 % (adulte);**
- **neutropénie < 0,2 giga/l (agranulocytose);**
- **thrombopénie < 10 giga/l, même en l'absence de syndrome hémorragique;**
- **hyperleucocytose avec cellules immatures > 20 giga/l.**

A. Anémies

(Cf. Item 209, au chapitre 3.)

En pratique, l'anémie est définie par une diminution de l'hémoglobine à l'hémogramme, après avoir éliminé une fausse anémie par hémodilution. Les anémies sont classées en fonction du VGM et de leur caractère régénératif (lorsque les réticulocytes sont > 150 giga/l) ou non. Cette définition, commode, oublie toutefois l'anémie aiguë hémorragique dans laquelle la perte de sang ne modifie pas au début le rapport entre les cellules et le plasma, et inclut à tort les fausses anémies par hémodilution — par exemple, celles de la femme enceinte. Ces situations seront traitées à part. Quoiqu'il en soit, cette approximation si l'on en connaît les limites est très commode.

Les anémies *microcytaires* (VGM < 80 fl chez l'adulte, < 70 fl chez l'enfant) traduisent un trouble de la synthèse de l'hémoglobine. Les plus fréquentes sont les anémies hyposidérémiques par carence martiale. Elles nécessitent une exploration du métabolisme du fer et une recherche étiologique. Les syndromes thalassémiques ne sont pas rares, souvent asymptomatiques et de découverte fortuite. Les anémies inflammatoires deviennent microcytaires et hypochromes quand elles sont très chroniques.

Les anémies *macrocytaires* (VGM > 100 fl chez l'adulte, > 95 fl chez l'enfant) évoquent en premier lieu :

- éthylisme (adulte);
- déficit en cyanocobalamine (vitamine B12) ou en acide folique (vitamine B9);
- syndromes myélodysplasiques (surtout chez l'adulte), particulièrement chez le sujet âgé;
- prise de certains médicaments (surtout adulte, parfois enfant).

D'autres étiologies seront systématiquement recherchées et faciles à éliminer : régénération médullaire (réticulocytes augmentés), hypothyroïdie (clinique, TSH), hépatopathies autres que l'éthylisme (adulte, enfant), hémopathies malignes (le plus souvent normocytaires, parfois macrocytaires).

Les anémies *normocytaires* (VGM compris entre 80 et 100 fl chez l'adulte, entre 70 et 95 fl chez l'enfant) seront distinguées en fonction du contexte clinique et de la numération des réticulocytes :

- anémies régénératives (numération des réticulocytes > 150 giga/l) : traduisant une régénération médullaire après hémolyse ou hémorragie aiguë ou post-chimiothérapie;

- anémies arégénératives (numération des réticulocytes normale ou diminuée) : altération de la moelle osseuse (atteinte centrale), explorées par le myélogramme après avoir éliminé systématiquement :
 - une insuffisance rénale ;
 - une pathologie thyroïdienne ;
 - une inflammation chronique.

B. Polyglobulies

(Cf. Item 314, au chapitre 6.)

C'est la quantité d'hémoglobine intraérythrocytaire circulante qui est utilisée pour caractériser une polyglobulie, même si l'augmentation du nombre des globules rouges à l'hémogramme peut conduire à l'évoquer (au-delà de 6 téra/l chez l'homme et 5,5 téra/l chez la femme).

On se souviendra que l'hémoglobine est physiologiquement élevée à la naissance.

C. Polynucléoses neutrophiles

Chez l'adulte : Polynucléaires neutrophiles > 7 giga/l.

Les polynucléoses neutrophiles *isolées* (sans anémie, thrombopénie ou myélémie) sont exceptionnellement liées à une hémopathie. Elles évoquent en premier lieu une *infection bactérienne* :

- généralisées : septicémies ;
- ou localisées : angines, dents, autres infections ORL, infections urinaires, biliaires, ostéomyélites, appendicite, etc.

Toutefois, certaines infections ne s'accompagnent pas de polynucléose neutrophile : ce signe négatif a une bonne valeur d'orientation au cours de la fièvre typhoïde, de la brucellose et de la tuberculose.

Les infections virales n'entraînent en général pas de polynucléose neutrophile en dehors d'une surinfection.

Les *causes physiologiques* connues doivent être éliminées comme :

- effort physique ;
- période postprandiale ;
- fin de grossesse, suites de couches ;
- suites opératoires ;
- nouveau-né.

Des polynucléoses neutrophiles d'« *entraînement* », par hyperstimulation de la production médullaire, peuvent être facilement reconnues : hémolyse, traitement par facteur de croissance (G-CSF), etc.

Autres causes pathologiques (adultes, ou adultes et enfants selon les causes) :

- tabagisme ;
- maladies inflammatoires ;
- nécroses tissulaires (infarctus, pancréatite) ;
- cancers ;
- lymphomes ;

- médicaments (corticoïdes, lithium);
- syndromes myéloprolifératifs.

Dans les syndromes myéloprolifératifs, la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la myélofibrose primitive comportent toujours une myélémie associée. La maladie de Vaquez et la thrombocythémie essentielle peuvent s'accompagner d'une polynucléose neutrophile.

D. Myélémies

La myélémie est le passage dans le sang de formes immatures de la lignée granuleuse de la moelle : métamyélocytes, myélocytes et, moins souvent, promyélocytes. Une myélémie significative (supérieure à 2 %) est pathologique.

Les principales étiologies des myélémies sont les suivantes :

- transitoires :
 - infections graves (septicémies);
 - anémies hémolytiques;
 - réparations d'hémorragies;
 - régénérations médullaires à la suite d'une chimiothérapie ou d'insuffisance médullaire avec ou sans traitement par des facteurs de croissance;
- chroniques :
 - syndromes myéloprolifératifs;
 - métastases ostéomédullaires.

L'érythroblastose sanguine (érythroblastémie) correspond au passage dans le sang d'érythroblastes.

L'érythromyélie est l'association d'une myélémie et d'une érythroblastose sanguine.

E. Neutropénies

Chez l'adulte : Polynucléaires neutrophiles < 1,5 giga/l.

Le risque d'une neutropénie, quelle qu'en soit l'étiologie, est l'infection (bactérienne et mycosique) : il est majeur au-dessous de 0,5 giga/l (cf. [Item 293](#), [au chapitre 7](#), « Agranulocytose médicamenteuse »). Les sujets d'origine africaine (quel que soit l'endroit où ils vivent dans le monde) ont de façon physiologique une valeur normale de polynucléaires neutrophiles (PNN) plus basse, pouvant aller jusqu'à 1 giga/l.

Dans les neutropénies modérées, la notion d'évolution quantitative à plusieurs hémogrammes successifs sera importante dans la décision d'explorations complémentaires. Les neutropénies isolées et transitoires évoquent en premier une étiologie *médicamenteuse* ou *virale*. Les neutropénies isolées asymptomatiques et fluctuantes évoquent prioritairement un *trouble de margination* des polynucléaires neutrophiles.

Dans le sang, les neutrophiles se répartissent à peu près équitablement entre un secteur marginal et un secteur circulant : ces deux secteurs s'équilibrent à l'état physiologique ([figure 2.1](#)). Le stress, la digestion et l'exercice physique mobilisent les neutrophiles vers le secteur circulant. Avec un prélèvement non à jeun, les neutrophiles se démarquent (durée d'environ 1 h 30).

La moelle osseuse constitue une réserve importante de neutrophiles, mobilisable en cas de besoin sous l'effet de toxines bactériennes ou d'un traitement par les corticoïdes.

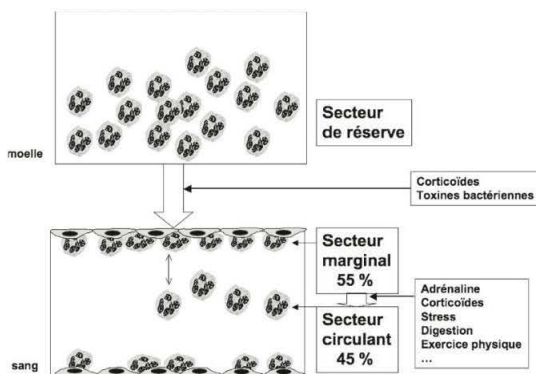


Fig. 2.1. Secteurs de répartition des polynucléaires neutrophiles.

En pathologie, des troubles de répartition des neutrophiles sont fréquents, induisant une neutropénie. Elle est améliorée par les facteurs de mobilisation cités, mais aussi par les corticoïdes ou l'adrénaline, qui constituent des tests diagnostiques.

Les neutropénies d'aggravation progressive ou associées à d'autres anomalies (macrocytose, anémie) doivent faire évoquer une hémopathie et consulter un spécialiste.

Les principales étiologies des neutropénies sont les suivantes :

- médicaments ;
- infections :
 - typhoïde, brucellose ;
 - septicémies graves ;
 - hépatites virales ;
- hypersplénisme ;
- hémopathies malignes ;
- autres :
 - troubles de répartition :
 - congénitales ;
 - connectivites ;
 - radiations ionisantes.

F. Hyperéosinophilies

(Cf. Item 214, au chapitre 15.)

Polynucléaires éosinophiles > 0,5 giga/l.

Les hyperéosinophilies sont rarement la traduction d'une hémopathie. Les deux principales étiologies sont parasitaire et allergique.

Chez le nourrisson, vers six à huit semaines de vie, une éosinophilie physiologique transitoire (quelques semaines) est fréquente (1–2 giga/l), parfois plus importante si le nouveau-né était prématuré ou de bas poids de naissance.

G. Hyperbasophilies

Polynucléaires basophiles > 0,05 giga/l.

L'excès de polynucléaires basophiles est souvent rencontré, de façon modérée, lors des états allergiques. Les augmentations importantes accompagnent généralement les syndromes myéloprolifératifs.

H. Hyperlymphocytoses

Chez l'adulte : Lymphocytes > 4,0 giga/l.

Une hyperlymphocytose vraie se définit par une augmentation du nombre absolu de lymphocytes sanguins. Le terme d'« inversion de formule leucocytaire » est sans signification précise et doit être banni. Les causes d'hyperlymphocytose sont très différentes en fonction de l'âge et de la morphologie des cellules lymphocytaires.

L'hyperlymphocytose est affirmée par un nombre de lymphocytes sanguins supérieur à la normale. Chez l'enfant, cette normale est variable en fonction de l'âge :

- 0–1 mois : 2,0–17,0 giga/l ;
- 6 mois : 4,0–13,5 giga/l ;
- 1 an : 4,0–10,5 giga/l ;
- 1–4 ans : 1,7–5,0 giga/l ;
- 5–9 ans : 1,4–3,6 giga/l.

Les hyperlymphocytoses constituées de cellules morphologiquement normales :

- chez l'enfant, sont réactionnelles à une infection et bénignes : coqueluche, viroses ;
- chez l'adolescent, sont parfois accompagnées ou accompagnent un syndrome mononucléosique ;
- chez l'adulte, surtout après 40 ans, évoquent en premier lieu un syndrome lymphoprolifératif, ensemble de maladies comportant une hyperlymphocytose, liées à la prolifération clonale de cellules lymphocytaires de type B dans la moelle osseuse et secondairement dans le sang et les organes lymphoïdes (ganglions, rate). La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est plus fréquente que les phases leucémisées des lymphomes.

Toute hyperlymphocytose chronique de l'adulte — c'est-à-dire persistant ou augmentant après un contrôle effectué six à huit semaines plus tard — nécessite la réalisation d'un immunophénotypage des lymphocytes sanguins. C'est un examen essentiel pour affirmer une leucémie lymphoïde chronique ou orienter vers l'un des autres syndromes lymphoprolifératifs.

L'hyperlymphocytose doit être distinguée des autres cellules qui lui ressemblent parfois :

- grands mononucléaires hyperbasophiles, lymphocytes activés ou stimulés : diverses dénominations pour des cellules d'allure polymorphe qui caractérisent un syndrome mononucléosique ;
- « blastes » de leucémie aiguë.

I. Lymphopénies

Chez l'adulte : Lymphocytes < 1,5 giga/l.

La recherche d'une étiologie doit être systématique lorsque leur nombre est inférieur à 1,0 g/L.

Les étiologies les plus fréquentes sont :

- infections virales (tous types de virus, incluant celui de l'immunodéficience humaine), parfois bactériennes (signe de gravité);
- lymphomes;
- cancers, radiothérapies, chimiothérapies et traitements immunosuppresseurs;
- corticothérapie;
- déficits immunitaires primitifs;
- maladies auto-immunes (lupus);
- insuffisance rénale chronique;
- rares formes idiopathiques.

J. Hypermonocytoses

Monocytes > 1 giga/L.

On distingue :

- les monocytoses transitoires, généralement réactionnelles à des pathologies infectieuses ou inflammatoires;
- les monocytoses chroniques, généralement liées à une hémopathie maligne qu'il convient d'explorer en milieu spécialisé.

Les principales étiologies sont les suivantes :

- monocytoses réactionnelles :
 - bactériennes : tuberculose, brucellose, endocardites, typhoïde;
 - parasitaires : paludisme, leishmaniose;
 - cancers;
 - inflammation;
 - nécrose tissulaire;
 - phase de réparation d'une agranulocytose;
- monocytoses primitives :
 - leucémie myélomonocytaire chronique chez les sujets âgés;
 - leucémie aiguë monoblastique.

K. Thrombopénies

(Cf. [Item 210](#), au chapitre 16.)

Plaquettes < 150 giga/L.

Il faut penser à éliminer la fausse thrombopénie à l'EDTA (cf. *supra*), surtout s'il n'y a pas de purpura.

La démarche étiologique diffère selon qu'il s'agit d'un nouveau-né, d'un enfant, ou d'un adulte. Une thrombopénie peut être de *découverte systématique* ou *révélée par un syndrome hémorragique* : il s'agit typiquement d'un purpura cutanéomuqueux, pétéchial et diffus parfois associé à des hématomes spontanés.

Le risque hémorragique est variable :

- il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont > 50 giga/l, sauf thrombopathie associée (par exemple, dans l'insuffisance rénale ou après prise de certains médicaments);
- le risque hémorragique spontané d'une thrombopénie existe et est grave (mortalité d'environ 5 %).

Intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie :

- quand la thrombopénie est isolée et sans cause évidente, le myélogramme permet d'orienter vers l'origine :
 - centrale (mégacaryocytes absents ou dysmorphiques, voire présence de cellules anormales dans la moelle osseuse);
 - périphérique (moelle riche en mégacaryocytes normaux, pas de cellules anormales dans la moelle osseuse);
- quand la thrombopénie n'est pas isolée, il s'agit d'une bi- ou d'une pancytopenie, pour laquelle le myélogramme est souvent nécessaire.

Des précautions doivent être prises chez les patients thrombopéniques.

Les gestes à éviter ou à encadrer de précautions (transfusion de plaquettes par exemple en cas de thrombopénie centrale), surtout en cas de thrombopénie inférieure à 50 giga/l :

- injection intramusculaire;
- biopsies percutanées;
- toute intervention chirurgicale (y compris avulsion dentaire);
- ponction lombaire;
- ponction pleurale ou péricardique;
- sports traumatisants.

L. Hyperplaquettes ou thrombocytoses

Plaquettes > 400 giga/l.

En pratique, on explore les hyperplaquettes > 450 giga/l. Elles comportent un risque thrombotique (jusqu'à 1 500 giga/l) et un risque hémorragique (surtout si numération $> 1 500$ giga/l). Elles sont réactionnelles (taux généralement < 800 giga/l) :

- à un stress : chirurgie, accouchement, etc.;
- à un syndrome inflammatoire;
- à une carence martiale;
- à une splénectomie.

Plus rarement, la thrombocytose correspond à l'un des syndromes myéloprolifératifs : thrombocythémie essentielle, maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, myélofibrose primitive (cf. [Item 314](#), au [chapitre 6](#)).

Points clés

- L'hémogramme est l'examen biologique le plus prescrit en France.
- Il doit être pratiqué avant toute thérapeutique pouvant en modifier les données et l'interprétation.
- Les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique.
- C'est en pratique la valeur de l'hémoglobine qui définit une anémie ou une suspicion de polyglobulie.
- L'hémogramme donne des valeurs d'hémoglobine en concentration. Il existe donc de fausses anémies par hémodilution et des pseudopolyglobulies par hémococoncentration.
- La formule leucocytaire exprimée en pourcentage n'a pas d'intérêt : il faut interpréter chacune des lignées leucocytaires en chiffres absolus.

Item 209 – UE 7 – Anémie chez l'adulte et l'enfant

- I. Définition
- II. Syndrome anémique clinique
- III. Mécanismes des anémies
- IV. Anémies microcytaires
- V. Anémies normocytaires non régénératives
- VI. Anémies normocytaires régénératives
- VII. Anémies macrocytaires

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.
- Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carencielles et planifier leur suivi.

L'hémoglobine contenue dans les globules rouges du sang transporte l'oxygène vers les tissus utilisateurs : tout au long de la vie (adulte), la quantité d'hémoglobine sanguine demeure stable et assure cette fonction vitale.

Si la quantité d'hémoglobine du compartiment sanguin diminue, il apparaît un défaut d'oxygénation tissulaire (hypoxie), que l'organisme va pouvoir compenser (adaptation cardiorespiratoire) ou non, induisant alors une partie de la symptomatologie clinique des anémies.

Interrogatoire, examen clinique et examen attentif de tous les paramètres de l'héogramme constituent le socle de la démarche diagnostique d'une anémie.

I. Définition

L'anémie se définit par la diminution de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges du sang au-dessous des valeurs de référence à l'héogramme¹.

La valeur de l'hémoglobine sanguine varie en fonction du sexe (chez l'adulte) et de l'âge, et on évoque une anémie quand :

- homme adulte : hémoglobine < 130 g/l ;
- femme adulte : hémoglobine < 120 g/l ;
- jeune enfant : hémoglobine < 110 g/l ;
- nouveau-né : hémoglobine < 140 g/l ;
- femme enceinte, à partir du 2^e trimestre de grossesse : anémie si hémoglobine < 105 g/l.

¹ En réalité, l'anémie correspond à une baisse de la quantité totale d'hémoglobine du compartiment circulatoire, c'est-à-dire une baisse du volume globulaire total (VGT). VGT et volume total de plasma circulant (VPT) constituent la masse sanguine ou volume sanguin total (VST). Le VGT, le VPT et le VST ne sont pas mesurables en pratique quotidienne (ils nécessitent des techniques isotopiques) : on considère que l'héogramme obtenu après ponction d'un échantillon sanguin (au pli du coude chez l'adulte) est le reflet du VGT et du VPT, ce qui n'est vrai que si le VGT du compartiment circulatoire est inchangé.

Chez le sujet âgé, voire très âgé, et en bonne santé, les valeurs normales de l'hémoglobine ne diffèrent pas de celles de l'adulte plus jeune.

Cette définition d'une anémie n'est valable que si le volume plasmatique total (VPT) est resté stable. Si le VPT est augmenté, l'hémodilution va montrer une « *fausse anémie* » ou « anémie par hémodilution ». De telles situations sont facilement identifiables :

- grossesse, à partir du second trimestre;
- splénomégalies volumineuses;
- certaines dysglobulinémies monoclonales à taux élevés (myélome IgA, macroglobulinémie de Waldenström);
- insuffisance cardiaque sévère.

À l'opposé, une baisse du VPT peut minimiser une anémie vraie (hémococoncentration, panhypopituitarisme, insuffisance surrénale chronique, hypothyroïdie).

Le nombre d'hématies et l'hématocrite n'entrent pas dans la définition d'une anémie; les autres paramètres de l'hémodilution fournissent en revanche des informations essentielles pour le diagnostic étiologique.

II. Syndrome anémique clinique

Les plaintes les plus fréquentes sont : faiblesse, diminution de la tolérance à l'exercice, fatigue accrue au travail, essoufflement, palpitations (ou d'autres signes d'ajustement cardiorespiratoire à l'anémie).

Parfois, le patient consulte pour une autre raison, qu'il faut cerner, mais l'interrogatoire et l'examen clinique vont retrouver des signes en rapport avec une anémie.

Les signes cliniques sont peu spécifiques et il n'est pas rare que l'anémie soit découverte lors de la réalisation de l'hémodilution : il faut alors rattacher ce signe à la maladie du patient ou savoir s'il est surajouté.

A. Interrogatoire

L'interrogatoire cherche à préciser le syndrome anémique et les divers éléments permettant d'orienter le diagnostic étiologique; la démarche est complétée avec l'hémodilution.

Sont indispensables à la démarche : le contexte de découverte de l'anémie, la rapidité d'installation de l'anémie, les antécédents (médicaux et chirurgicaux), les traitements en cours ou passés (notamment : anticoagulants, antiagrégants, AINS), un recueil des hémodilutions antérieures, la notion de voyages, les antécédents familiaux (maladie constitutionnelle?), les signes fonctionnels digestifs, les habitudes alimentaires (régime), des modifications menstruelles chez la femme en activité génitale, l'existence de troubles digestifs, de douleurs osseuses, etc.

B. Signes liés à la baisse de l'hémoglobine circulante

Indépendamment de la cause de l'anémie, on observe habituellement l'association d'une pâleur et d'une symptomatologie fonctionnelle liée à l'hypoxie tissulaire.

1. Pâleur

- Généralisée, cutanée et muqueuse.
- Surtout nette au niveau de la coloration sous-unguéale et des conjonctives.
- Très variable d'un patient à l'autre pour un taux d'hémoglobine identique.
- Elle a d'autant plus de valeur diagnostique que son caractère acquis peut être retrouvé.

2. Manifestations fonctionnelles hypoxiques

Elles sont souvent révélatrices :

- asthénie ;
- dyspnée d'effort puis de repos ;
- vertiges, céphalées, acouphènes, scotomes, crises convulsives ;
- tachycardie, angor d'effort ;
- souffles cardiaques anorganiques.

L'anémie peut par ailleurs provoquer la décompensation ou l'aggravation d'une pathologie cardiaque ou respiratoire préexistante.

3. Tolérance clinique de l'anémie (signes de gravité)

La tolérance dépend :

- de l'intensité de l'anémie, définie par le taux d'hémoglobine ;
- de l'existence de pathologies antérieures, en particulier cardiovasculaires, souvent liées à l'âge ;
- de la rapidité d'installation.

Ainsi, pour une valeur d'hémoglobine identique, une anémie d'installation rapide sera moins bien supportée qu'une anémie d'installation progressive : dans cette seconde situation, l'organisme a le temps de développer les mécanismes d'adaptation à l'hypoxie tissulaire.

Des manifestations d'intolérance sévère peuvent imposer un traitement transfusionnel d'urgence après réalisation d'un bilan étiologique *a minima*.

C. Autres signes à rechercher

Les troubles digestifs ne sont pas rares (modifications du rythme des selles, etc.), de même que des œdèmes discrets.

À côté des signes en rapport avec la baisse de l'hémoglobine, il faudra rechercher les signes d'une maladie sous-jacente qui aura pu provoquer l'anémie et préciser au minimum l'existence (cf. encadré) :

- d'une fièvre, évoquant une symptomatologie infectieuse ou inflammatoire ;
- d'une insuffisance rénale ;
- d'une insuffisance hépatique (hépatomégalie, signes d'hypertension portale) ;
- d'une endocrinopathie ;
- d'un cancer ;
- d'une maladie hématologique (splénomégalie, adénopathies) ;
- d'un ictère, etc.

L'anémie n'est pas un diagnostic, mais un **symptôme** imposant une recherche étiologique.

Diagnostic étiologique d'une anémie de l'adulte : apport de l'examen clinique

- Ictère, splénomégalie → Anémie hémolytique.
- Signes cliniques de sidéropénie (muqueuses, phanères) → Carence martiale.
- Ascite, circulation collatérale abdominale, hépatosplénomégalie → Cirrhose.
- Glossite, troubles neurologiques → Carence en vitamine B12.
- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux → Insuffisance médullaire.
- Adénopathies, splénomégalie → Hémopathie maligne.

D. Examens biologiques d'orientation devant une symptomatologie anémique

La prescription d'un hémogramme, d'une numération des réticulocytes et une étude de la morphologie des globules rouges sont indispensables. Selon le contexte, on prescrira quelques examens complémentaires :

- bilan inflammatoire ;
- bilan hépatique ;
- bilan d'hémolyse ;
- bilan martial ;
- groupage sanguin si une transfusion est envisagée.

III. Mécanismes des anémies

Les anémies sont classées en deux grands groupes selon leur mécanisme (cf. encadré) :

- les anémies d'origine centrale sont arégénératives : conséquence d'une insuffisance de production médullaire, elles s'accompagnent d'un taux de réticulocytes < 150 giga/l ;
- les anémies d'origine périphérique sont régénératives : conséquence d'un raccourcissement de la durée de vie dans le compartiment circulatoire, elles s'accompagnent habituellement d'un nombre élevé de réticulocytes (> 150 giga/l).

Remarque : Il existe des anémies « mixtes », multifactorielles, non régénératives : cirrhoses, insuffisances rénales, cancers, endocrinopathies..., fréquemment rencontrées en médecine courante.

L'hémogramme (cf. [Item 208](#), [au chapitre 2](#)) :

- précise l'importance de la baisse de l'hémoglobine ;
- fournit deux indices érythrocytaires essentiels :
 - le volume globulaire moyen (VGM) : normalement compris entre 80 et 100 fl, il définit les anémies microcytaires, normocytaires et macrocytaires ;
 - la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : elle définit les anémies normochromes et hypochromes (CCMH < 32 g/dl).

S'il existe d'autres anomalies de l'hémogramme — modification du nombre des plaquettes (thrombopénie ou thrombocytose) et/ou du nombre des leucocytes et/ou présence de cellules anormales à la formule leucocytaire —, elles sont souvent à mettre en avant et aident à orienter plus rapidement la démarche diagnostique de l'anémie.

La numération des réticulocytes est indispensable pour compléter la démarche des anémies normocytaires et macrocytaires.

Classification physiopathologique des anémies

Anémies d'origine centrale

En commun : un nombre de réticulocytes < 150 giga/l (anémies arégénératives).

- Aplasie médullaire : disparition des cellules souches de la moelle osseuse, idiopathique ou secondaire (chimiothérapies, autres).
- Érythroblastopénie pure : disparition isolée des progéniteurs érythroblastiques.
- Dysmyélopoïèse secondaire à un manque de vitamine B12 ou de folates, ou de fer.
- Dysmyélopoïèse primitive : syndromes myélodysplasiques (états préleucémiques).

- Envahissement de la moelle osseuse par des cellules hématopoïétiques anormales (leucémies, lymphomes, myélome, etc.) ou extrahématopoïétiques (métastases d'un cancer, par exemple).
- Anomalie de la structure de la moelle osseuse (myélofibrose).
- Stimulation hormonale diminuée (déficit en érythropoïétine, hormones).
- Présence d'inhibiteur(s) de l'érythropoïèse (TNF, par exemple, dans les inflammations).

Anémies d'origine périphérique

En commun : un nombre de réticulocytes > 150 giga/l (anémies régénératives).

- Après pertes sanguines aiguës (hémorragies digestives, etc.).
- Régénérations après anémie centrale (chimiothérapies).
- Hémolyses pathologiques (destruction trop précoce des hématies dans l'organisme) :
 - cause extracorporelle (extérieure à l'hématie), comme par exemple la présence d'anticorps anti-érythrocytaires (situation la plus fréquente);
 - cause corporelle (fragilité intrinsèque excessive de l'hématie) : anomalies de la membrane, du système enzymatique ou de l'hémoglobine, presque exclusivement d'origine constitutionnelle (« anémies hémolytiques constitutionnelles »).

IV. Anémies microcytaires

À la baisse de l'hémoglobine s'associe une diminution du VGM, en pratique :

- < 80 fl pour l'homme et la femme;
- < 72 fl chez l'enfant.

Ce sont des anémies d'origine centrale (donc arégénératives), avec trois étiologies principales :

- anémie par carence martiale;
- anémie des états inflammatoires chroniques;
- hémoglobinopathies.

La réalisation d'un bilan biologique de carence martiale lors de la découverte d'une anémie microcytaire est indispensable.

A. Anémie par carence martiale

C'est la plus fréquente des anémies — elle touche un quart de la population mondiale. Elle est secondaire à la diminution de la synthèse de l'hème dans les érythroblastes de la moelle osseuse par défaut de fer. Chez le sujet sain, il y a peu d'absorption et peu de pertes (1 mg par jour chez l'homme, 2 mg chez la femme non ménopausée), car la majorité du fer utilisé par l'érythropoïèse provient du recyclage du fer contenu dans les globules rouges sénescents (cf. chapitre 1).

1. Signes cliniques

- Anémie souvent bien tolérée car d'installation très progressive.
- Révélée par le syndrome anémique : on recherche des signes de sidéropénie (perte de cheveux, rhagades, anomalies des ongles).
- Pas d'autre symptomatologie d'ordre hématologique : ni purpura, ni fièvre, ni adénopathies, ni splénomégalie.
- Parfois, carence martiale découverte lors d'un hémogramme systématique.

2. Hémogramme

- Anémie souvent marquée (avec hémoglobine parfois < 60 g/l).
- Microcytaire, avec un VGM diminué, parfois < 60 fl chez l'adulte et < 55 fl chez l'enfant.
- Hypochrome, avec une CCMH pouvant diminuer jusqu'à 26 %.
- Le nombre des leucocytes est normal (avec formule leucocytaire normale), mais la numération des plaquettes sanguines est parfois modérément augmentée.
- La numération des réticulocytes n'est pas utile (anémie arégénérative).

3. Bilan biologique martial

Il est très anormal, car l'anémie est un processus tardif dans la carence martiale. Ce bilan doit être réalisé avant tout traitement (par fer ou transfusion).

Le fer sérique (sidérémie) est diminué ou effondré ($< 11 \mu\text{mol/l}$). Ce résultat ne peut être interprété qu'en association avec :

- soit la capacité totale de fixation de la transferrine (augmentée) et le coefficient de saturation de la transferrine (diminué) ;
- soit le dosage de la transferrine ou sidérophiline (augmentée) ;
- soit le dosage de la ferritine sérique (effondrée : $< 20 \mu\text{g/l}$ chez la femme, $< 30 \mu\text{g/l}$ chez l'homme et la femme ménopausée).

Le consensus international reconnaît la nature ferriprive d'une anémie microcytaire devant un dosage de la ferritine effondrée.

4. Diagnostic positif et différentiel

Le diagnostic positif ne nécessite que l'hémogramme et le bilan martial.

Le diagnostic différentiel s'effectue avec l'anémie des états inflammatoires chroniques et des syndromes thalassémiques, en prenant en compte la situation clinique, l'hémogramme et le bilan martial, avec un bilan inflammatoire et une électrophorèse de l'hémoglobine selon les cas.

5. Diagnostic étiologique

Une anémie par carence en fer est presque toujours liée chez l'adulte à une hémorragie chronique, distillante, parfois occulte, d'origine digestive ou gynécologique :

- chez la femme jeune, les causes gynécologiques prédominent ;
- les causes digestives sont les plus fréquentes chez l'homme et la femme ménopausée.

L'interrogatoire est primordial ; la recherche de sang dans les selles est souvent décevante, et les explorations endoscopiques seront indispensables² en l'absence de cause gynécologique. Indépendamment de l'étiologie, une cause favorisante devra être recherchée : médicament (AINS, traitement anticoagulant), pathologie de l'hémostase.

La carence d'apport s'observe surtout chez le nourrisson et parfois chez la femme jeune multipare avec grossesses rapprochées. On évoque une carence d'absorption en cas de gastrectomie (couplée à une carence en B12), de maladie cœliaque, etc. Les autres situations de carence sont très rares et à évoquer au cas par cas : dénutrition, causes psychiatriques (syndrome de Lasténie de Ferjol), géophagie ou hémosidérose pulmonaire de l'enfant.

6. Traitement

Le traitement étiologique doit toujours être réalisé lorsqu'il est possible (retrait d'un stérilet ou ablation d'un polype utérin, d'un polype digestif, etc.). Le traitement martial comporte la pres-

² La découverte d'une lésion digestive bénigne (hernie hiatale, par exemple) ne dispense pas d'une exploration endoscopique complète afin de ne pas méconnaître une pathologie néoplasique (cancer colique).

cription d'un sel de fer ferreux *per os*, à la posologie de 100–200 mg par jour chez l'adulte, et ce pendant une durée minimale de quatre mois. Le patient doit être prévenu des conséquences digestives de ce traitement : selles noires, nausées (elles seront moins importantes en cas de prise du médicament au cours du repas, mais l'absorption sera moindre). La consommation importante de thé gêne l'absorption du fer, de même que la prescription de gels d'alumine. Le traitement parentéral doit être réservé aux très rares cas où un traitement *per os* bien conduit s'avère impossible ou inefficace (maladies rénales, maladie cœliaque).

Le fer sérique puis l'hémogramme se normalisent en environ un mois, mais le traitement doit être poursuivi au moins quatre mois : le critère d'arrêt est la normalisation de la ferritinémie (reflet de la reconstitution du stock de fer). Un bilan martial et un hémogramme seront donc réalisés après quatre mois, puis renouvelés éventuellement en fonction des résultats. L'absence de normalisation de l'hémogramme devra faire rechercher une non-compliance au traitement ou une recherche étiologique incomplète.

Les transfusions sanguines sont exceptionnellement nécessaires, l'indication reposant sur la tolérance clinique.

B. Anémie inflammatoire, ou anémie des maladies chroniques

Secondaire à un excès de cytokines pro-inflammatoires, elle est observable dans tous les grands états inflammatoires chroniques (cancers, arthrite rhumatoïde, etc.). Elle est habituellement modérée et normochrome normocytaire. Cependant, lorsque l'état inflammatoire persiste au-delà de six à huit semaines, une microcytose et une hypochromie s'installent progressivement (déviations du fer vers les macrophages). Une polynucléose neutrophile et/ou une augmentation des plaquettes sanguines sont fréquentes. En dehors des signes cliniques de la maladie causale, on retrouve des signes biologiques d'inflammation : augmentation de la CRP, du fibrinogène, des α_2 -globulines.

Le bilan martial retrouve un fer sérique diminué, mais :

- la ferritinémie est normale ou augmentée ;
- la capacité totale de fixation de la transferrine est basse mais peut être normale au début ;
- la transferrine sérique est basse (hypercatabolisme de cette protéine) mais peut être normale au début.

Remarque : La prescription de l'un de ces trois paramètres biochimiques suffit en pratique.

C. Syndromes thalassémiques et hémoglobinoses microcytaires

Ils se caractérisent par une anémie souvent très discrète voire absente, mais parfois sévère, et une microcytose importante (VGM = 55–70 fl). Plus de 400 millions d'individus sont concernés dans le monde, avec une répartition géographique qui concentre la majorité des cas dans le pourtour méditerranéen et en Asie du Sud (thalassémies), en Afrique (α -thalassémie et hémoglobinoïde C) ou en Asie (thalassémies, hémoglobinoïde E).

Le diagnostic est évoqué en France dans deux situations :

- parfois devant une anémie sévère découverte à la naissance ou qui se constitue au cours de la première année de vie, dans un contexte familial évocateur et correspondant respectivement à une α - ou une β -thalassémie majeures. Il existe une hémolyse excessive dans ces situations. L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de porter rapidement le diagnostic ;
- le plus souvent, il s'agit de la découverte, sur un hémogramme prescrit pour des raisons non hématologiques, d'une microcytose nette (VGM = 55–70 fl) associée à une hémoglobine à peine diminuée voire normale, sans signe fonctionnel d'anémie.

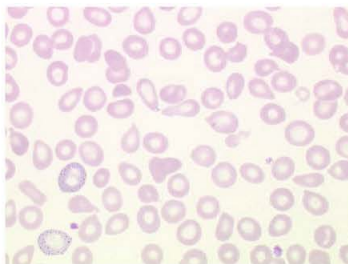


Fig. 3.1. Anomalies morphologiques des hématies au cours d'une β -thalassémie mineure.
Hématies ponctuées, hématies déformées en forme de larme ou de poire.

Parfois, le nombre de globules rouges est un peu augmenté (micropolycytémie ou pseudopolyglobulie); la CCMH est normale ou un peu diminuée. Le nombre des réticulocytes et le bilan martial sont normaux. Diverses anomalies morphologiques des globules rouges aident à orienter le diagnostic, mais celui-ci sera affirmé avec l'électrophorèse de l'hémoglobine (α - ou β -thalassémie mineure, hémoglobinoses C des Africains ou hémoglobinoses E des Asiatiques) (figure 3.1).

Ainsi, en dehors d'un contexte familial spécifique (et non l'origine ethnique), l'électrophorèse de l'hémoglobine ne doit jamais être un examen de première intention devant une anémie microcytaire en France.

D. Autres causes d'anémie microcytaire

Une anémie avec microcytose, inconstante et d'importance variable, est signalée dans diverses circonstances rares : déficit en vitamine B6 (alcoolisme ++), anémies sidéroblastiques constitutionnelles (exceptionnelles), parfois le saturnisme.

V. Anémies normocytaires non régénératives

Le VGM est normal (en pratique compris entre 80 et 100 fl chez l'adulte); le nombre de réticulocytes est inférieur à 150 giga/l, ce qui traduit l'origine centrale de l'anémie.

A. Anémies multifactorielles

Dans de nombreuses situations, l'anémie n'est que l'un des symptômes d'une maladie plus générale et son exploration sera limitée.

Selon le contexte, il convient de réaliser quelques examens complémentaires orientant vers :

- un état inflammatoire chronique : augmentation des paramètres de l'inflammation (CRP, fibrinogène, vitesse de sédimentation, hyper- α_2 à l'électrophorèse des protéides), avec fer sérique diminué et transferrine basse (ou ferritine non effondrée);
- une hépatopathie : dosage des γ -GT;

- une insuffisance rénale chronique : créatinémie, en tenant compte de l'âge ;
- une pathologie endocrinienne : dosages de cortisol si c'est cliniquement justifié et TSH dans tous les cas ;
- une hémodilution ou un hypersplénisme (recherche d'une splénomégalie).

B. La ponction médullaire est souvent nécessaire

En dehors de ces situations (majoritaires), la ponction médullaire avec myélogramme doit être réalisée. Elle permet de caractériser différents tableaux.

1. Moelle osseuse pauvre à l'aspiration

Érythroblastopénie isolée

Il y a peu d'érythroblastes (< 5 %) au myélogramme, mais les autres lignées médullaires ne sont pas atteintes. Situation peu fréquente, évocant :

- chez le petit enfant : soit une maladie constitutionnelle (maladie de Blackfan-Diamond, rarissime), soit une infection virale (parvovirus B19) ;
- chez l'adulte : la prise de certains médicaments, une maladie auto-immune ou l'existence d'un cancer digestif ou d'un thymome.

Frottis médullaire globalement pauvre en cellules

Après avoir éliminé un échec du prélèvement médullaire, il faut envisager l'existence d'une *aplasie médullaire* ou d'une *myélofibrose* : ce sont les deux indications principales d'une biopsie ostéomédullaire, qui fournira la richesse exacte de la moelle et portera le diagnostic définitif.

2. Moelle richement cellulaire

Selon la nature des cellules observées au myélogramme, on retient trois grandes situations :

- moelle envahie par des cellules hématopoïétiques :
 - blastes : c'est une leucémie aiguë (il y a souvent des signes d'insuffisance médullaire, des blastes dans le sang) ;
 - plasmocytes en grand excès : c'est un myélome multiple (il y a souvent des douleurs osseuses, une anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques) ;
 - lymphocytes matures : leucémie lymphoïde chronique ou lymphome lymphocytaire selon qu'il existe ou non une lymphocytose sanguine (il y a souvent des adénopathies, parfois une splénomégalie) ;
 - cellules lymphomateuses : c'est un lymphome malin (il y a souvent un syndrome tumoral) ;
- moelle envahie par des cellules non hématopoïétiques (cellules métastatiques) : sein, rein, thyroïde, prostate (la maladie cancéreuse est habituellement symptomatique) ;
- moelle riche en cellules de l'hématopoïèse mais qui présentent des anomalies morphologiques (dysplasie) : c'est un syndrome myélodysplasique (cf. [Item 313](#), au chapitre 5).

VI. Anémies normocytaires régénératives

Le nombre des réticulocytes est supérieur à 150 giga/l : ce sont des anémies d'origine périphérique. Si l'on veut bien considérer à part l'anémie observée lors d'une régénération médullaire (dans ce dernier cas, le contexte est le plus souvent évident, par exemple une chimiothérapie), deux grandes situations sont à envisager : hémorragie aiguë ou hémolyse pathologique.

A. Anémie posthémorragie aiguë et régénération médullaire

L'hémorragie aiguë se caractérise par une perte de sang total (perte d'une partie de la masse sanguine totale) : « *On saigne à hématoците constant.* » Les signes cliniques sont parfois discrets (penser aux hémorragies non extériorisées) mais peuvent aller jusqu'à un état de choc. Après arrêt du saignement, le VST se reconstitue par afflux liquidien et l'anémie apparaît (après un à deux jours) : elle est habituellement normocytaire et proportionnelle à la perte sanguine.

L'augmentation du nombre des réticulocytes ne survient que trois à cinq jours après l'hémorragie aiguë, délai nécessaire à la moelle osseuse pour réagir à la baisse de l'hémoglobine. Il est nécessaire de vérifier l'absence de carence martiale secondaire avec la prescription d'un hémogramme et d'un bilan martial après quatre à six semaines.

En début de traitement des anémies non régénératives, ou en phase de sortie d'aplasie médullaire (souvent après chimiothérapie), le nombre des réticulocytes augmente, prémisse à la correction ultérieure de l'anémie.

B. Anémies hémolytiques

On distingue deux tableaux cliniques dont la physiopathologie est différente :

- l'hémolyse chronique (pâleur, ictère, splénomégalie), qui correspond à une hémolyse intratissulaire ;
- l'hémolyse aiguë (tableau de douleur lombaire ou abdominale atypique, choc et hémoglobinurie), qui se voit dans les hémolyses intravasculaires.

L'hémolyse induit une augmentation de la bilirubine libre, traduisant le catabolisme de l'hémoglobine, et une haptoglobine basse ou effondrée, traduisant la fixation de l'hémoglobine libre et l'élimination du complexe hémoglobine-haptoglobine. LDH et fer sérique élevés sont des signes indirects d'hémolyse.

On recherche en premier lieu un contexte évocateur : hémolyse constitutionnelle, maladie hématologique, intoxication par des toxiques, accident transfusionnel. Deux examens sont prioritaires dans la recherche étiologique :

- l'hémogramme, qui retrouve une anémie d'importance variable selon les situations, normocytaire ou parfois modérément macrocytaire du fait de la forte réticulocytose, et parfois une érythromylémie (accompagne la régénération médullaire) ; il sera précisé une *recherche d'anomalies morphologiques des globules rouges sur frottis sanguin*, une *recherche de Plasmodium* (selon le contexte et notamment indispensable devant toute hémolyse fébrile) ;
- le test de Coombs direct, qui met en évidence un anticorps antiérythrocytaire fixé à la membrane du globule rouge.

En cas de fièvre, la réalisation d'hémocultures et d'une goutte épaisse à la recherche de *Plasmodium* sera immédiate.

1. Anémies hémolytiques extracorporelles

Elles sont secondaires à la destruction des globules rouges par un élément externe.

Anémies hémolytiques immunologiques : test de Coombs direct positif

L'anamnèse oriente souvent le diagnostic étiologique :

- hémolyse allo-immune post-transfusionnelle ou dans le cadre d'une maladie hémolytique du nouveau-né ;

- anémie hémolytique auto-immune (AHA), pour laquelle l'étude immunohématologique précisera la nature de l'anticorps fixé sur les globules rouges (IgG, IgM, complément), le titre et l'optimum thermique (chaud ou froid) (tableau 3.1);
- hémolyse immunoallergique médicamenteuse (nombreuses classes thérapeutiques) : rares, elles sont liées à une sensibilisation par un médicament et à la formation d'un complexe antigène-anticorps.

Hémolyses mécaniques

Il existe un obstacle au flux sanguin et les globules rouges se fragmentent au contact de cet obstacle. Le test de Coombs direct est négatif. L'examen du frottis sanguin montre la présence de schizocytes (globules rouges fragmentés). Selon le contexte, on envisage : microangiopathies thrombotiques, hémolyses sur valve, circulations extracorporelles, etc.

Hémolyses infectieuses

Paludisme, septicémies (par exemple, au *Clostridium perfringens*) constituent des urgences médicales (figure 3.2).

Hémolyses toxiques

Elles surviennent souvent dans un contexte évocateur : venin de serpent, champignons vénéneux, saturnisme, hydrogène arsénié, etc.

Tableau 3.1. Anémie hémolytique auto-immune (AHA)

AHA à autoanticorps chauds	AHA à autoanticorps froids
Anticorps de type IgG Optimum d'activité à 37 °C	Anticorps de type IgM Actifs dès 4 °C
Pathologies associées : – idiopathiques – hémopathies lymphoïdes – lupus – kyste de l'ovaire – infections (virales) – traitement α -méthylidopa	Pathologies associées : – idiopathiques – maladie des agglutinines froides – lymphomes – infections bactériennes (mycoplasme) – infections virales (CMV, mononucléose infectieuse, VIH)

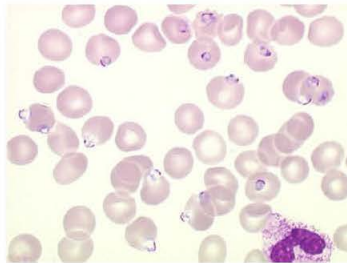


Fig. 3.2. Présence de *Plasmodium falciparum* dans les globules rouges.

2. Anémies hémolytiques corpusculaires

Ce sont des anémies héréditaires, constitutionnelles : l'un des composants du globule rouge est défectueux. Le test de Coombs direct est toujours négatif.

Anomalies de la membrane du globule rouge

La sphérocytose héréditaire, ou maladie de Minkowski-Chauffard, est fréquente en France. Elle est autosomale dominante (mais il existe un grand nombre de formes sporadiques), liée à divers types d'anomalies moléculaires altérant la membrane du globule rouge, qui se sphérise lors du passage dans le sang. Splénomégalie et ictère sont presque constants, alors que l'hémolyse est d'importance variable, chronique, avec des poussées, et l'anémie souvent modérée, parfois compensée; il y a toujours une grande hyperréticulocytose; le VGM est normal. En dehors du contexte familial, le diagnostic repose sur la présence de sphérocytes sur le frottis sanguin (figure 3.3), la diminution de la résistance des hématies aux solutions hypotoniques, l'auto-hémolyse *in vitro* augmentée. L'Ektacytométrie et le test à l'éosine 5-malmeimide (EMA) (test cytométrique mettant en évidence la perte de protéines membranaires) affirment le diagnostic. La splénectomie améliore les formes symptomatiques.

D'autres anomalies membranaires rares comme l'elliptocytose peuvent aussi être responsables d'hémolyse corpusculaire.

Anomalies du système enzymatique du globule rouge

De nombreuses enzymes du globule rouge peuvent être déficientes. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est le plus fréquent, lié au chromosome X — il en existe de nombreux variants moléculaires. Souvent il s'agit d'une hémolyse aiguë, d'intensité variable mais parfois très sévère, induite par un médicament oxydant ou un toxique (parfois par la fièvre, l'infection, l'ingestion de fèves); l'hémogramme revient à la normale en dehors des crises. Parfois, la maladie se présente comme une anémie hémolytique chronique modérée avec poussées hémolytiques déclenchées par des médicaments ou par la fièvre.

Anomalies de l'hémoglobine

Syndromes thalassémiques

Les syndromes thalassémiques dans leurs formes homozygotes ont une composante hémolytique; ils ont été abordés avec les anémies microcytaires (cf. *supra*).

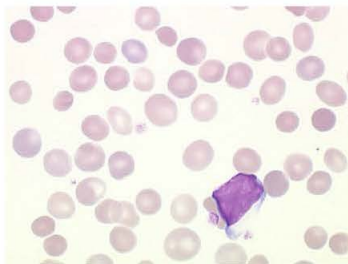


Fig. 3.3. Sphérocytose héréditaire de Minkowski-Chauffard.

Présence de sphérocytes : hématies qui ont perdu leur aspect biconcave et sont devenues des sphères, devenant très denses et de diamètre réduit.

Drépanocytose

Maladie autosomique récessive, c'est la plus fréquente des hémoglobinopathies. Elle touche principalement les sujets originaires d'Afrique noire et est liée à mutation de la chaîne β de la globine. Seuls les homozygotes sont symptomatiques et présentent une anémie profonde avec hémolyse dès l'enfance, associée à des manifestations thrombotiques sous la forme de douleurs articulaires ou abdominales (crises vaso-occlusives liées à l'absence de déformabilité des globules rouges qui contiennent de l'hémoglobine S). Les complications infectieuses (secondaires à une asplénie progressive) sont la principale cause de décès durant l'enfance. Le diagnostic est évoqué par la présence de drépanocytes, ou hématies en faucille (figure 3.4), sur le frottis sanguin, et affirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine (absence d'hémoglobine A, jusqu'à 100 % d'hémoglobine S).

Autres

Il existe de nombreuses autres hémoglobinoses, sans ou avec anémie (cf. *supra*, Anémies microcytaires).

3. Hémoglobinurie nocturne paroxystique

C'est la seule anémie hémolytique d'origine corpusculaire qui soit acquise : elle est liée au déficit en une protéine de la membrane du globule rouge. Maladie rare de l'adulte, elle se caractérise par des poussées d'hémolyse nocturne. L'immunophénotypage des globules rouges ou des leucocytes sanguins montre le défaut en certaines protéines membranaires (favorisant l'hémolyse).

VII. Anémies macrocytaires

Les anémies macrocytaires sont définies par un VGM supérieur à 100 fl chez l'adulte. Il s'agit le plus souvent d'anémies non régénératives (réticulocytes < 150 giga/l). Si le nombre de réticulocytes est augmenté (> 150 giga/l), on réoriente le diagnostic vers celui des anémies régénératives (les grandes hyperréticulocytoses provoquent souvent une petite macrocytose).

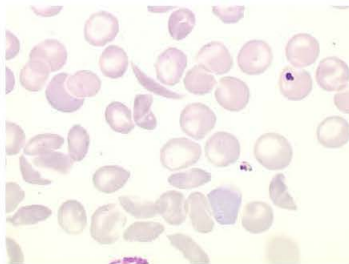


Fig. 3.4. Drépanocyte (hématie en faucille) caractéristique d'une drépanocytose homozygote.

Diagnostics à envisager en premier lieu

- **Insuffisance thyroïdienne**, évoquée par l'examen clinique et confirmée par le dosage des hormones thyroïdiennes.
- **Insuffisance rénale**, dépistée par la clairance à la créatinine. Ni l'insuffisance rénale ou thyroïdienne, ni la cirrhose n'expliquent à elles seules un VGM > 105 fl.
- **Cirrhose**, évoquée par l'examen clinique et confortée par un bilan hépatique.
- **Prise de certains médicaments**, essentiellement ceux qui interviennent dans le métabolisme de l'ADN : les chimiothérapies (alkylants, hydroxyurée, méthotrexate), les sulfamides, les anticomitiaux, certains anti-rétroviraux, etc.

En dehors de ces circonstances, et avant tout traitement, en particulier transfusionnel, il faudra prescrire un dosage de vitamine B12 et des folates sériques, puis une ponction médullaire si les dosages ne sont pas effondrés — beaucoup sont partisans de réaliser la ponction médullaire d'emblée dans tous les cas et, sur ce point, il n'y a pas consensus. Le contexte clinique peut être décisif.

Deux situations doivent être envisagées : soit une carence en vitamine (B12 ou folates) soit un syndrome myélodysplasique. Les syndromes myélodysplasiques sont traités dans l'[Item 313](#), au [chapitre 5](#).

A. Anémies par carence en vitamine B12

58

1. Maladie de Biermer

La maladie de Biermer est rare, surtout rencontrée au-delà de 50–60 ans et chez la femme. Il s'agit d'une maladie auto-immune provoquant une absence de sécrétion du facteur intrinsèque, indispensable à l'absorption intestinale de la vitamine B12.

La vitamine B12 (tout comme l'acide folique) est indispensable à la synthèse de la thymidine et donc de l'ADN : son absence provoque un défaut de duplication de l'ADN, qui perturbe tous les organes à renouvellement cellulaire rapide, principalement l'hématopoïèse et le tissu digestif.

Aspects cliniques

Symptomatologie anémique d'intensité variable, généralement bien tolérée malgré sa profondeur, du fait d'une installation progressive, accompagnée de différents symptômes témoignant de l'atteinte d'autres organes :

- signes digestifs :
 - glossite atrophique vernissée, avec troubles sensitifs à l'absorption de mets chauds ou épicés, caractéristique mais inconstante. La langue est lisse, décapillée, avec plaques érythémateuses saillantes et sèches (glossite de Hunter);
 - d'autres troubles digestifs sont parfois au premier plan : douleurs, diarrhées, constipation;
- signes cutanés :
 - peau sèche, squameuse, ongles cassants ou perte de cheveux sont parfois présents; parfois, une hyperpigmentation est notée au niveau des paumes et des plantes;
 - vitiligo fréquent;
 - ictère;
- manifestations neurologiques :
 - inconstantes, parfois trompeuses, prenant l'aspect d'un déficit sensitivomoteur périphérique : paresthésies, disparition des réflexes, multinévrites ou atteinte centrale (ataxie, signe de Babinski, incontinence anale ou urinaire);

- dans la forme évoluée, le tableau neurologique réalise une sclérose combinée de la moelle avec une quadriparésie associée à une incontinence (tableau généralement irréversible);
- manifestations neuropsychiques parfois au premier plan (souvent troubles du comportement qui, chez un sujet âgé, peuvent être trompeurs et égarer le diagnostic);
- manifestations auto-immunes parfois associées : myxœdème, thyroïdite, diabète.

Biologie générale

Hémogramme

- Anémie souvent sévère avec hémoglobine parfois inférieure à 50 g/l :
 - macrocytaire avec un VGM généralement supérieur à 110 fl;
 - arégénérative.
- Le nombre des leucocytes est normal ou diminué (neutropénie), et les neutrophiles présentent une hypersegmentation nucléaire (nettement visible sur le frottis sanguin).
- Le nombre des plaquettes est normal ou diminué. Plus rarement, il est très faible (<30 giga/l), associé à des signes hémorragiques.

Signes biologiques d'hémolyse

Augmentation de la bilirubine libre et des LDH, baisse de l'haptoglobine (secondaires à la destruction intramédullaire excessive d'érythroblastes dans la moelle osseuse) : associés à un nombre faible de réticulocytes, ils évoquent une hémolyse intramédullaire.

Dosage sérique de la vitamine B12

Il doit être réalisé avant tout traitement : il montre des valeurs inférieures aux normales (N = 200–800 pg/ml), mais la baisse est variable et non proportionnelle à l'anémie ou aux troubles neurologiques.

Le dosage des folates sanguins retrouve des valeurs normales, parfois augmentées ou diminuées (par malabsorption).

Ponction médullaire

La ponction médullaire n'est pas toujours réalisée, surtout quand le diagnostic est évident — mais cette décision ne peut relever que d'un hématologue très expérimenté.

Elle objective une moelle riche en précurseurs érythroblastiques, dont la taille est très importante (mégaloïdes), avec un noyau d'aspect immature contrastant avec un cytoplasme plus différencié : c'est l'aspect d'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. Cet aspect caractéristique ne s'observe que dans les situations de carence en vitamine B12 ou folates (indépendamment de l'étiologie).

Diagnostic positif et diagnostic différentiel

La définition de la maladie de Biermer nécessite :

- d'affirmer la carence en vitamine B12 (dosage sérique);
- par maladie gastrique : achlorhydrie totale, histaminorésistante, au tubage;
- par déficit de sécrétion du facteur intrinsèque, démontré :
 - soit par un dosage direct dans le liquide gastrique;
 - soit par le test de Schilling avec et sans facteur intrinsèque;
 - soit par la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque dans le sérum et/ou le suc gastrique (spécifique mais absent dans au moins 30 % des cas).

En pratique

Dosage de la vitamine B12 sérique, mise en évidence d'anticorps sériques anti-facteur intrinsèque, dosage de la gastrine (toujours augmentée en cas d'achlorhydrie) et mise en évidence d'anticorps anti-estomac (75 % des cas, mais spécificité imparfaite) sont les éléments clés du diagnostic.

Remarque : Le test de Schilling, qui consiste en l'administration orale de vitamine B12 radio-marquée suivie de la mesure de la radioactivité urinaire (témoin de l'absorption ou non de la B12), n'est plus réalisé en pratique courante.

Diagnostic différentiel de la maladie de Biermer

Autres causes de carence en vitamine B12, carences en folates, autres situations d'anémie macrocytaire.

2. Autres causes de carences en vitamine B12

Carences d'apport en vitamine B12

Elles sont exceptionnelles et ne s'observent que chez les végétaliens stricts qui s'abstiennent de toute protéine animale. On en rapproche les déficits en vitamine B12 observés lors des traitements prolongés par des antiacides.

Malabsorptions

- Les gastrectomies, les résections étendues de l'iléon terminal ou les shunts (les patients doivent être supplémentés à vie en vitamine B12).
- Diverses anomalies de la paroi digestive (affections iléales : maladie de Crohn) peuvent provoquer à terme une carence en vitamine B12, mais plus rarement qu'une carence en folates.
- Les pullulations microbiennes, parfois provoquées par un acte chirurgical (anse borgne, diverticulose, sténose), consomment la vitamine B12 intraluminal (la recherche de pullulation microbienne au tubage jéjunale ou un traitement antibiotique d'épreuve aident le diagnostic).

Situations plus rares

- Anomalies d'utilisation : certains médicaments (néomycine, metformine) sont parfois mis en avant.
- L'infection par le bothriocéphale, parasite des poissons des lacs du nord de l'Europe, entraîne le même résultat (exceptionnelle).
- La maladie d'Imerslund est liée à un défaut du récepteur de la vitamine B12 de la cellule intestinale (anémie mégalo-blastique congénitale, exceptionnelle).

B. Carences en folates

Aspects cliniques

La symptomatologie anémique est comparable à celle d'une carence en vitamine B12. Les manifestations digestives existent, la glossite est parfois nette mais on ne retrouve pas les critères de la glossite de Hunter. D'éventuels signes neurologiques propres à la carence en folates sont très discutés. Une carence dans les premières semaines de grossesse peut favoriser une anomalie du tube neural chez le fœtus — un traitement par acide folique débuté avant la conception diminue de moitié le risque de spina bifida.

Biologie générale

L'hémogramme, le bilan d'hémolyse et l'aspect du myélogramme sont comparables à ceux de la carence en vitamine B12.

Le dosage sérique de l'acide folique est diminué (valeurs normales : 5–15 µg/l), de même que le dosage des folates érythrocytaires (reflet des réserves en folates). Ils affirment le diagnostic.

Étiologie

Les carences d'apport sont les plus fréquentes (réserves de l'organisme limitées à trois à quatre mois) :

- alimentation exclusivement cuite ou sans légumes crus ou sujets dénutris ;
- malabsorption intestinale : maladie de Crohn, maladie coeliaque, atteinte de la muqueuse par un lymphome ou une sclérodermie, atteinte postradique de la région iléale terminale, pullulations microbiennes, etc. ;
- interactions médicamenteuses : méthotrexate, triméthoprim, certains sulfamides, hydantoïnes.

Une carence relative est observable quand les besoins sont accrus : femmes enceintes, adolescents (rare), anémies hémolytiques chroniques.

C. Traitement des anémies par carence en vitamine B12 ou en folates

Il faut éviter une démarche transfusionnelle irréflechie, même si l'hémoglobine est très basse, car la masse sanguine totale et le système cardiovasculaire se sont adaptés à l'anémie d'installation très progressive.

1. Carence en vitamine B12 de la maladie de Biermer

Le traitement repose sur l'administration parentérale de vitamine B12 hydroxocobalamine (cyanocobalamine) en deux temps :

- reconstituer les réserves : dix injections de 1 000 µg chacune (une tous les deux jours) ;
- un traitement d'entretien : injection par voie intramusculaire de vitamine B12 1 000 µg une fois tous les trois mois, à vie.

L'administration de la vitamine B12 *per os* (ou perlinguale) ne s'impose que dans les carences d'apport (rares), dans les exceptionnelles allergies à la vitamine B12 et chez des patients qui reçoivent un traitement anticoagulant : l'administration *per os* de fortes doses de B12 permet une absorption faible mais suffisante.

2. Carence en folates

Le traitement de la cause est nécessaire.

Traitement oral

Un comprimé d'acide folique (Spéciafoldine®) dosé à 5 mg, chaque jour pendant quelques semaines pour une carence d'apport.

Traitement parentéral (acide folinique)

Il est justifié en cas de grande malabsorption ou de traitement par antifoliques.

L'administration de folates à un patient porteur d'une carence en vitamine B12 peut aggraver les troubles neurologiques et entraîner des dommages neurologiques irréversibles : **en l'absence de résultat des dosages vitaminiques, on prescrit simultanément les deux vitamines.**

3. Surveillance du traitement

Particulièrement pour la maladie de Biermer, une fibroscopie gastrique (sans grand intérêt au diagnostic car sans aspect spécifique) sera programmée tous les trois ans pour rechercher un cancer gastrique. Un hémogramme réalisé six à huit semaines après le début du traitement confirme généralement la normalisation de l'hémoglobine, et on contrôle le bilan martial pour prévenir ou corriger une éventuelle carence en fer (secondaire à la reprise de l'érythropoïèse ou à une carence martiale latente).

Points clés

- Le diagnostic d'anémie repose sur la valeur de l'hémoglobine sanguine en fonction de l'âge et du sexe.
- L'hémodilution peut provoquer une fausse anémie ou majorer une anémie préexistante.
- Interrogatoire, examen clinique et quelques examens biologiques basiques orientent rapidement le diagnostic d'anémie dans la plupart des cas.
- L'anémie n'est pas un diagnostic mais un symptôme imposant une recherche étiologique.
- L'examen clinique recherche les signes liés à la baisse de l'hémoglobine et les signes généraux.
- Des signes de gravité doivent systématiquement être recherchés.
- Le VGM définit des anémies microcytaires, normocytaires et macrocytaires.
- Le nombre des réticulocytes définit le caractère régénératif ou non des anémies.
- Les réticulocytes doivent être demandés devant toute anémie nouvellement découverte.
- Les dosages du fer sérique, de la ferritine, de la vitamine B12 et des folates sanguins, lorsqu'ils sont nécessaires, doivent être pratiqués avant tout traitement.
- La carence martiale est la plus fréquente des anémies microcytaires.
- Le myélogramme ne doit pas être réalisé pour le diagnostic d'une carence martiale (point négatif).
- Une insuffisance hépatique, rénale ou endocrine est fréquemment associée à une anémie.
- Le test de Coombs direct est un examen simple et indispensable au diagnostic des anémies hémolytiques d'origine immunologique.
- La découverte d'une anémie macrocytaire (non régénérative) doit faire évoquer en premier lieu une insuffisance thyroïdienne, une cirrhose ou l'administration de certains médicaments.
- Les carences en folates sont souvent des carences d'apport ou des défauts d'absorption.
- Les carences en vitamines B12 sont liées à un défaut de facteur intrinsèque et, plus rarement, à un défaut d'absorption.
- On n'administre jamais de folates à un patient suspect de carence en vitamine B12 (point négatif).
- Les syndromes myélodysplasiques sont envisagés chez les patients au-delà de 50–60 ans présentant une anémie normocytaire ou macrocytaire non régénérative.

Item 312 – UE 9 – Leucémies aiguës

- I. Facteurs étiologiques
- II. Signes cliniques
- III. Signes biologiques et diagnostic
- IV. Diagnostic différentiel
- V. Formes cliniques
- VI. Évolution et traitement
- VII. Conclusion

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une leucémie aiguë (hors classification).

Les leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble d'hétopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes. Il s'agit d'une affection rare (quatre à cinq cas pour 100 000 habitants par an, environ 3 000 nouveaux cas par an en France). On distingue deux grands types :

- les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65 ans) ;
- les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), surtout observées chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte après 50–60 ans ; la LAL représente un tiers des cancers de l'enfant.

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotype et l'étude cytogénétique et moléculaire.

Le traitement repose sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La classification diagnostique des leucémies aiguës n'est pas au programme de l'ECN. Nous avons cependant pris le parti d'effleurer ce sujet, sans lequel tout effort de compréhension et de mémorisation est illusoire. De surcroît, quelques éléments de classification conditionnent l'urgence de certaines situations.

I. Facteurs étiologiques

Ils sont inconnus dans la majorité des cas.

Certains facteurs sont favorisants :

- les chimiothérapies anticancéreuses, responsables de 10 % des LAM : sont en cause les agents alkylants, dans un délai allant jusqu'à cinq à sept ans suivant l'administration, souvent après une phase de myélodysplasie, et les inhibiteurs de topoisomérase II, dans un délai inférieur à deux ans ;

- des facteurs génétiques : anomalies chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi), déficit de p53 (syndrome de Li-Fraumeni), déficits immunitaires constitutionnels (ataxie-télangiectasie);
- des facteurs viraux : bien connus chez l'animal, ils ne peuvent être mis en cause que dans certaines formes très particulières : HTLV1 et leucémies-lymphomes T du Japon et des Antilles, virus d'Epstein-Barr (EBV) dans certaines leucémies de type Burkitt;
- l'exposition aux radiations ionisantes;
- des toxiques, les hydrocarbures benzéniques (anciennement peinture sur carrosserie, caoutchouc, pétrochimie, tabagisme).

L'acutisation de syndromes myéloprolifératifs chroniques ou néoplasies myéloprolifératives de la classification OMS (leucémie myéloïde chronique surtout avant l'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase, maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde, thrombocythémie essentielle plus rarement) et de syndromes myélodysplasiques constituent des formes particulières, de très mauvais pronostic.

II. Signes cliniques

Les signes cliniques résultent de deux conséquences de la maladie : une insuffisance médullaire et une prolifération des blastes (syndrome tumoral). Il n'y a pas de signes caractéristiques. La présentation est variable, allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation urgente en milieu spécialisé.

Signes liés à l'insuffisance médullaire

- Signes en rapport avec une anémie, d'installation rapide et de ce fait souvent mal tolérée.
- Signes infectieux en rapport avec la neutropénie, classiquement de la sphère ORL (allant jusqu'à l'angine ulcéro-nécrotique); en réalité, souvent sans caractère clinique spécifique (fièvre résistant aux antibiotiques, sepsis grave).
- Syndrome hémorragique cutané ou muqueux, de type purpura essentiellement, ou hémorragies extériorisées, en rapport avec la thrombopénie, parfois aggravée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Tous ces signes d'appel justifient la réalisation d'un hémogramme.

Signes tumoraux

- Hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies et splénomégalie) ou hépatomégalie : elles se voient surtout dans les LAL.
- Il existe aussi des localisations particulières, d'emblée ou au cours de l'évolution, parfois sous forme de rechutes isolées :
 - localisations méningées responsables de céphalées, de paralysies des nerfs périphériques, crâniens en particulier;
 - localisations cutanées sous forme de leucémides (LA monoblastiques);
 - gingivites hypertrophiques (LA monoblastiques);
 - localisations osseuses, responsables de douleurs (LAL de l'enfant surtout) prédominant aux diaphyses proximales;
 - atteinte testiculaire dans les LAL, essentiellement chez l'enfant.
- L'hyperleucocytose n'a de traduction clinique que quand elle est majeure (> 100 giga/l), s'accompagnant d'un syndrome de leucostase dans les capillaires pulmonaires et cérébraux. Les signes sont représentés au niveau pulmonaire par une hypoxie réfractaire parfois sévère, avec détresse respiratoire, et au niveau cérébral par des troubles de conscience voire un coma ou des convulsions.

III. Signes biologiques et diagnostic

A. Hémogramme

L'hémogramme est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- anémie presque constante et parfois sévère (hémoglobine = 5–13 g/dl), normocytaire ou modérément macrocytaire (surtout LAM avec dysplasie multilignée), non régénérative ;
- thrombopénie : très fréquente, parfois inférieure à 10 giga/l ;
- leucocytose très variable, allant de la leucopénie (< 3 giga/l) à l'hyperleucocytose majeure (> 100 giga/l) ;
- neutropénie fréquente (< 1,5 giga/l) ou agranulocytose d'emblée.

Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques). Leur aspect morphologique varie d'une LA à l'autre ; leur identification peut être difficile.

Remarque : Un syndrome de leucostase, se traduisant par une détresse respiratoire ou des troubles de conscience, est présent dans les formes très hyperleucocytaires.

B. Ponction médullaire

La ponction médullaire permet de réaliser un examen cytologique (myélogramme) et diverses techniques complémentaires. Elle est systématique, même si ces examens sont réalisables sur les blastes circulants lorsqu'ils sont présents.

1. Myélogramme : l'examen clé du diagnostic

Le myélogramme est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie.

Étude morphologique des frottis médullaires

La moelle est le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes, et contient par définition au moins 20 % de blastes (souvent plus, jusqu'à 100 %).

Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en deux grands groupes :

- *LA lymphoblastiques* : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant (figures 4.1 à 4.4) ;
- *LA myéloïdes* : blastes contenant souvent quelques granulations et parfois un ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés « corps d'Auer » (figures 4.5 à 4.10).

Étude cytochimique

Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, notamment la myéloperoxydase, dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de la LA (figure 4.7).

2. Immunophénotype des blastes

Il se réalise par cytométrie de flux : on recherche l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intracytoplasmiques. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée (lymphoïde ou myéloïde) et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL et utile dans les quelques cas de LAM cytologiquement très indifférenciées.

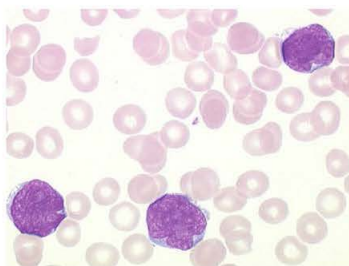


Fig. 4.1. Leucémie aiguë lymphoblastique chez un enfant de 4 ans (frottis sanguin).

Les blastes ont une taille moyenne, un noyau de contour irrégulier avec chromatine claire, et un cytoplasme de taille réduite.

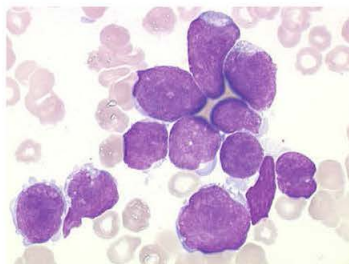


Fig. 4.2. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez une femme de 59 ans.

Moelle envahie de blastes : ils ont une taille variable, un noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles.

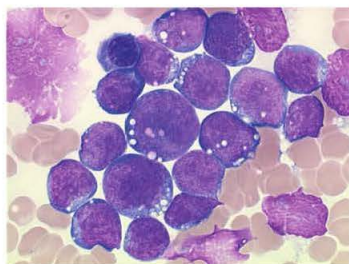


Fig. 4.3. Enfant de 7 ans présentant une masse abdominale.

Le myélogramme est envahi de grands blastes dont le cytoplasme très basophile contient des vacuoles claires : cet aspect évoque la localisation médullaire d'un lymphome de type Burkitt.

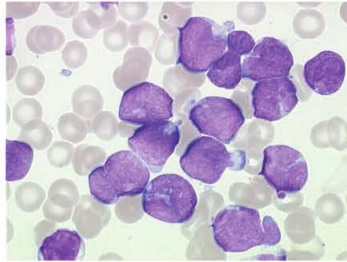


Fig. 4.4. Frottis sanguin d'un enfant de 11 ans présentant une LAL de type T.

L'examen cytologique ne permet habituellement pas de définir la nature B ou T des LAL : c'est la cytométrie de flux qui met en évidence les antigènes B ou T sur la membrane des blastes (immunophénotype).

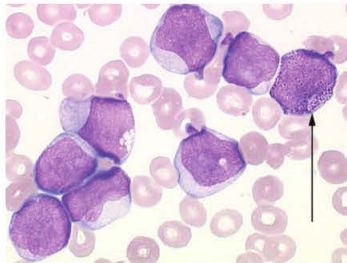


Fig. 4.5. Leucémie aiguë myéloblastique (LAM 1 FAB) chez une femme de 44 ans (frottis sanguin).

Les blastes ont un cytoplasme bleu (basophile); l'un d'entre eux contient des granulations (flèche), ce qui permet d'évoquer une LA myéloblastique.



Fig. 4.6. Leucémie aiguë myéloblastique (LAM 1 FAB) chez un homme de 37 ans (frottis sanguin).

Présence d'un bâtonnet rouge (flèche), appelé corps d'Auer, caractéristique des LAM.

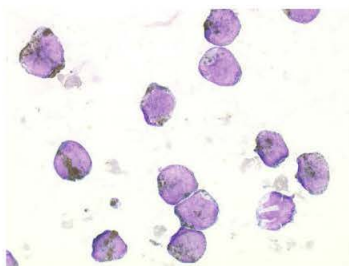


Fig. 4.7. Les blasts des LAM contiennent de la myéloperoxydase, qu'on met en évidence à l'aide d'une réaction cytochimique : une réaction positive apparaît sous forme de grains sombres (marron-vert) dans les blasts.

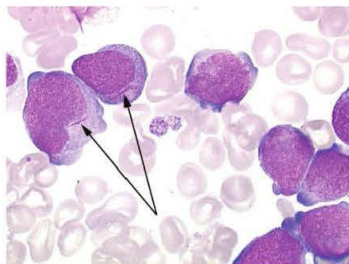


Fig. 4.8. Myélogramme réalisé chez un homme de 24 ans.

Dans la moelle osseuse, la présence de blasts contenant un corps d'Auer volumineux évoque l'existence d'une anomalie cytogénétique particulière : la $t(8;21)$, qu'on confirmera par étude du caryotype (cette anomalie confère un bon pronostic) (LAM 2).

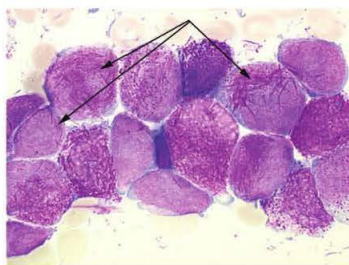


Fig. 4.9. Myélogramme réalisé chez une jeune fille de 17 ans.

Plusieurs blasts contenant de très nombreux corps d'Auer (on parle de « fagots de corps d'Auer »), ce qui définit la LA « à promyélocytes » (LAM 3), constamment associée à l'anomalie cytogénétique $t(15;17)$.

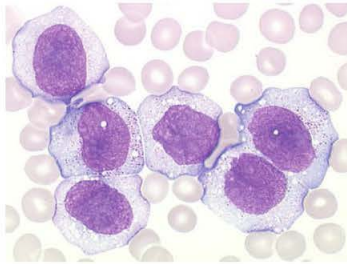


Fig. 4.10. Femme de 47 ans consultant pour anémie, thrombopénie, hyperleucocytose et hypertrophie gingivale.

Les blastes du frottis sanguin ont une taille importante et un cytoplasme abondant, évocateurs de la LA myéloblastique (LAM 5). Pour cette patiente, il s'agit d'une LA secondaire à une chimiothérapie préalable pour cancer du sein ayant utilisé un inhibiteur de topoisomérase II.

3. Cytogénétique (conventionnelle et hybridation in situ)

On observe des anomalies du caryotype dans 50 à 60 % des cas. Il s'agit d'anomalies de nombre ou de structure (délétions, translocations). Ces anomalies permettent de classer plus précisément les divers types de LA ; leur mise en évidence est capitale pour définir le pronostic.

4. Biologie moléculaire

La mise en évidence par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) de divers transcrits de fusion (correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype) ou de certaines anomalies moléculaires a un intérêt pour le pronostic et pour le suivi de la maladie résiduelle après traitement. La recherche de mutations de certains gènes d'intérêt est devenue indispensable pour l'évaluation du pronostic.

5. Cryoconservation de blastes et de matériel cellulaire (tumorothèque)

Elle est systématique, pour pouvoir réétudier le matériel diagnostique en cas de besoin et à titre scientifique.

Classification des leucémies aiguës

Leucémies aiguës myéloïdes

Classification FAB

Sur le plan morphologique, il reste habituel d'utiliser l'ancienne classification franco-américano-britannique (FAB), qui définit huit types de LAM selon le type de blastes prédominants et le degré de différenciation :

- LAM 0 : LA myéloblastique non différenciée ;
- LAM 1 : LA myéloblastique sans maturation ;
- LAM 2 : LA myéloblastique avec maturation ;
- LAM 3 : LA « à promyélocytes » ;
- LAM 4 : LA myélomonocytaire ;

- LAM 5 : LA monoblastique;
- LAM 6 : érythroleucémie;
- LAM 7 : LA mégacaryocytaire.

Classification OMS, 2008

La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2008 regroupe des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires, et classe les LAM en quatre catégories :

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes (30 % des LAM), associées pour la plupart à un bon pronostic : cette catégorie inclut la LA promyélocytaire avec t(15;17), la LA myéloblastique avec t(8;21), la LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16 et la LA monoblastique avec anomalie du gène *MLL*;
- LAM avec dysplasie multilignée (10 à 15 % des LAM) : les cellules myéloïdes en dehors des blastes sont morphologiquement anormales; le pronostic est péjoratif;
- LAM secondaires à une chimiothérapie (10 à 15 % des LAM) : le pronostic est mauvais pour une partie d'entre elles;
- autres types de LAM (40 à 50 % des LAM), qu'on ne peut pas inclure dans les trois premières catégories et qu'on classe suivant la formulation du groupe FAB.

Leucémies aiguës lymphoblastiques

La classification morphologique FAB est sans pertinence. En utilisant la cytométrie de flux, on réalise une classification immunologique : les LAL de type B représentent plus de 85 % des cas et les LAL de type T représentent 10 à 15 % des cas. En fonction de l'expression ou non de divers antigènes, il est possible de définir plusieurs stades B et plusieurs stades T.

La classification OMS sépare les LAL B et les LAL T, et propose un classement des LAL B en fonction des anomalies cytogénétiques associées (lesquelles ont un fort impact pronostique).

Les anomalies cytogénétiques et moléculaires sont également indispensables à rechercher sur le plan pronostic et thérapeutique, par exemple, LAL avec chromosome de Philadelphie (9;22).

C. Autres examens

1. Bilan d'hémostase

La recherche d'une CIVD est indispensable. Elle est souvent présente dans les LA promyélocyaires et les LA très hyperleucocytaires. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lors de la mise en route de la chimiothérapie. La rapidité d'instauration d'un traitement adapté est une urgence vitale.

2. Bilan métabolique

La prolifération tumorale s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire, responsable de complications métaboliques telles qu'hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyperphosphorémie, aboutissant à une insuffisance rénale. L'élévation des LDH est proportionnelle au syndrome de lyse. L'ensemble de ces phénomènes est accru lors de la mise en route de la chimiothérapie et nécessite une réanimation hydroélectrolytique.

Une perturbation du bilan hépatique (cytolysé et/ou rétention) signe souvent des localisations spécifiques.

3. Ponction lombaire

Elle recherche une localisation méningée et permet une administration intrathécale de chimiothérapie. Elle est systématique, même en l'absence de signes d'appel, dans les LAL, les LA

monoblastiques et les LA hyperleucocytaires. La lecture doit être réalisée par un cytologiste spécialisé. Une transfusion plaquettaire est souvent nécessaire avant le geste.

4. Biopsie de moelle

Elle est inutile sauf quand l'aspiration médullaire est impossible et évoque une LA avec myélofibrose associée.

IV. Diagnostic différentiel

En pratique, il se pose peu quand les signes cliniques conduisent à réaliser et à interpréter correctement un hémogramme. Dans les syndromes mononucléotiques de l'adolescent, notamment la mononucléose infectieuse, le tableau clinique peut être inquiétant quand il associe une asthénie profonde, une polyadénopathie et une angine fébrile. L'hémogramme montre une hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles à tous les stades de l'immunostimulation, à bien différencier des blastes leucémiques (cf. [Item 213, au chapitre 13](#)). Par définition, les syndromes myélodysplasiques se différencient des LAM par une blastose médullaire et sanguine inférieure à 20 %.

V. Formes cliniques

A. LA myéloïdes

1. LA promyélocytaire (LAM 3 de la classification FAB) (figure 4.9)

La présentation est en général pancytopénique, avec peu de blastes dans le sang périphérique. Il existe très fréquemment une CIVD. La LA promyélocytaire est caractérisée par une translocation t(15;17) impliquant le gène du récepteur α de l'acide rétinoïque, entraînant la création d'une protéine de fusion limitant la différenciation cellulaire au stade de promyélocyte. Cette anomalie a une implication directe sur le traitement. L'acide tout *trans*-rétinoïque (ATRA) permet de retrouver une différenciation des cellules et d'entraîner des rémissions. L'association de l'ATRA avec la chimiothérapie permet actuellement d'obtenir une survie sans rechute de 80 % à cinq ans.

2. LA monoblastiques (figure 4.10)

Il s'agit très fréquemment de formes hyperleucocytaires. Les localisations extramédullaires (méningées, cutanées, gingivales) sont assez fréquentes et le traitement comporte une prophylaxie méningée.

3. LAM du sujet âgé (> 60 ans)

Elles sont fréquemment associées à des signes de myélodysplasie et à des anomalies caryotypiques complexes. Elles sont en général moins chimiosensibles; la tolérance au traitement intensif décroît avec l'âge.

4. LAM secondaires à une chimioradiothérapie

Ce sont des LAM présentant souvent un caryotype complexe et un mauvais pronostic.

B. LA lymphoblastiques

1. LAL à chromosome « Philadelphie »

Ce sont des LAL B se caractérisant par la présence à l'analyse cytogénétique des blastes de la translocation t(9;22) et du gène chimérique *BCR-ABL* (identique ou quasi identique à celui observé dans la leucémie myéloïde chronique). Elles représentent plus de 30 % des LAL de l'adulte (< 5 % des LAL de l'enfant) et sont de pronostic péjoratif. Elles justifient actuellement un traitement spécifique, avec l'association d'un inhibiteur de tyrosine kinase à la chimiothérapie.

2. LA de type Burkitt (ancienne LAL 3 de la classification FAB) (figure 4.3)

Elle correspond à la phase leucémique du lymphome de même nom. Elle est souvent associée à un syndrome de lyse tumorale majeur susceptible de conduire au décès en quelques heures s'il n'est pas reconnu et traité. Si cet écueil est évité, c'est une forme de bon pronostic chez l'enfant et son pronostic s'améliore chez l'adulte grâce à des programmes de chimiothérapie spécifiques.

VI. Évolution et traitement

A. Évolution générale et pronostic

En l'absence de tout traitement, la LA est mortelle en quelques semaines essentiellement par complications hémorragiques et/ou infectieuses. Ce délai peut cependant être nettement prolongé dans certains cas par un traitement symptomatique (transfusions et traitement des complications infectieuses). Cette attitude est proposée chez les patients de plus de 75 ans chez qui on ne peut envisager de chimiothérapie du fait de la toxicité.

Le pronostic des LA traitées dépend d'un certain nombre de facteurs, dont les plus significatifs sont l'âge (mauvais pronostic surtout après 60 ans), l'existence ou non de comorbidités, la leucocytose (mauvais pronostic si elle est élevée, le seuil variant suivant les formes), la réponse au traitement initial (l'obtention d'une rémission complète est un facteur majeur) et la cytogénétique.

Dans les LAM, l'étude cytogénétique permet de définir trois groupes pronostiques : « favorable » (t(15;17), t(8;21), inv(16)) ; « intermédiaire » (LAM avec caryotype normal¹) ; « défavorable » (caryotypes complexes, anomalies des chromosomes 5 et 7).

Dans les LAL de l'enfant, l'hyperdiploïdie (> 50 chromosomes) ou la présence de certaines translocations sont de bon pronostic, alors que l'hypodiploïdie (< 45 chromosomes) et la t(9;22) sont associées à un mauvais pronostic. Dans les LAL de l'adulte, le pronostic est globalement moins bon que chez l'enfant, et la présence d'une t(9;22), retrouvée chez plus d'un tiers des adultes, est de très mauvais pronostic, nécessitant une thérapeutique spécifique.

Le but du traitement de la leucémie aiguë est double : obtenir une rémission (disparition de la maladie détectable) et éviter les rechutes. Ce traitement repose principalement sur une chimiothérapie intensive et s'accompagne, au moins dans sa phase initiale, d'une insuffisance médullaire sévère et prolongée. De plus en plus souvent, les stratégies sont adaptées aux facteurs pronostiques.

¹ Les LAM avec caryotype normal sont ultérieurement étudiées en biologie moléculaire, à la recherche de certaines anomalies génomiques, de bon ou de mauvais pronostic.

B. Moyens

1. Chimiothérapie

Différents médicaments sont utilisés, toujours associés de façon à bénéficier de différents mécanismes d'action et à empêcher certaines résistances. Les anthracyclines et la cytosine-araboside sont la base du traitement des LAM. On les utilise aussi dans les LAL avec d'autres drogues plus spécifiques de cette maladie, comme la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate (intraveineux et/ou intrathécal) et les corticoïdes.

2. Radiothérapie

Elle n'est utilisée que dans deux indications : irradiation prophylactique ou curative des localisations neuroméningées (LAL de l'adulte et LA monoblastiques) et irradiation corporelle totale, utilisée en préparation aux greffes de cellules souches hématopoïétiques.

3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques : greffe allogénique

Les cellules sont prélevées chez un donneur sain HLA (*Human Leukocyte Antigen*) familial génotypiquement identique ou, en son absence, d'un donneur volontaire non familial HLA-compatible ou d'une greffe de sang de cordon placentaire compatible. L'allogreffe permet de réaliser une préparation chimio- et/ou radiothérapique à visée cytotoxique, mais elle a également un effet curatif propre du fait de la réaction immunitaire antileucémique du greffon. En revanche, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée (autour de 15 %) et ne peut pas être proposée aux sujets trop âgés.

4. Thérapeutiques « ciblées »

Dans certaines leucémies, on utilise des agents à visée différenciatrice (cas de l'acide rétinique dans les LAM 3) ou bloquant spécifiquement un signal intracellulaire dérégulé (cas des inhibiteurs de tyrosine kinases dans les LAL avec chromosome Philadelphie) (cf. [Item 198, au chapitre 18](#)).

C. Conduite du traitement

À l'heure actuelle, ce traitement ne se conçoit que dans des centres spécialisés et suivant des protocoles précis. Il se divise en trois grandes phases, quelle que soit la leucémie.

1. Phase d'induction

Toujours sous forme de chimiothérapie intensive entraînant une aplasie d'au moins deux ou trois semaines, elle vise à obtenir un état de rémission, c'est-à-dire une disparition de tous signes cliniques et biologiques détectables. En pratique, on parle de rémission complète lorsque la moelle contient moins de 5 % de cellules jeunes en cytologie et lorsque l'hémogramme est normal. Cette rémission correspond à une diminution suffisante de la masse tumorale au niveau cytologique, mais pas à une élimination totale des cellules leucémiques (souvent encore détectables par des techniques de biologie moléculaire).

2. Phase de consolidation

Elle cherche à réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles. On utilise dans cette phase des traitements intensifs nécessitant de longs séjours à l'hôpital (chimiothérapie,

autogreffe, allogreffe). Chez l'adulte, hors formes de bon pronostic, on fait le plus souvent une allogreffe en première rémission, alors que chez l'enfant on attend une éventuelle rechute ou on réserve ce traitement à des cas de très mauvais pronostic.

3. Phase d'entretien

Elle concerne surtout les LAL et LA promyélocytaires, sur une période d'environ deux ans.

D. Résultats

- Pour les LAL de l'enfant : on obtient globalement plus de 90 % de rémission complète et plus de 70 % de guérison.
- Pour les LAL de l'adulte : le taux de rémission complète chez l'adulte jeune est de 80 % (beaucoup plus faible chez le patient âgé) mais les rechutes sont fréquentes avec seulement 20 à 30 % de rémissions persistantes (50 % si on peut faire une allogreffe).
- Pour les LAM : on obtient en moyenne 70 % de rémissions complètes (80 % avant 60 ans, 50 % au-delà) et 30 à 40 % de rémissions prolongées (50 % si allogreffe, moins de 25 % après 60 ans).

E. Rechutes

Les rechutes surviennent le plus souvent dans les deux premières années de rémission. Le taux de nouvelle rémission est plus faible et la durée plus courte que dans la première poussée, sauf en cas d'utilisation de modalités thérapeutiques différentes (par exemple, greffe si non utilisée initialement).

VII. Conclusion

Les LA sont des maladies rares, surtout chez le sujet jeune. Les signes cliniques sont souvent peu caractéristiques et il faut savoir y penser, notamment en sachant interpréter correctement un hémogramme. Même si le diagnostic et le traitement relèvent de services très spécialisés, il faut reconnaître les cas nécessitant une prise en charge urgente et comprendre les grands principes du traitement, de plus en plus adaptés à la définition d'entités spécifiques et à la prise en compte des facteurs pronostiques.

Points clés

- Les LA sont caractérisées par la prolifération de cellules hématopoïétiques immatures : les blastes.
- Il en existe deux grandes catégories : les LA lymphoblastiques et les LA myéloïdes.
- Les leucémies de l'enfant sont essentiellement des LA lymphoblastiques.
- Les LA myéloïdes touchent essentiellement l'adulte et leur fréquence augmente avec l'âge (la médiane d'âge est de 65 ans).
- Certains facteurs favorisants sont connus, dont l'exposition à des chimiothérapies ou chimioradiothérapies anticancéreuses antérieures.
- La présentation clinique est très variable. Certaines présentations nécessitent une prise en charge hématologique en urgence : manifestations hémorragiques, hyperleucocytose, LA à promyélocytes.
- Le diagnostic est soupçonné devant des anomalies de l'hémogramme : présence de blastes circulants (non obligatoires, responsables de l'hyperleucocytose quand elle existe) et des signes d'insuffisance médullaire (anémie, leuconeutropénie, thrombopénie).

- La confirmation du diagnostic nécessite systématiquement une ponction médullaire, permettant l'étude des blastes par plusieurs techniques : cytologique, immunophénotypique, cytogénétique et en biologie moléculaire.
- Il existe des sous-types particuliers de LA nécessitant un traitement spécifique.
- L'étude cytogénétique (caryotype des blastes) et l'étude moléculaire sont indispensables pour définir le traitement et pour le pronostic.
- Un envahissement neuroméningé doit être recherché par ponction lombaire dans les LA lymphoblastiques, les LA hyperleucocytaires et les LA monoblastiques.
- La survenue d'une CIVD est quasi constante dans la LA à promyélocytes.
- Le traitement varie selon les types de LA, mais comprend en général une chimiothérapie, associée ou non à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Item 313 – UE 9 – Syndromes myélodysplasiques

- I. Définition, physiopathologie
- II. Facteurs étiologiques
- III. Signes cliniques
- IV. Examens complémentaires à visée diagnostique
- V. Diagnostic différentiel
- VI. Évolution et facteurs pronostiques
- VII. Traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une myélodysplasie.

I. Définition, physiopathologie

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies clonales, fréquentes chez l'adulte au-delà de 60 ans, découvertes devant un tableau d'anémie ou fortuitement devant une ou plusieurs cytopénies sanguines. Le plus souvent idiopathiques, 15 % des cas surviennent cependant dans les années suivant une chimiothérapie ou une radiothérapie pour un autre cancer, mais aussi après exposition à des radiations ionisantes ou au benzène.

Ils sont liés à une atteinte clonale et acquise de la cellule souche hématopoïétique médullaire, qui comporte des anomalies cytogénétiques et génétiques (portant notamment sur les gènes impliqués dans la régulation épigénétique et l'épissage) entraînant une apoptose excessive qui aboutit à un défaut de production de cellules matures et donc à une ou plusieurs cytopénies périphériques (hématopoïèse inefficace par avortement intramédullaire) puis fréquemment, notamment en raison d'une hyperméthylation génique, à une progression vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Leur incidence globale est d'environ quatre cas pour 100 000 habitants par an mais atteint 70 cas pour 100 000 habitants par an de 70 à 80 ans. La médiane d'âge au diagnostic est de 65 à 70 ans.

Il existe plusieurs catégories de syndromes myélodysplasiques définies au sein de la classification OMS (2008) en fonction du nombre de cytopénies, de la présence d'anomalies morphologiques des cellules médullaires et de la présence ou non d'un excès de blastes.

L'évolution est prolongée et relativement indolente dans 70 % des cas, avec aggravation progressive des cytopénies (insuffisance médullaire). Dans 30 % des cas, l'évolution est plus rapide et plus agressive vers une LAM.

Des scores pronostiques, utilisant notamment les anomalies cytogénétiques clonales retrouvées chez la moitié des patients, permettent de prédire la survie globale des patients atteints.

Le traitement présente plusieurs options, soit visant principalement à corriger les cytopénies — et par là même à améliorer la qualité de vie — pour les patients de faible risque,

soit avec le but d'enrayer l'évolution de la maladie chez les patients de haut risque, sans pour autant prétendre à la cure totale (sauf par l'allogreffe de moelle, en fait assez rarement réalisable).

II. Facteurs étiologiques

Les syndromes myélodysplasiques sont des maladies primitives dans 85 % des cas.

Ils sont parfois secondaires. Sont alors impliquées :

- la chimiothérapie : les agents alkylants utilisés de façon prolongée ou, plus récemment, les analogues de purine ou les conditionnements d'autogreffe peuvent entraîner l'apparition d'un syndrome myélodysplasique quatre à dix ans après le traitement ; on retrouve le plus souvent des anomalies cytogénétiques (acquises) caractéristiques (portant généralement sur les chromosomes 5 ou 7 et souvent complexes). Les inhibiteurs des topoisomérases II (anthracyclines, VP16) donnent plutôt des LAM secondaires, non précédées d'un syndrome myélodysplasique. Plus exceptionnellement, le pipobroman, l'azathioprine sont incriminés. Le méthotrexate n'induit habituellement pas de syndrome myélodysplasique ;
- les toxiques : parmi eux, le rôle du benzène est le mieux établi ; la responsabilité du tabagisme est très probable (par le biais des hydrocarbures benzéniques qu'il contient) ;
- les irradiations par des sources de rayons X, d'autant plus que le débit est important et que le champ d'irradiation est large ; noter que l'exposition professionnelle aux radiations ionisantes, au benzène et aux essais nucléaires effectués par la France de 1960 à 1995 (Reggane puis Mururoa) sont reconnues comme maladies professionnelles ;
- les maladies hématologiques acquises : aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne ;
- les maladies constitutionnelles : trisomie 21, anémie de Fanconi, neutropénie de Kostmann, neurofibromatose. Ces diverses maladies, à part la trisomie 21, sont toutes très rares, mais responsables d'un tiers des syndromes myélodysplasiques de l'enfant.

III. Signes cliniques

A. Circonstances de découverte

Les signes révélateurs sont ceux d'une anémie dans 80 % des cas. Il n'existe pas de tableau particulier : en général, il s'agit d'une anémie d'installation progressive qui devient à un certain moment symptomatique chez ces sujets âgés.

Dans de rares cas, la maladie est découverte devant un tableau hémorragique en rapport avec une thrombopénie (avec ou sans thrombopathie), ou un état infectieux lié à la neutropénie.

Parfois, la maladie s'inscrit dans un tableau plus général de maladie à composante dysimmunitaire : association à une polychondrite atrophiante, une vascularite systémique ou un tableau de polyarthrite séronégative.

B. Examen clinique

Il est généralement normal, hormis les signes en rapport avec l'insuffisance médullaire (principalement ceux d'une anémie d'installation chronique).

Une splénomégalie peut être observée ; elle fera évoquer un groupe particulier : les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs.

IV. Examens complémentaires à visée diagnostique

A. Hémogramme

L'hémogramme permet souvent d'évoquer le diagnostic :

- anémie presque constante, d'importance variable : 50 % des patients ont une hémoglobine inférieure à 100 g/l; elle est normochrome, normocytaire ou macrocytaire, et non régénérative dans la majorité des cas;
- thrombopénie fréquente, modérée, rarement inférieure à 50 giga/l, mais un nombre normal ou augmenté n'exclut pas un syndrome myélodysplasique; thrombopénie modérée et saignements évoquent une thrombopathie;
- leucocytes : nombre normal ou diminué, lié à une neutropénie ($< 1,5$ giga/l).

La détermination du nombre des monocytes est importante : un nombre supérieur à 1 giga/l distingue la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), maintenant classée dans un groupe dénommé « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs ». Des anomalies morphologiques des leucocytes, comme par exemple la présence de polynucléaires neutrophiles dégranulés ou avec noyau peu segmenté, sont fréquemment observées. Un petit nombre de blasts (généralement inférieur à 5 %) est présent dans environ un quart des cas (figure 5.1).

B. Myélogramme

Le myélogramme est indispensable au diagnostic : l'examen cytomorphologique de la moelle osseuse montre des anomalies morphologiques dans 75 % des cas, et la ponction médullaire permet en plus de réaliser le caryotype. La moelle est de cellularité normale ou augmentée, contrastant avec les cytopénies périphériques : ce contraste reflète une hématopoïèse inefficace.

Les anomalies morphologiques atteignent une ou plusieurs lignées et peuvent porter à la fois sur le noyau et le cytoplasme des cellules; elles correspondent à une dysmyélopoïèse, dont certaines caractéristiques morphologiques sont particulières et permettent d'évoquer la maladie « myélodysplasie » :

- anomalies des érythroblastes (dysérythropoïèse) : anomalies nucléaires diverses, cytoplasmes mal hémoglobinisés;

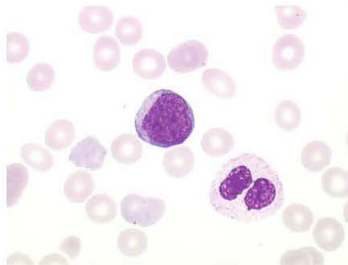


Fig. 5.1. Anomalies des leucocytes sanguins au cours des myélodysplasies.

Dans les anémies réfractaires avec excès de blasts (AREB), on observe souvent des anomalies morphologiques des polynucléaires neutrophiles (cellule de droite, dont le noyau n'a que deux lobes) et un nombre modéré de blasts (cellule du centre). Ici : une AREB chez un homme de 71 ans.

- anomalies des précurseurs granulocytaires (dysgranulopoïèse) : cytoplasme pauvre en granulations, neutrophiles matures mal segmentés (figure 5.2);
- anomalies des mégacaryocytes (dysmégacaryopoïèse) : taille réduite, petit noyau.

Dans environ un quart des cas, le nombre des blastes est augmenté (5 à 19 %) (figure 5.3).

Remarque : Un nombre de blastes supérieur à 20 % dans la moelle osseuse ou le sang définit une LAM.

La quantification de la dysmyélopoïèse (anomalies « absentes », « modérées », « majeures ») et du nombre des blastes permet de classer les malades en diverses catégories selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Une technique cytochimique met en évidence le fer non lié à l'hémoglobine : c'est la coloration de Perls, qui visualise le fer sous la forme de granules dans les érythroblastes (alors appelés sidéroblastes). Dans une forme particulière de syndrome myélodysplasique, les granulations correspondent à des mitochondries surchargées en fer qui se collent autour du noyau, définissant les sidéroblastes « en couronne » caractéristiques de l'anémie réfractaire sidéroblastique (figure 5.4).

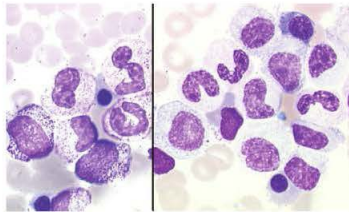


Fig. 5.2. Anomalies médullaires au cours des myélodysplasies.

La moelle des syndromes myélodysplasiques est habituellement riche, mais constituée de cellules morphologiquement (et fonctionnellement) anormales, qui vont pour la plupart mourir avant différenciation totale, ce qui explique la pancytopenie fréquente. Ici, à droite, les cellules de la lignée granulocytaire sont pauvres en granulations, contrastant avec ce qu'on observe dans une moelle normale, à gauche. Ici : cytopénie réfractaire chez une femme de 74 ans.

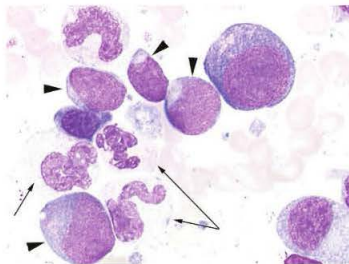


Fig. 5.3. Anomalies médullaires au cours des myélodysplasies.

On observe ici à la fois des granulocytes pauvres en granulations (flèches) et plusieurs blastes (têtes de flèche). Ici : une AREB chez un homme de 64 ans.

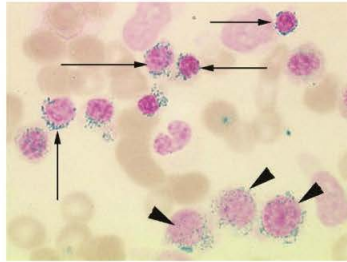


Fig. 5.4. Anomalies médullaires au cours des myélodysplasies.

Au sein des syndromes myélodysplasiques, l'anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI) présente une anomalie de synthèse de l'hémoglobine qui aboutit à l'accumulation de fer dans les érythroblastes. Cet excès de fer est mis en évidence par la coloration de Perls, sous la forme de nombreux grains (têtes de flèche) qui entourent plus ou moins totalement le noyau : cet aspect particulier définit les sidéroblastes en « couronne » (flèches). Ici : une ARSI chez une femme de 67 ans.

C. Examen cytogénétique

La réalisation du caryotype à partir des cellules de la moelle osseuse est souvent indispensable au diagnostic d'un syndrome myélodysplasique et constitue toujours un élément essentiel du pronostic. Il n'existe cependant aucune anomalie caryotypique spécifique des syndromes myélodysplasiques. Le caryotype est anormal dans 50 % des cas des syndromes myélodysplasiques primitifs et dans 80 % des cas de syndromes myélodysplasiques secondaires. Il objective surtout des délétions (perte totale ou partielle d'un ou plusieurs chromosomes). Les translocations équilibrées sont rares. Les chromosomes 5, 7 et 8 sont le plus souvent impliqués ; les anomalies les plus fréquentes sont la délétion du bras du long du chromosome 5, ou $\text{del}(5q)$, la monosomie 7 et la trisomie 8.

L'utilisation de la technique de fluorescence *in situ* après hybridation (FISH) est recommandée en cas d'échec du caryotype conventionnel, notamment chez les sujets jeunes, pour mettre en évidence des anomalies aggravant le pronostic (monosomie 7, trisomie 8).

D. Biopsie médullaire

La biopsie médullaire n'est indispensable et utile qu'en cas de moelle pauvre, c'est-à-dire dans 15 % des cas, ou lorsqu'on suspecte une myélofibrose. Elle devra être réalisée après une étude de l'hémostase, du nombre de plaquettes et en cas de doute d'un temps de saignement ou d'un temps d'occlusion plaquettaire, compte tenu de l'existence fréquente d'une thrombopathie qui majore le risque hémorragique.

E. Autres examens biologiques

Quelques examens biologiques sont indispensables pour le diagnostic différentiel (cf. *infra*) ou dans des cas précis :

- dosage de la ferritine plasmatique chez tous les patients qui vont bénéficier d'un support transfusionnel ;
- dosage de l'érythropoïétine (EPO) sérique pour définir quels patients vont trouver bénéfice à un traitement utilisant une EPO recombinante ;

- dosage de la vitamine B12 et des folates sériques pour le diagnostic différentiel. Plus récemment, deux examens se sont avérés intéressants à visée pronostique (et, dans de rares cas, diagnostique) :
- la recherche de mutations géniques acquises, en particulier sur les gènes impliqués dans la régulation épigénétique (*TET2*, *ASXL1*), l'épissage de l'ARN messager (*SF3B1*), ainsi que les gènes *RAS* et *TP53* ;
- la cytométrie de flux à la recherche d'anomalie des antigènes de surface des cellules médullaires.

V. Diagnostic différentiel

Il n'y a pas de signe pathognomonique de syndrome myélodysplasique.

Quand les cytopénies sont au premier plan, elles sont souvent mais pas toujours associées à des signes morphologiques de dysmyélopoïèse à l'examen de la moelle osseuse. Cette dysmyélopoïèse ressemble parfois à celle observée dans d'autres maladies et nécessite une grande expérience de la part des cytomorphologistes.

Il faut donc savoir éliminer :

- les aplasies ou hypoplasies médullaires (de toutes origines) ;
- mais aussi les autres causes d'insuffisance médullaire qualitative (cytopénie(s) et moelle de richesse normale ou augmentée) :
 - carence en vitamine B12 ou en folates (le dosage sérique de ces deux vitamines est indispensable au moment du diagnostic d'un syndrome myélodysplasique) ;
 - prise de certains médicaments (Rimifon®, chimiothérapies) ou exposition à des toxiques (plomb, cuivre) ;
 - hépatopathie ou effets toxiques de l'alcool ;
 - infection virale (VIH, parvovirus B19) ;
 - maladie inflammatoire chronique ;
 - infiltration médullaire par des cellules leucémiques, lymphomateuses ou de tumeur solide métastasée ;
 - myélofibrose.

Classification des syndromes myélodysplasiques

Il existe différentes classifications, dont la plus ancienne est la classification franco-américano-britannique (FAB) de 1981.

Classification OMS

Révisée en 2008, elle repose sur :

- l'existence d'anomalies morphologiques sur une ou plusieurs des lignées médullaires ;
- le pourcentage de blastes dans le sang et la moelle osseuse ;
- la présence de sidéroblastes « en couronne ».

Elle comprend plusieurs catégories :

- anémie (ou cytopénie) réfractaire simple ou avec dysplasie multilignée quand il existe une ou plusieurs cytopénies ;
- anémie réfractaire sidéroblastique quand on découvre des sidéroblastes « en couronne » dans la moelle osseuse (> 15 %) ;
- anémie réfractaire avec excès de blastes quand il existe un excès de blastes dans la moelle osseuse (mais moins de 20 %) avec ou sans la présence d'un pourcentage limité de blastes circulants ;
- syndromes myélodysplasiques avec del(5q) (ou « syndrome 5q »).

Elle a en outre une valeur pronostique : la présence de blastes dans le sang et/ou un excès de blastes dans la moelle et/ou une dysmyélopoïèse morphologique sont autant de critères défavorables.

Formes particulières au sein de la classification OMS

Le syndrome 5q⁺ atteint surtout les femmes à partir de 60 ans et associe une anémie, souvent macrocytaire et non régénérative, à une hyperplaquettose jusqu'à 1 000 giga/l. Le myélogramme retrouve un aspect particulier avec des mégacaryocytes, géants et monolobés et le caryotype retrouve une délétion du bras long du chromosome 5. Il représente 5 % des syndromes myélodysplasiques et possède un traitement spécifique (le lénalidomide). Son pronostic est généralement favorable.

L'anémie réfractaire sidéroblastique se caractérise par une anémie isolée et un nombre important de sidéroblastes « en couronne » dans la moelle osseuse (> 15 %). Elle représente 5 % des syndromes myélodysplasiques et sa médiane de survie est élevée.

La présence d'une monocytose sanguine supérieure à 1 giga/l confirmée sur plusieurs hémogrammes successifs doit faire évoquer une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). La LMMC a une présentation parfois proche de celle des syndromes myélodysplasiques avec monocytose sanguine et splénomégalie, et parfois proche d'un véritable syndrome myéloprolifératif. Ceci explique qu'elle fait partie du groupe particulier des « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » — ce groupe comprend principalement la LMMC, mais inclut diverses autres maladies beaucoup plus rares.

VI. Évolution et facteurs pronostiques

La survie varie de quelques mois à plusieurs années. Comme il s'agit de patients souvent âgés, les causes de décès sont variables, incluant celles plus particulièrement liées à la myélodysplasie : insuffisance médullaire progressivement croissante (aggravation des cytopénies), complications de la surcharge ferrique hépatique ou cardiaque (posttransfusionnelle), et évolution dans environ 30 % des cas vers une leucémie aiguë myéloïde. Toutefois, notamment dans les formes dites de « faible risque », la moitié environ de ces patients généralement très âgés décèdent d'autres maladies.

Le score IPSS (*International Prognosis Scoring System*), établi en 1997 et révisé en 2012, est le plus utilisé des systèmes de classement pronostiques : il est fondé sur trois critères soit, du plus important au moins important : la présence ainsi que la nature des anomalies cytogénétiques (classées par les cytogénéticiens spécialistes en anomalies de pronostic « bon », « intermédiaire » ou « mauvais »), le pourcentage de blastes médullaires, le nombre de cytopénie(s). Il définit désormais cinq groupes de risque différent : « favorable », « intermédiaire 1 » (souvent regroupés en « faible risque »), « intermédiaire 2 », « élevé » et « très élevé » (souvent regroupés en « haut risque »).

D'autres facteurs aggravent le pronostic, notamment la dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires, l'existence d'une myélofibrose, de certaines mutations géniques (*ASXL1*, *RAS*, *TP53*), la présence d'une surcharge en fer.

VII. Traitement

On sépare schématiquement les patients en deux catégories :

- un groupe de patients de « faible risque » (IPSS faible ou intermédiaire 1), pour lesquels le traitement vise avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie ;
- un groupe de patients de « haut risque » (IPSS intermédiaire 2 ou élevé et très élevé), pour lesquels on envisage un traitement visant à retarder l'évolution de la maladie, voire à l'éliminer (allogreffe de moelle).

Les critères de réponse utilisent :

- la notion de rémission complète et partielle ;
- la notion d'« amélioration hématologique », c'est-à-dire la correction des cytopénies ;
- la notion d'« amélioration de la qualité de vie ».

A. Traitements des cytopénies des syndromes myélodysplasiques de faible risque

1. Anémie

D'une façon générale, la qualité de vie est très corrélée au degré d'anémie dans les syndromes myélodysplasiques, surtout s'agissant de sujets âgés, et cette anémie doit être corrigée du mieux possible. L'utilisation de l'EPO recombinante ou ses dérivés (darbépoïétine) à fortes doses permet à la moitié des patients d'obtenir une correction de l'anémie, d'une durée médiane de deux ans (attention : c'est une indication hors AMM). Le lénalidomide (médicament immunomodulateur) permet de corriger l'anémie du syndrome 5q⁻ dans deux tiers des cas.

Après échec de ces produits, il y a peu de médicaments très actifs et le traitement repose sur des transfusions itératives en concentrés érythrocytaires phénotypés, qui devront maintenir en permanence une hémoglobine sanguine supérieure à 100–110 g/l, donnant au patient une qualité de vie la plus normale possible. Ces transfusions peuvent se compliquer au long cours d'une surcharge en fer ou d'hémochromatose post-transfusionnelle qui devra être prévenue lorsque le taux de ferritine sérique dépasse 1 000 à 2 000 ng/ml en utilisant un agent chélateur du fer.

2. Thrombopénie

Il faut éviter de transfuser ces patients en plaquettes, sauf en cas d'hémorragies ou de gestes chirurgicaux, pour éviter l'allo-immunisation. Des facteurs de croissance plaquettaire, mimant l'action de la thrombopoïétine, sont actuellement en développement avec une efficacité dans 50 % des cas.

3. Neutropénie

Les facteurs de croissance granulocytaires sont peu efficaces. En cas d'infection, le traitement est identique à celui préconisé chez tous les patients neutropéniques : antibiothérapie à large spectre couvrant en première intention les bacilles à Gram négatif du fait du risque de choc septique, prise en charge de la fièvre comparable à celle des patients présentant une agranulocytose toxique (cf. [Item 293, au chapitre 7](#)).

B. Traitement spécifique des syndromes myélodysplasiques de haut risque

1. Agents hypométhylants

Constitués par l'azacytidine (ou plus rarement la décitabine), ils agissent notamment en réduisant l'hyperméthylation qui, dans les syndromes myélodysplasiques, inactive de nombreux gènes et semble jouer un rôle important dans leur progression y compris jusqu'à la LAM. L'azacytidine est ainsi devenu le traitement de référence de la majorité des syndromes myé-

lodyplasiques de haut risque, actif y compris en cas d'anomalies chromosomiques : 60 % environ des patients répondent, pour une durée moyenne de quinze à seize mois, et la survie est allongée de façon significative.

2. Chimiothérapie

Depuis l'avènement des hypométhylants, elle est moins utilisée. Elle est maintenant réservée à des patients jeunes surtout en cas de caryotype normal. La chimiothérapie conventionnelle (à base d'anthracycline et de cytosine arabinoside) donne des résultats inférieurs à ceux des LAM primitives en termes de rémission complète et de survie.

3. Greffe de moelle allogénique

L'allogreffe de moelle est la seule thérapeutique potentiellement curative des syndromes myélodysplasiques. Elle est généralement limitée aux patients ayant un syndrome myélodysplasique de haut risque, âgés de moins de 70 ans et qui doivent avoir un donneur HLA identique, familial ou non, ce qui correspond à 10 à 15 % environ des syndromes myélodysplasiques. L'âge habituellement élevé des patients oriente vers les greffes à conditionnement atténué, moins toxiques que celles à conditionnement myéloablatif.

Points clés

- Les syndromes myélodysplasiques sont des maladies clonales du sujet âgé.
- Ils sont idiopathiques (85 % des cas) ou secondaires à une chimio- ou une radiothérapie.
- Les manifestations révélatrices sont dominées par les signes d'anémie.
- Le diagnostic est souvent évoqué par l'hémogramme.
- L'anémie, parfois profonde, est présente chez 80 % des patients.
- Le diagnostic nécessite la ponction sternale, qui objective une moelle riche contrastant avec les cytopénies périphériques.
- La présence d'anomalies morphologiques des cellules médullaires (dysmyélopoïèse) et la détermination du pourcentage de blastes sont fondamentales pour le diagnostic et le pronostic.
- La classification cytologique de l'OMS a un impact pronostique.
- Un caryotype est indispensable au pronostic et montre des anomalies dans 50 % des cas.
- Le système de score pronostique international (IPSS) utilise trois critères simples et définit quatre groupes de syndromes myélodysplasiques, de risque « faible », « intermédiaire 1 », « intermédiaire 2 », et de risque « élevé ».
- Le traitement proposé est guidé par le score pronostique IPSS (ou IPSS révisé).
- Le traitement de l'anémie (EPO, transfusions, parfois légalidomide) est l'objectif majeur pour les patients de faible risque, car il conditionne en grande partie la qualité de vie.
- Pour les patients à haut risque, les nouveaux traitements utilisant un agent hypométhylant améliorent la survie.
- Chez les patients neutropéniques, le traitement en urgence des infections est également une priorité.
- L'allogreffe de moelle reste le seul traitement potentiellement curatif, mais elle est assez rarement réalisable.

Item 314 – UE 9 – Syndromes myéloprolifératifs

- I. Syndromes myéloprolifératifs : généralités
- II. Leucémie myéloïde chronique
- III. Maladie de Vaquez
- IV. Thrombocyémie essentielle

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une maladie de Vaquez, une thrombocyémie primitive, une leucémie myéloïde chronique.

I. Syndromes myéloprolifératifs : généralités

A. Définition et classification

Les syndromes myéloprolifératifs sont des hémopathies malignes chroniques caractérisées par une hyperproduction de cellules myéloïdes matures par la moelle osseuse. Ils se traduisent sur l'hémogramme par une augmentation des cellules circulantes et cliniquement par une splénomégalie et un risque accru de thromboses. À long terme, tous présentent un risque de transformation en leucémie aiguë.

Les syndromes myéloprolifératifs regroupent principalement quatre maladies, classées selon l'atteinte préférentielle d'une lignée ([tableau 6.1](#)) :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC), liée à une atteinte préférentielle de la lignée neutrophile, aboutissant à une hyperleucocytose avec myélémie ;
- la maladie de Vaquez, liée à une atteinte préférentielle de la lignée rouge ou érythroblastique, aboutissant à une augmentation de production des globules et donc du chiffre d'hémoglobine et du taux d'hématocrite, réalisant une polyglobulie ;

Tableau 6.1. Classification des syndromes myéloprolifératifs

On distingue souvent la maladie de Vaquez, la thrombocyémie essentielle et la myélofibrose primitive qui sont appelées syndromes myéloprolifératifs non-LMC, par opposition à la leucémie myéloïde chronique, dont l'anomalie génétique est connue depuis plus longtemps.

Syndromes myéloprolifératifs		Anomalie génétique
LMC (leucémie myéloïde chronique)		t(9;22), <i>BCR-ABL</i>
Non-LMC	Maladie de Vaquez	Mutation de <i>JAK2</i>
	Thrombocyémie essentielle	Mutation de <i>JAK2</i> ou de <i>CALR</i>
	Myélofibrose primitive	

- la thrombocythémie essentielle liée à une atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire, aboutissant à une augmentation de production des plaquettes et donc à une hyperplaquettose ;
- la myélofibrose primitive, ou splénomégalie myéloïde, caractérisée par une fibrose médullaire associée à l'hyperproduction médullaire.

Il existe d'autres formes de syndromes myéloprolifératifs, rares ou difficiles à classer, qui ne sont pas évoquées dans ce chapitre.

B. Une physiopathologie commune

Sur un plan physiopathologique, les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies acquises et clonales touchant une cellule souche hématopoïétique, dans laquelle survient au cours de la vie une anomalie génétique responsable d'une activation anormale de la signalisation intracellulaire et d'une dérégulation de la prolifération des cellules médullaires qui deviennent indépendantes des facteurs de croissance.

Les cellules sanguines produites en excès sont morphologiquement normales, il n'y a pas de blocage de maturation contrairement aux leucémies aiguës.

Les anomalies oncogéniques des syndromes myéloprolifératifs sont connues : il s'agit le plus souvent d'une anomalie impliquant une protéine à activité tyrosine kinase, comme BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique ou la mutation de JAK2.

C. Circonstances de diagnostic

Un syndrome myéloprolifératif est suspecté sur un hémogramme réalisé à titre systématique ou devant une complication, essentiellement thrombotique, ou après la découverte clinique d'une splénomégalie. Le diagnostic précis de chaque pathologie fait appel à une démarche différente selon les cas (cf. *infra*).

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies touchant plutôt l'adulte dans la seconde moitié de la vie. Cependant, la thrombocythémie essentielle et la leucémie myéloïde chronique peuvent se voir chez l'adulte jeune et même, de façon très rare, chez l'enfant.

D. Évolution

Le risque commun initial des syndromes myéloprolifératifs est celui de thromboses veineuses et artérielles. L'augmentation de la viscosité sanguine due à la masse cellulaire circulante dans les polyglobulies et des propriétés particulières d'adhésivité des plaquettes et des leucocytes les favorisent.

Le risque commun à moyen ou long terme est l'évolution vers une leucémie aiguë, généralement myéloblastique, de pronostic très sombre.

Globalement, les syndromes myéloprolifératifs sont compatibles avec une survie prolongée, parfois en raison de progrès thérapeutiques majeurs comme pour la leucémie myéloïde chronique, ou parce que ce sont des maladies d'évolution lente.

La myélofibrose primitive est la forme clinique la plus grave mais aussi la plus rare de syndrome myéloprolifératif.

II. Leucémie myéloïde chronique

A. Définition

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une anomalie oncogénique toujours présente, la translocation chromosomique t(9;22) et/ou son équivalent moléculaire le gène de fusion *BCR-ABL*, qui se traduit sur l'hémogramme par une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une myélémie équilibrée, souvent associées à une basophilie, une hyperplaquetose et une splénomégalie. Comme dans tous les syndromes myéloprolifératifs, il n'y a pas de blocage de maturation.

B. Physiopathologie

La LMC est une maladie rare mais exemplaire des étapes successives des progrès scientifiques et thérapeutiques en hématologie.

La maladie est liée à la survenue dans une cellule souche hématopoïétique d'une anomalie génétique spécifique, acquise, une translocation réciproque et équilibrée touchant les chromosomes 9 et 22 : la t(9;22) (figure 6.1). Le chromosome 22 est raccourci par l'échange de matériel et historiquement appelé « chromosome de Philadelphie » car découvert par des chercheurs de cette ville en 1960.

La conséquence moléculaire de la t(9;22) est la formation d'un gène et d'un transcrit de fusion entre les gènes *BCR* (situé sur le chromosome 22) et *ABL* (« Abelson », situé sur le chromosome 9).

Le gène *ABL* code une protéine tyrosine kinase cytoplasmique dont l'activité devient permanente par la fusion avec le gène *BCR*. On parle d'activation constitutive de la kinase, qui interagit alors avec de nombreuses voies de signalisation. Les conséquences cellulaires de l'activation de la protéine de fusion *BCR-ABL* une prolifération excessive des cellules de la lignée granulocytose, une diminution de l'apoptose et une perte de l'adhérence cellulaire, ce qui explique l'hyperleucocytose et la myélémie.

C. Circonstances du diagnostic

Le plus souvent il s'agit d'un hémogramme systématique ou, parfois, dans le cadre d'un bilan de splénomégalie, découverte devant des douleurs abdominales à type de pesanteur de l'hypochondre gauche, ou d'un bilan de goutte, d'hyperuricémie. Plus rarement, l'hémogramme aura été prescrit pour asthénie ou altération de l'état général.

La LMC peut survenir à tout âge, mais prédomine chez l'adulte entre 30 et 50 ans. Elle est un peu plus fréquente chez l'homme. Il existe des cas pédiatriques, très rares. La LMC est d'étiologie inconnue mais, dans 5 % des cas, elle est secondaire à une exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes.

D. Diagnostic positif

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est simple dans la grande majorité des cas mais est du ressort du spécialiste d'hématologie.

L'examen clinique révèle une splénomégalie, modérée à volumineuse, le plus souvent isolée.

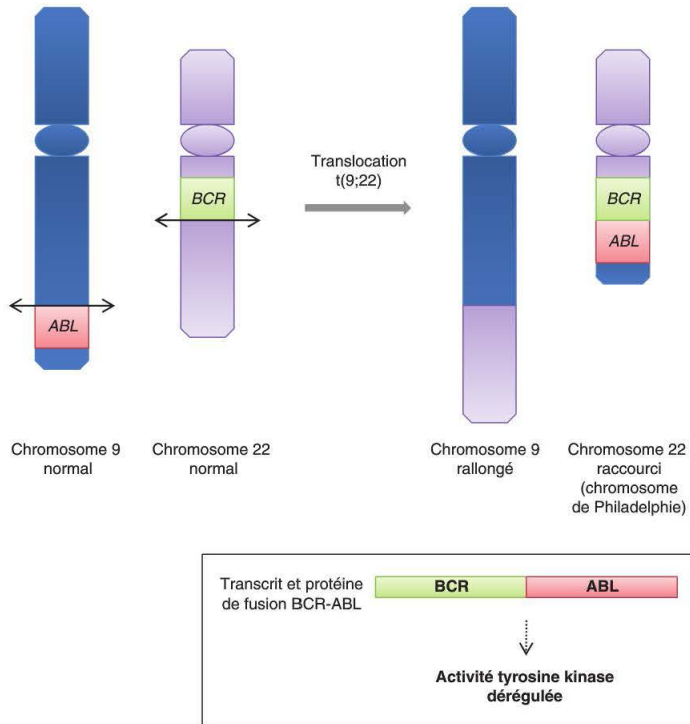


Fig. 6.1. Translocation t(9;22) et formation du gène *BCR-ABL*.

1. Hémogramme

L'hémogramme montre :

- une hyperleucocytose souvent considérable > 50 ou 100 giga/l, parfois beaucoup plus importante encore, constituée de polynucléaires neutrophiles et basophiles et du passage sanguin de précurseurs granuleux, ou cellules granuleuses immatures, constituant une myélémie abondante. La myélémie est équilibrée, c'est-à-dire constituée avant tout de métamyélocytes, de myélocytes, puis de rares promyélocytes. Un faible pourcentage de blastes circulants est possible mais il n'y a pas de hiatus leucémique ;
- une hyperplaquettose en général modérée est fréquente ;
- une petite anémie normochrome normocytaire est possible mais inconstante.

La basophilie est un signe important devant faire évoquer une LMC même si la leucocytose est modérée. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire.

2. Démarche diagnostique

Toute suspicion de LMC implique de rechercher un transcrite de fusion BCR-ABL ou la translocation t(9;22). Cela peut être réalisé sur le sang dans un premier temps par des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique moléculaire.

Associée à un hémogramme évocateur, la détection de BCR-ABL affirme le diagnostic de LMC.

Le bilan médullaire est ensuite obligatoire, réalisé sous forme de myélogramme : il permettra de vérifier l'absence d'excès de blastes (phase chronique) et la réalisation d'un examen cytogénétique complet, à la recherche d'anomalies complexes ou additionnelles.

La biopsie médullaire n'est en règle pas nécessaire.

Un bilan métabolique sera également réalisé (uricémie, fonction hépatique, fonction rénale).

3. Formes cliniques

Rarement, une LMC peut se présenter à l'hémogramme comme une hyperplaquettose prédominante voire isolée ou une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sans myélémie. La recherche de BCR-ABL permet le diagnostic si elle est positive.

E. Diagnostic différentiel

Il dépend de la présentation et ne se pose vraiment qu'avant la recherche de BCR-ABL.

Devant une hyperleucocytose modérée avec ou sans myélémie, les causes inflammatoires, infectieuses et iatrogènes doivent être recherchées par un interrogatoire avec examen clinique précis. Une régénération médullaire peut être évoquée selon le contexte clinique.

Devant une hyperplaquettose prédominante, les thrombocytoses réactionnelles et la thrombocythémie essentielle seront évoquées.

Rarement, le problème d'une splénomégalie isolée se pose. L'hémogramme évocateur conduira à rechercher de BCR-ABL.

Devant une hyperleucocytose avec myélémie déséquilibrée c'est-à-dire constituée d'un excès de cellules immatures (blastes) par rapport aux cellules matures, éventuellement associée à la présence d'éléments érythroblastiques circulants (érythromyélie), le spécialiste évoquera un autre syndrome myéloprolifératif comme une myélofibrose primitive ou un syndrome atypique. La recherche de BCR-ABL est négative.

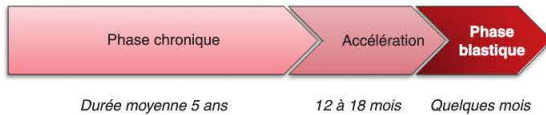
F. Complications et pronostic

Les complications même en cas d'hyperleucocytose majeure sont rares : il peut s'agir d'une crise de goutte liée à l'hyperuricémie fréquente au diagnostic ou, rarement, de thromboses.

L'évolution « naturelle » de la maladie (figure 6.2) est stéréotypée et dominée par le risque de transformation aiguë :

- la LMC débute par une phase chronique, qui dure en moyenne cinq ans ; la majorité des patients est en phase chronique lors du diagnostic ;
- une phase d'accélération suit la phase chronique :
 - plus inconstante, elle dure de douze à dix-huit mois et précède la phase de transformation aiguë ;
 - cliniquement : un amaigrissement, une fièvre sans infection, des douleurs osseuses, des sueurs nocturnes, une augmentation du volume de la rate ;
 - une basophilie, des blastes sanguins qui réapparaissent, une thrombopénie $< 100 \text{ giga/l}$, sont des signes évocateurs d'évolution sur l'hémogramme ;
- la phase de transformation aiguë, ou phase blastique, correspond à une évolution en leucémie aiguë de la leucémie chronique. Il s'agit de formes myéloblastiques de leucémie

Avant l'an 2000



Depuis les traitements ciblés anti-tyrosine kinase

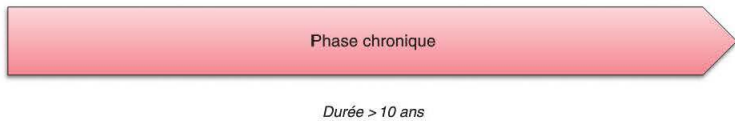


Fig. 6.2. Évolution naturelle de la leucémie myéloïde chronique.

L'évolution spontanée, ou « histoire naturelle », de la maladie est stéréotypée et était constamment fatale en quelques années, malgré les traitements myélosuppresseurs classiques, avant la découverte des médicaments ciblés. Aujourd'hui, grâce aux progrès thérapeutiques, la survie des patients atteints de LMC rejoint celle de la population générale.

92

aiguë dans deux tiers des cas et de formes lymphoblastiques B dans un tiers des cas. Constantes avant les récents progrès thérapeutiques, ces évolutions de la maladie sont de pronostic très défavorable.

Le diagnostic de LMC est parfois (5 à 10 % des cas) posé au stade de phase accélérée ou même de phase blastique. Ce sont donc des situations rares mais de mauvais pronostic. Le diagnostic est fait grâce à l'hémogramme et au myélogramme qui montrent un taux de blastes > 10 % (phase accélérée) ou > 20 % (phase blastique).

G. Principes du traitement

1. Inhibiteurs de BCR-ABL

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique a été révolutionné par la mise sur le marché de médicaments ciblés de type inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-ABL au début des années 2000. Ces médicaments, administrés par voie orale, ont supplanté tous les autres traitements myélosuppresseurs autrefois utilisés.

Le premier d'entre eux, l'imatinib (Glivec®) est toujours largement utilisé en première ligne, à la dose initiale de 400 mg par jour *per os*.

Les ITK de deuxième génération (dasatinib, nilotinib) sont apparus cinq ans plus tard. Encore plus puissants et spécifiques, ils commencent à être utilisés en première intention mais présentent parfois des effets secondaires graves.

On sait depuis peu que ces médicaments peuvent, après quelques années de traitement et chez certains patients en très bonne réponse, être arrêtés sans rechute de la maladie. Il est trop tôt pour savoir si ces patients sont potentiellement guéris de leur LMC mais cet objectif, hors d'atteinte autrefois, est aujourd'hui crédible.

2. Surveillance et suivi de la maladie

La LMC est un modèle de suivi hématologique. La surveillance des patients doit être régulière. Elle associe de façon très protocolisée :

- un examen clinique, avec palpation splénique ;
- une surveillance de l'hémogramme, fréquent au début, pour suivre la diminution puis la disparition de la leucocytose, de la myélémie et des autres anomalies présentes au diagnostic, jusqu'à normalisation complète ;
- une surveillance cytogénétique, imposant un caryotype sur moelle tous les six mois, jusqu'à ce que la t(9;22) soit indétectable ;
- une surveillance moléculaire de la décroissance du taux de transcrit BCR-ABL, réalisée sur un prélèvement sanguin trimestriel puis semestriel. Cette surveillance est en principe poursuivie à vie, même lorsque le taux sera indétectable.

Un des enjeux des nouveaux médicaments ciblés oraux est de convaincre le patient de la nécessité d'une observance parfaite, obligatoire pour l'obtention d'une très bonne réponse clinique et biologique.

3. Allogreffe de cellules souches ou de moelle osseuse

L'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches, seul traitement curateur jusqu'il y a quinze ans, n'est presque plus utilisée depuis l'ère des traitements ciblés par ITK. Elle garde quelques indications en cas de transformation aiguë, de résistance aux médicaments ciblés ou chez les enfants.

Points clés

- La LMC est une leucémie chronique de présentation et d'évolution très homogène, dont l'histoire naturelle est très grave.
- Le diagnostic de LMC est facile grâce à l'existence de la translocation équilibrée réciproque t(9;22) détectable par des techniques cytogénétique ou moléculaire.
- Le pronostic de cette maladie a été révolutionné en quinze ans grâce à la découverte des médicaments ciblés à activité anti-tyrosine kinase (ITK).

III. Maladie de Vaquez

A. Définition

La maladie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée rouge (érythroblastique) et se traduisant cliniquement et biologiquement par une polyglobulie — ou érythrocytose, c'est-à-dire un excès pathologique de la quantité de globules rouges dans la circulation — parfois également accompagnée d'une hyperplaquettose, d'une hyperleucocytose et d'une splénomégalie. Sur un plan génétique, ce syndrome myéloprolifératif est presque toujours associé à une mutation de la protéine tyrosine kinase JAK2.

L'évolution de la maladie de Vaquez est marquée à court terme par un risque de thromboses et à long terme par un risque de transformation en myélofibrose, voire en myélodysplasie ou leucémie aiguë.

B. Physiopathologie

La maladie de Vaquez est une polyglobulie primitive, c'est-à-dire que ce sont les cellules de la moelle osseuse qui sont malades et à l'origine d'une production augmentée de globules rouges sans stimulation « extérieure » (ce qui est le cas des polyglobulies secondaires). Comme tous les syndromes myéloprolifératifs, il s'agit d'une hémopathie maligne clonale touchant la cellule souche hématopoïétique. Il existe dans la moelle osseuse une hyperplasie myéloïde globale prédominant sur la lignée érythroblastique : les progéniteurs hématopoïétiques présentent une autonomie vis-à-vis de l'érythropoïétine (EPO). Cela se traduit par la formation de colonies érythroblastiques *in vitro* même lorsque les cellules hématopoïétiques sont cultivées dans un milieu sans EPO.

Ces anomalies de prolifération cellulaire sont liées à l'existence d'une mutation du gène codant la protéine tyrosine kinase JAK2, la mutation JAK2 V617F (figure 6.3). La protéine JAK2 mutée possède une activité tyrosine kinase constitutive responsable du développement de la maladie. Contrairement à la LMC, il n'y a pas d'anomalie cytogénétique spécifique (détectable sur le caryotype, qui est en général normal) dans la maladie de Vaquez.

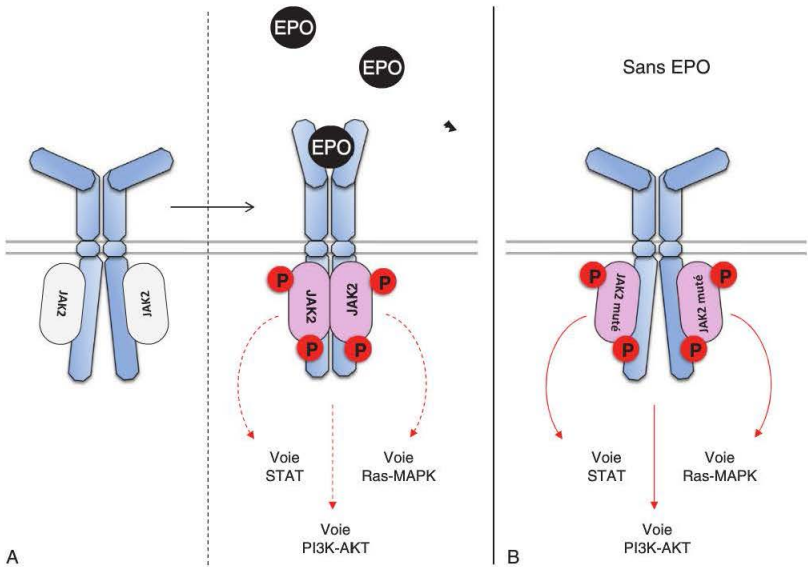


Fig. 6.3. Effet de la mutation activatrice V617F sur la protéine JAK2.

A. La protéine JAK2 normale est associée au récepteur de l'érythropoïétine (EPO). Après la fixation de l'EPO sur la portion extracellulaire du récepteur, les changements de conformation spatiale du récepteur active JAK2. Cet événement est le point de départ des voies de signalisation intracellulaire finement régulées de réponse à l'EPO.
B. La forme mutée de JAK2 (V617F), constitutivement activée, est capable d'activer la signalisation cellulaire même en l'absence de facteur de croissance : les cellules exprimant cette protéine mutée deviennent capables de proliférer sans EPO.

Les « P » cerclés de rouge symbolisent les tyrosines phosphorylées par l'activité tyrosine kinase de JAK2.

C. Circonstances du diagnostic

Survenant généralement après 50 ans, la maladie de Vaquez est un peu plus fréquente chez l'homme.

Les circonstances de découverte sont :

- le plus souvent un hémogramme pratiqué lors d'un bilan ;
- une érythrose apparue progressivement, cutanéomuqueuse, plus visible au niveau du visage et des mains ;
- des signes cliniques liés à l'hyperviscosité (signes vasculaires ou neurosensoriels) : céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies, thrombose veineuse ou artérielle ;
- un signe lié au syndrome myéloprolifératif, principalement prurit à l'eau (prurit aquagénique) ou une splénomégalie.

D. Diagnostic positif

1. Hémogramme

L'hémogramme montre une augmentation proportionnelle de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Les chiffres à partir desquels on suspecte une polyglobulie sont :

- homme : hémoglobine $>18,5$ g/dl ;
- femme : hémoglobine $>16,5$ g/dl.

L'hématocrite est souvent utilisé pour parler de polyglobulie. La mesure de la masse sanguine également : on parle de polyglobulie vraie lorsque le volume globulaire total est supérieur à 125 % de la valeur normale (cf. *infra*).

Il existe dans deux tiers des cas une hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile et une hyperplaquettose.

La vitesse de sédimentation (VS) est faussement nulle ou très basse (du fait du grand excès de globules rouges).

2. Démarche diagnostique

Devant un hémogramme évoquant une polyglobulie, on recherchera à l'examen clinique, avant de pratiquer des examens complémentaires, des signes en faveur d'une hémococoncentration (déshydratation, diurétiques), puis des signes en faveur d'une étiologie pour une polyglobulie secondaire : signes d'insuffisance respiratoire (hypoxie) ou signes évocateurs d'une tumeur sécrétant de l'érythropoïétine (tumeur du rein, tumeur du cerveau).

Dans la maladie de Vaquez, l'examen clinique pourra montrer une splénomégalie, une érythrose, des signes d'hyperviscosité, de prurit, ou liés à une complication thrombotique inaugurale (phlébite, AIT, AVC).

La démarche repose aujourd'hui prioritairement sur la présence ou non d'une mutation du gène *JAK2*, facilement détectée à partir des cellules sanguines.

Mutation *JAK2* présente

La mutation *JAK2* est présente dans plus de 95 % des maladies de Vaquez. C'est donc un marqueur biologique majeur pour le diagnostic.

Cette mutation est cependant retrouvée aussi dans les autres syndromes myéloprolifératifs hors LMC (cf. Diagnostic différentiel), ce qui a conduit à une classification diagnostique des syndromes myéloprolifératifs comportant des critères majeurs et mineurs, établie par l'OMS en 2008.

Classification diagnostique des syndromes myéloprolifératifs (OMS, 2008)

- Deux critères majeurs :
 - hémoglobine supérieure à 18,5 g/dl (homme) ou 16,5 g/dl (femme) à l'hémogramme, ou augmentation de la masse sanguine (critère obligatoire);
 - présence de la mutation V617F de *JAK2* (ou d'une autre mutation de *JAK2*);
 - Trois critères mineurs :
 - érythropoïétine (EPO) sanguine basse;
 - pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques;
 - hyperplasie des lignées myéloïdes à la biopsie ostéomédullaire.
- Le **diagnostic de maladie de Vaquez** est acquis lorsqu'on a :
- les deux critères majeurs + un critère mineur;
 - ou le premier critère majeur et deux critères mineurs.

La réalisation des examens permettant l'obtention des critères mineurs peut être programmée dans l'ordre suivant, *du plus simple au plus invasif* :

- dosage de l'EPO sérique (réalisé avant toute saignée);
- cultures des progéniteurs érythroblastiques *in vitro* (réalisé à partir des cellules sanguines ou médullaires) à la recherche d'une « pousse spontanée », c'est-à-dire l'obtention de colonies érythroblastiques sans adjonction d'érythropoïétine;
- biopsie ostéomédullaire à la recherche d'une hyperplasie des trois lignées myéloïdes et d'une éventuelle myélofibrose.

Mutation *JAK2* absente

Dans cette situation, le plus probable est que le diagnostic de maladie de Vaquez doit être éliminé (la mutation de *JAK2* étant présente dans plus de 95 % des cas de maladie de Vaquez).

La démarche diagnostique comporte alors les étapes suivantes, cliniques et biologiques, souvent intriquées dans le temps :

- affirmation de la polyglobulie vraie par une détermination isotopique du volume globulaire;
- recherche d'une étiologie de polyglobulie secondaire;
- recherche des critères en faveur d'une maladie de Vaquez *JAK2*-négative;
- réalisation d'examens spécialisés.

Détermination isotopique du volume globulaire, ou masse sanguine

La maladie de Vaquez est une polyglobulie vraie (par opposition aux fausses polyglobulies, cf. Diagnostic différentiel) : l'examen qui permet de l'affirmer est la détermination isotopique de la masse globulaire. Cet examen n'est pas nécessaire en cas d'hématocrite supérieur à 60 % chez un homme ou supérieur à 56 % chez une femme. Il tend d'ailleurs à être de moins en moins pratiqué.

La masse sanguine est réalisée par les services de médecine nucléaire par une technique de dilution isotopique d'hématies autologues marquées au chrome 51 ou au technétium 99. Une polyglobulie vraie est définie par un volume globulaire supérieur à 125 % du volume théorique (abaques selon poids, taille et sexe).

Recherche d'une cause de polyglobulie secondaire (cf. Diagnostic différentiel)

Les deux examens majeurs à pratiquer pour rechercher une étiologie de polyglobulie secondaire sont :

- l'imagerie abdominale, en général une échographie, à la recherche d'une tumeur, avec mesure de la rate ;
- les gaz du sang artériels ou, au minimum, une mesure de la saturation artérielle périphérique (oxymétrie de pouls).

Recherche d'éléments cliniques et biologiques en faveur d'une maladie de Vaquez

- Absence de signes en faveur d'une polyglobulie secondaire.
- Prurit à l'eau.
- Splénomégalie.
- Hyperleucocytose.
- Thrombocytose.

Réalisation des examens nécessaires pour rechercher les critères mineurs de l'OMS (cf. supra)

- La concentration d'érythropoïétine (EPO) sérique est en principe diminuée dans la maladie de Vaquez et élevée dans les polyglobulies secondaires, mais il existe des zones de recouvrement rendant l'interprétation parfois difficile.
- Les cultures de progéniteurs hématopoïétiques doivent également être pratiquées, à la recherche d'une pousse spontanée érythroblastique.
- La biopsie ostéomédullaire permet de faire le diagnostic de syndrome myéloprolifératif si elle montre l'hyperplasie myéloïde globale.

E. Diagnostic différentiel

1. « Fausses » polyglobulies

Hémoconcentrations

Il existe une augmentation parallèle de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre d'hématies. Elles correspondent à des tableaux cliniques particuliers : grande déshydratation, brûlures étendues, prise de diurétiques, réanimation.

État de pléthore, ou syndrome de Gaisbock

Il correspond souvent à des hommes jeunes, sédentaires, présentant une surcharge pondérale et autres facteurs de risque vasculaire associés. La mesure de la masse globulaire est alors normale.

Syndromes thalassémiques hétérozygotes

À l'hémogramme, il existe une augmentation isolée du nombre d'hématies, mais elle est particulière, associée à une microcytose des hématies (VGM diminué) et à un hématocrite et une

hémoglobine non augmentés. Le bilan martial est normal et le diagnostic repose sur l'origine géographique, l'enquête familiale et l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Ce tableau ne doit pas être confondu avec celui d'une maladie de Vaquez associée à une carence martiale (par exemple par hémorragies gastriques occultes, fréquentes dans cette maladie) : on retrouve alors également une microcytose sans anémie, mais le bilan martial révèle la carence en fer.

Ne PAS tenir compte du chiffre de globules rouges sur l'hélogramme permet d'éviter de nombreuses erreurs d'interprétation !

2. Vraies polyglobulies

Polyglobulies secondaires

Les polyglobulies secondaires ont en commun :

- une augmentation de la masse globulaire ;
- une absence de mutation de *JAK2* ;
- une érythropoïétine (EPO) sérique non diminuée ou élevée ;
- une absence de pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques ;
- la disparition de la polyglobulie après le traitement de la cause.

Il s'agit de causes hypoxiques ou tumorales : certains tumeurs rénales ou hépatiques peuvent entraîner une sécrétion inappropriée d'érythropoïétine.

Hypoxies

Il s'agit de toutes les hypoxémies prolongées et importantes quelle que soit leur cause. Elles sont dominées par les insuffisances respiratoires chroniques, mais on peut citer aussi le syndrome d'apnées du sommeil, les polyglobulies d'altitude, les shunts artérioveineux, les cardiopathies cyanogènes, un tabagisme important ou les hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène.

Tumeurs

- Rein : cancer surtout, avec peu de signes cliniques.
- Foie : surtout le cancer secondaire du foie sur cirrhose, parfois des tumeurs bénignes.
- Fibrome utérin et autres tumeurs utérines ou ovariennes.
- Hémangioblastome du cervelet : exceptionnel, avec signes cliniques d'hypertension intracrânienne et syndrome cérébelleux.

Polyglobulies constitutionnelles

De façon exceptionnelle, il peut s'agir de polyglobulies congénitales parfois héréditaires liées à des mutations du gène du récepteur de l'EPO ou des gènes impliqués dans la réponse à l'hypoxie et les hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène déjà cités.

3. Autres syndromes myéloprolifératifs

La mutation V617F de *JAK2* est retrouvée dans les autres syndromes myéloprolifératifs hors LMC : thrombocythémie essentielle et myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde). Dans ces deux maladies, la mutation est retrouvée dans environ 50 % des cas, mais il n'y a pas de polyglobulie associée.

F. Complications et pronostic

La maladie de Vaquez entraîne une polyglobulie dont le risque majeur à court et moyen terme est la thrombose. Les risques à long terme sont la transformation en leucémie aiguë ou en myélofibrose.

1. Thromboses veineuses et artérielles

Ce sont les principales complications à redouter au diagnostic et tout au long de l'évolution de cette maladie chronique et la première cause de mortalité et morbidité. Artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperviscosité engendrée par la polyglobulie, à l'hypervo-lémie, à l'hyperplaquettose, mais aussi à des anomalies intrinsèquement liées au syndrome myéloprolifératif.

La prévention des événements thrombotiques est un des objectifs majeurs du traitement
(cf. Principes du traitement).

2. Hémorragies

À l'inverse des thromboses, il existe un risque hémorragique dans la maladie de Vaquez, surtout en cas de thrombocytopénie importante associée et favorisée par l'usage d'antiagrégants plaquettaires.

Des hémorragies digestives à bas bruit sont classiques et peuvent entraîner une carence martiale masquant la polyglobulie, rendant parfois le diagnostic initial un peu difficile.

3. Complications à long terme

Elles sont communes à tous les syndromes myéloprolifératifs : risque de transformation en myélofibrose secondaire ou en leucémie aiguë myéloblastique. Dans la maladie de Vaquez, ces transformations surviennent en règle après une ou deux décennies d'évolution et ne touchent pas la majorité des patients. Les rôles respectifs de l'évolution naturelle de la maladie et des traitements utilisés ne sont pas clairement connus.

4. Pronostic

L'évolution de la maladie de Vaquez est grevée d'une morbi-mortalité secondaire aux complications thrombo-hémorragiques et aux évolutions phénotypiques. La survie médiane est de l'ordre de 75 % à dix ans. Les patients atteints de maladie de Vaquez ont globalement une survie diminuée par rapport à la population générale, contrairement aux patients atteints de thrombocythémie essentielle.

G. Principes du traitement

Le but principal du traitement initial est la prévention des accidents thromboemboliques. Elle sera assurée en maintenant l'hématocrite au-dessous de 45 %, en contenant l'hyperplaquettose, et grâce à un traitement antiagrégant ou anticoagulant en cas de premier épisode veineux.

La lutte contre les facteurs classiques de risque vasculaire (obésité, tabac, HTA, sédentarité) est primordiale et fait partie de la prise en charge de la maladie de Vaquez.

La présence au diagnostic d'un hémocrite > 60 % ou de signes cliniques d'hyperviscosité est une urgence médicale.

Le choix et la mise en route d'un traitement spécifique de la maladie seront effectués par un spécialiste en hématologie. Le traitement médical ne sera pas curateur et le médecin généraliste sera impliqué dans la surveillance au long cours de cette maladie chronique.

1. Saignées

Les saignées constituent le traitement d'urgence des malades symptomatiques et le premier traitement de tous les patients. Il n'y a pas de contre-indication et elles peuvent être réalisées en urgence dans n'importe quelle structure de soins. Elles doivent être prudentes chez le sujet âgé (tolérance hémodynamique).

Elles ont une action immédiate sur le risque vasculaire en diminuant le volume sanguin total. On peut également proposer des saignées en traitement de fond ; elles induisent alors une carence martiale qu'il conviendra de respecter (prévenir le patient et le médecin référent) et, de cette façon, freinent l'érythropoïèse.

Elles favorisent cependant l'hyperplaquettose — qui peut en soi justifier la mise en route d'un traitement cytoréducteur — et sont parfois difficiles à maintenir en traitement au long cours. Chaque saignée est réalisée par ponction veineuse d'environ 300 à 400 ml de sang et sera répétée deux à trois fois par semaine en traitement d'attaque jusqu'à obtention d'un hémocrite inférieur à 45 %, puis tous les un à trois mois en fonction de l'hémocrite.

100

2. Aspirine et anticoagulants

L'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire (100 mg par jour) a montré son efficacité dans la prévention des thromboses dans la maladie de Vaquez et doit donc être systématiquement prescrite en association avec les saignées ou les traitements myélosuppresseurs, sauf contre-indication absolue. Les anticoagulants seront utilisés en cas de thrombose veineuse.

3. Myélosuppresseurs

Si les saignées sont utiles chez tous les patients au début de la prise en charge, *un traitement myélosuppresseur doit être prescrit chez les patients de plus de 60 ans et/ou ayant un antécédent de thrombose* (patients dits de « haut risque »). Ils sont également utiles chez les patients ne tolérant pas les saignées au long cours ou développant une thrombocytopénie importante au cours du temps. Ils sont très efficaces mais posent, pour certains, le problème de leur potentiel leucémogène à long terme.

Hydroxyurée ou hydroxycarbamide (Hydrea®)

C'est le médicament le plus utilisé et qui a l'AMM dans cette indication : gélules de 500 mg, deux à quatre gélules par jour en traitement d'attaque avec un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme au début ; puis posologie selon les résultats de l'hémogramme (un contrôle mensuel de la NFS). Ce médicament entraîne une macrocytose sans conséquences particulières. Ses principaux effets indésirables sont cutanés (sécheresse cutanée, ulcères de jambe ; il favorise le développement de tumeurs cutanées).

Pipobroman (Vercyte®)

C'est une alternative à l'hydroxyurée : comprimés à 25 mg, même type de traitement et de surveillance qu'avec l'Hydrea®. Ce médicament a un potentiel leucémogène plus important que l'hydroxyurée et doit être réservé en deuxième intention ou chez les patients les plus âgés.

Phosphore 32

Ce médicament, très efficace mais hautement leucémogène, n'est plus utilisé en France.

Autres médicaments

L'interféron alpha a montré son efficacité mais n'a pas d'AMM dans cette indication. Il sera plus volontiers prescrit chez les sujets jeunes et les femmes enceintes, par un médecin spécialisé.

En cas d'évolution en myélofibrose secondaire, un inhibiteur de tyrosine kinase anti-JAK2 (ruxolitinib) peut être prescrit mais il n'a pas encore d'AMM en phase chronique de la maladie de Vaquez.

Points clés

- La maladie de Vaquez est une polyglobulie vraie : la quantité totale de globules rouges (volume globulaire total) de l'organisme dépasse 125 % de la valeur normale.
- C'est une polyglobulie primitive : elle est due à une transformation néoplasique de la cellule souche hématopoïétique.
- On évoque une maladie de Vaquez à l'hémogramme quand l'hémoglobine sanguine dépasse 18,5 g/dl chez l'homme et 16,5 g/dl chez la femme.
- La mutation du gène JAK2 est présente dans presque tous les cas (> 95 %) de maladie de Vaquez, mais n'est pas spécifique de la maladie.
- L'érythropoïétine sérique est basse.
- La maladie de Vaquez est définie selon l'OMS par des critères majeurs et des critères mineurs.
- On élimine la majorité des polyglobulies secondaires avec une échographie abdominale et la mesure des gaz du sang artériel.
- Les thromboses constituent la principale complication à redouter tout au long de la vie.
- L'évolution en leucémie aiguë ou l'évolution en myélofibrose secondaire sont deux complications tardives et de mauvais pronostic observées en général après dix à vingt ans d'évolution.
- Les saignées sont le premier traitement à mettre en place, en association à l'aspirine à dose antiagrégante.
- Un traitement myélosuppresseur doit être débuté chez les patients de plus de 60 ans et/ou ayant un antécédent de thrombose.

IV. Thrombocythémie essentielle

A. Définition

La thrombocythémie primitive, plus souvent appelée thrombocythémie essentielle, est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et caractérisé par une thrombocytose (ou hyperplaquettose — ces deux mots sont synonymes) au premier plan.

C'est le moins grave des syndromes myéloprolifératifs avec, notamment, une espérance de vie normale pour les patients atteints si elle est bien prise en charge.

B. Physiopathologie

Environ la moitié des cas de thrombocythémie essentielle sont liés à la même mutation de JAK2 que celle trouvée dans la polyglobulie de Vaquez. La protéine tyrosine kinase JAK2 est en effet également impliquée dans la signalisation du récepteur de la thrombopoïétine et donc dans la production de plaquettes.

Très récemment, des mutations du gène *CALR* codant la calréticuline ont été découvertes dans les cas non mutés pour *JAK2*, mais le rôle de cette protéine dans la physiopathologie de la thrombocythémie essentielle n'est pas encore connu.

Il n'y a pas d'anomalie cytogénétique spécifique de la thrombocythémie essentielle et le caryotype médullaire est donc le plus souvent normal.

C. Circonstances du diagnostic

Il s'agit le plus souvent d'un hémogramme réalisé à titre systématique qui révèle une hyperplaquettose asymptomatique.

Parfois, des signes vasculaires conduisent au diagnostic. Ces signes peuvent être :

- des érythromélagies : très évocatrices, ce sont des douleurs des extrémités très intenses, à type de brûlure, associées à une rougeur de la peau. Elles sont dues à des occlusions de la microcirculation artérielle et disparaissent immédiatement après la prise d'aspirine ;
- des thromboses artérielles (cérébrales, coronaires, des membres) ;
- des thromboses veineuses ;
- rarement, un syndrome hémorragique.

L'examen clinique peut trouver une discrète splénomégalie.

D. Diagnostic positif

1. Hémogramme

L'hémogramme montre :

- une thrombocytose > 450 giga/l, le plus souvent isolée, parfois très importante (jusque 2 000 ou même 3 000 giga/l) ;
- éventuellement une discrète hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ;
- un chiffre d'hémoglobine normal.

2. Démarche diagnostique

La première chose est de s'assurer de la nature chronique de la thrombocytose par la répétition de l'hémogramme (ou en demandant au patient ses hémogrammes antérieurs), puis de rechercher une cause simple de thrombocytose réactionnelle, notamment un syndrome inflammatoire et une carence martiale (cf. Diagnostic différentiel).

Ensuite seront recherchées sur un prélèvement sanguin les mutations de *JAK2* (positive dans 50 à 60 % des cas) et de *CALR* (positive dans 25 % des cas environ).

E. Diagnostic différentiel

1. Thrombocytoses secondaires ou réactionnelles

Malgré l'arrivée des marqueurs moléculaires (*JAK2*, *CALR*), la thrombocythémie essentielle est encore un diagnostic d'élimination : la principale question est de faire la différence avec une hyperplaquettose secondaire.

Les thrombocytoses aiguës passagères seront facilement éliminées par le contexte clinique particulier : régénération médullaire, sortie d'aplasie.

Les thrombocytoses secondaires chroniques dépassent rarement 600 à 800 giga/l. Les deux étiologies principales sont la carence martiale et un syndrome inflammatoire. On recherchera donc cliniquement et biologiquement :

- pour la carence en fer : des circonstances favorisant, une anémie microcytaire, une microcytose isolée ;
- pour le syndrome inflammatoire : des antécédents cliniques de maladie inflammatoire, un contexte infectieux, un cancer, une VS, une CRP augmentée.

Enfin, ne pas oublier que la splénectomie entraîne une thrombocytose chronique modérée, accompagnée de la présence de corps de Jolly sur le frottis sanguin.

2. Autres syndromes myéloprolifératifs

Très rarement, la leucémie myéloïde chronique (LMC) peut se révéler par une thrombocytose franche au premier plan, accompagnée d'une hyperleucocytose et d'une myélémie modérées voire exceptionnellement absentes. La recherche du transcrit BCR-ABL fera la différence.

La maladie de Vaquez peut également se révéler par une thrombocytose prédominante, par exemple en cas d'hémorragie digestive associée induisant une carence martiale ou dans certaines formes particulières de thromboses (thromboses splanchiques et syndromes de Budd-Chiari). Le diagnostic repose alors sur la révélation de la polyglobulie après correction de la carence martiale ou la mesure de la masse sanguine isotopique.

La myélofibrose primitive (anciennement nommée splénomégalie myéloïde) est le plus rare des syndromes myéloprolifératifs. Elle peut se présenter sur l'hémogramme dans sa forme débute par un tableau proche de celui d'une thrombocytemie essentielle. Les mutations de *JAK2* et de *CALR* sont présentes également. Néanmoins, il y a en règle une érythromylémie sur le frottis (érythroblastes circulants et myélémie) et une splénomégalie franche est fréquente. L'examen utile pour faire le diagnostic différentiel est la biopsie ostéomédullaire qui mettra en évidence la fibrose médullaire.

Le diagnostic différentiel entre les différents syndromes myéloprolifératifs n'est pas toujours facile et requiert une expertise clinique et biologique spécialisée.

3. Syndromes myélodysplasiques

Certaines formes de syndromes myélodysplasiques s'accompagnent de thrombocytose. L'analyse cytologique sanguine et médullaire couplée à une analyse cytogénétique (caryotype médullaire) fera la différence.

F. Complications et pronostic

1. Thromboses veineuses et artérielles

Le principal risque initial et qui persiste à court et moyen terme est la thrombose. Elles sont à redouter tout au long de l'évolution. Artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperplaquetose, mais pas seulement, car le risque existe même avec un nombre de plaquettes modérément augmenté et persiste même après correction de ce nombre sous traitement. Les plaquettes et autres cellules sanguines (notamment les leucocytes) présentent également des anomalies qualitatives intrinsèquement liées au syndrome myéloprolifératif qui favorisent les thromboses.

Dans la thrombocytemie essentielle comme dans la maladie de Vaquez, la prévention des événements thrombotiques est un des objectifs majeurs du traitement.

2. Hémorragies

Il existe aussi un risque hémorragique, lié à une thrombopathie (défaut des fonctions plaquet-taires) associée. Ce risque est plus important en cas de thrombocytose extrême (supérieure à 1 500 giga/l) et majoré par la prescription d'antiagrégants plaquettaires. Les gestes invasifs (biopsie, chirurgie) doivent être faits avec précaution, en prenant en compte ce risque hémor-ragique, tant que les plaquettes sont élevées.

3. Complications à long terme

Le risque à long terme est la transformation hématologique en leucémie aiguë ou en myélofi-brose, comme dans les autres syndromes myéloprolifératifs ; mais la thrombocytémie essentielle est la forme la moins grave et ce risque est inférieur aux autres syndromes myéloprolifératifs. La transformation surviendra chez une minorité de patients, en règle après plusieurs dizaines d'années d'évolution.

4. Pronostic

L'espérance de vie des patients atteints de thrombocytémie essentielle est voisine ou identique à celle de la population générale du même âge, si la maladie est correctement prise en charge.

G. Principes du traitement

Le choix et la mise en route d'un traitement spécifique de la maladie seront effectués par un spécialisé en hématologie. Le traitement médical ne sera pas curatif et le médecin référent sera impliqué dans la surveillance au long cours de cette maladie chronique.

Comme dans la maladie de Vaquez, les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être recher-chés et corrigés systématiquement (tabac, diabète, HTA, dyslipidémie, etc.).

1. Aspirine et anticoagulants

Le but principal du traitement initial est la prévention des accidents thromboemboliques. On utilise en général un traitement antiagrégant plaquettaire sous la forme d'aspirine à faible dose (75 à 100 mg par jour). Cependant, contrairement à la maladie de Vaquez, il n'y a pas d'étude ayant démontré formellement le bénéfice d'un tel traitement dans la thrombocytémie essentielle.

Un traitement anticoagulant sera instauré ou poursuivi en cas d'antécédent thrombotique. La durée du traitement anticoagulant est mal codifiée et est affaire de spécialiste.

2. Myélosuppresseurs

L'objectif est de normaliser de chiffre de plaquettes, même si on sait que cela ne fait pas complètement disparaître le risque de thrombose. Un traitement myélosuppresseur est formel-lement indiqué chez les patients ayant un ou plusieurs de facteurs de risque suivants : un âge supérieur à 60 ans ; un antécédent de thrombose ou d'hémorragie ; des plaquettes supérieures à 1 500 giga/l.

Hydroxyurée ou hydroxycarbamide (Hydrea®)

Très efficace, c'est le médicament le plus utilisé, mais qui pose le problème de son éventuel potentiel leucémogène à long terme, préoccupant dans une maladie indolente comme la thrombocytémie essentielle. L'hydroxyurée entraîne une macrocytose.

Anagrélide (Xagrid®)

Ce médicament agit spécifiquement sur la lignée mégacaryocytaire et a l'AMM pour le traitement de deuxième ligne de la thrombocythémie essentielle, en cas d'intolérance ou de résistance à l'hydroxyurée. Il est également souvent proposé chez l'adulte jeune en alternative à l'hydroxyurée, car il ne semble pas être leucémogène. Ses principaux effets indésirables sont liés à ses propriétés inotropes positives (palpitations, insuffisance cardiaque) et nécessitent une surveillance cardiologique étroite.

Autres médicaments

Comme dans la maladie de Vaquez, l'interféron alpha est parfois utilisé chez les sujets jeunes et les femmes enceintes, mais il n'a pas d'AMM dans cette indication. Dans les rares myélofibroses secondaires, le ruxolitinib (inhibiteur de tyrosine kinase anti-JAK2) peut être prescrit.

Points clés

- La thrombocythémie essentielle est un syndrome myéloprolifératif souvent asymptomatique et d'évolution lente.
- Le diagnostic différentiel principal consiste à éliminer une thrombocytose réactionnelle (carence martiale ou syndrome inflammatoire).
- La moitié des cas de thrombocythémie essentielle est associée à la mutation de *JAK2* et des mutations de *CALR* ont été décrites dans les autres cas.
- Tous les syndromes myéloprolifératifs peuvent se révéler par une hyperplaquettose et le diagnostic précis peut parfois être difficile (importance de la biopsie médullaire et la recherche de *BCR-ABL*).
- Le traitement vise surtout à prévenir les thromboses artérielles et veineuses.

Item 293 – UE 9 – Agranulocytose médicamenteuse¹

- I. Définition et mécanismes
- II. Diagnostic positif
- III. Diagnostic différentiel
- IV. Prise en charge d'une agranulocytose fébrile
- V. Évolution

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

I. Définition et mécanismes

Les agranulocytoses médicamenteuses représentent un accident hématologique iatrogénique fréquent (2,4 % des accidents iatrogéniques), dont le pronostic reste mauvais, avec 5 % de décès même si la prise en charge est précoce et adaptée. L'agranulocytose est théoriquement définie par l'absence totale des granulocytes (ou polynucléaires) neutrophiles du sang circulant, mais la question est étendue en pratique aux neutropénies profondes ($< 0,5$ giga/l).

Le risque majeur d'une agranulocytose quel qu'en soit le mécanisme est infectieux.

Le diagnostic repose sur l'enquête étiologique (interrogatoire) et l'hémogramme.

Il existe deux grands types d'agranulocytose médicamenteuse :

- les agranulocytoses secondaires à une altération de la production médullaire de granulocytes par un *mécanisme toxique* : le médicament induit une hypoplasie puis une aplasie de chacune des lignées myéloïdes (ralentissement et arrêt de croissance des progéniteurs, disparition des précurseurs), qui débute parfois plus sélectivement par la lignée granulocytaire, et aboutit finalement à une pancytopenie :
 - il s'agit du mécanisme le plus fréquent, et en général attendu, apparaissant dans les jours suivant l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique. La profondeur de l'aplasie postchimiothérapique (nadir) dépend de plusieurs facteurs : l'âge, les thérapeutiques antérieures, la maladie causale, la nature et la dose de la chimiothérapie elle-même ;
 - beaucoup plus rarement, certaines agranulocytoses médicamenteuses (pour certains psychotropes notamment) ont une survenue du même type mais non prévisible : elles ne manifestent aucune tendance à la régression spontanée ;

¹ Ce chapitre est à considérer également comme partie intégrante de l'item 187 – Fièvre chez un patient immunodéprimé.

- les agranulocytoses aiguës médicamenteuses, d'origine périphérique *immunoallergique* intéressent *uniquement la lignée granulocytaire*. La toxicité est indépendante de la dose administrée, mais nécessite un contact « sensibilisant » avec le médicament : soit un traitement sur une période de plusieurs jours, soit un contact préalable (parfois lointain, de plusieurs années) suivi de la réintroduction du médicament. Le mécanisme « haptène-carrier » en est un modèle classique (il y en a d'autres) : le médicament n'est pas immunogène par lui-même mais le devient (haptène) s'il se couple à une protéine plasmatique (*carrier*) ou se fixe à une protéine de la membrane du granulocyte, induisant l'apparition d'anticorps anti-« médicament protéine² ». Ces anticorps se fixent sur le complexe médicament protéine (directement sur la membrane ou indirectement, d'abord dans le plasma, puis le complexe antigène-anticorps se fixe sur la membrane du neutrophile) et activent le complément, produisant une disparition rapide (en quelques heures) des neutrophiles du sang périphérique. Ce type d'agranulocytose est aigu, brutal et a donné sa redoutable réputation au phénomène ; mais il est en fait devenu minoritaire aujourd'hui, depuis l'éviction des dérivés du pyramidon et de la phénylbutazone. Du fait de leur faible incidence (de l'ordre de trois à seize cas pour un million par an), le risque d'agranulocytose est généralement méconnu par les essais thérapeutiques pré-marketing et il est nécessaire d'y penser devant l'introduction de toute nouvelle classe thérapeutique ou d'une modification substantielle d'un médicament antérieurement considéré comme « non suspect ».

II. Diagnostic positif

A. Diagnostic clinique

1. Circonstances de découverte

L'agranulocytose aiguë médicamenteuse (immunoallergique) est essentiellement observée chez l'adulte, avec une prédominance féminine. Elle est soit asymptomatique, révélée alors par des examens biologiques fortuits ou de surveillance, soit responsable d'une infection. Le tableau infectieux est généralement d'installation très brutale et inopinée. La population cellulaire cible du mécanisme immunologique peut être plus ou moins avancée dans l'hématopoïèse, ce qui explique un délai de recouvrement variable.

L'agranulocytose par toxicité élective ou prédominante pour les granuleux est moins connue : elle apparaît souvent progressive, dose comme temps-dépendante : certains médicaments comme les phénothiaziques, les sels d'or, les antithyroïdiens de synthèse, les dérivés du chloramphénicol dont l'utilisation réapparaît et les antihistaminiques de type 2 (antiulcéreux efficaces désormais très peu utilisés) justifient ainsi une surveillance particulière.

L'agranulocytose liée à une aplasie médullaire postchimiothérapie est habituellement prévisible et attendue ; elle peut être dépistée par des contrôles systématiques de l'hémogramme, nécessité impérative en cas de délivrance d'une chimiothérapie intensive. À la symptomatologie infectieuse se surajoutent, à des degrés variables, un syndrome anémique et des signes hémorragiques cutanéomuqueux, traduisant l'atteinte associée des lignées érythrocytaire et plaquettaire.

2. Tableau infectieux

Il est souvent d'installation brutale quel que soit le mécanisme : en effet, la neutropénie toxique ne se manifeste qu'à un stade évolué, tandis que les formes immunoallergiques sont brutales. Ce tableau associe :

² Plus rarement, le médicament altère une protéine de la membrane du granulocyte et produit des autoanticorps.

- une fièvre supérieure à 38,5 °C, en rapport avec une infection documentée ou parfois d'origine indéterminée. Parfois, il s'agit d'un tableau infectieux résistant à une antibiothérapie de première intention bien conduite. L'infection peut aussi être bien localisée (cutanée, ORL, pneumologique, etc.) ou entrer dans le cadre d'une septicémie : frissons et tachycardie sont objectivés et une mauvaise tolérance hémodynamique avec baisse tensionnelle voire état de choc inaugural n'est pas rare. L'absence de foyer infectieux local est habituelle à la phase initiale, le profond déficit en polynucléaires neutrophiles ne permettant pas la formation de pus;
- des lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des muqueuses, qui sont en relation directe avec le déficit en polynucléaires neutrophiles. Ces lésions sont hyperalgiques, creusantes, susceptibles de se surinfecter, et prédominent au niveau de la cavité buccale (« angine ulcéro-nécrotique », extrêmement évocatrice), mais elles peuvent intéresser toutes les muqueuses.

B. Diagnostic biologique

1. Hémogramme

Dans les agranulocytoses vraies, le nombre des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,2 giga/l et parfois égal à zéro. La neutropénie est sévère (risque infectieux majeur) au-dessous de 0,5 giga/l si bien que parler d'agranulocytose en dessous de 0,5 giga/l n'est pas une faute. On parle de neutropénie pour des valeurs de polynucléaires neutrophiles < 1,5 giga/l.

Les autres paramètres de l'hémogramme sont indispensables au diagnostic :

- dans l'agranulocytose de mécanisme toxique, la leucopénie est nette, avec agranulocytose plus ou moins totale, et la formule leucocytaire ne retrouve pas de cellules anormales. Lorsque la cause est une chimiothérapie anticancéreuse, il s'y associe de façon constante une anémie et une thrombopénie dont l'importance variable est parfois majeure (pancytopenie plus ou moins sévère);
- dans l'agranulocytose de mécanisme immunoallergique, la leucopénie est fréquente, avec agranulocytose souvent complète (zéro granulocytes neutrophiles), persistance des autres leucocytes du sang sur la formule leucocytaire (on observe toutefois fréquemment une lymphopénie associée), et on ne retrouve pas de cellules anormales (blastes, cellules de lymphome). Il n'y a habituellement ni anémie ni thrombopénie.

2. Étude de la moelle osseuse

Le myélogramme est indispensable devant toute agranulocytose, sauf si celle-ci est secondaire à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse. Si le tableau est alors étendu à un aspect de pancytopenie, la biopsie ostéomédullaire devient également nécessaire malgré les risques infectieux qu'elle comporte.

Le frottis médullaire est de richesse diminuée par disparition totale ou partielle de la lignée granulocytaire, avec respect des mégacaryocytes, des érythroblastes, des lymphocytes et des plasmocytes, dont les pourcentages apparaissent augmentés en valeur relative. La lignée granulocytaire présente deux aspects :

- soit absence totale de cellules de la lignée granulocytaire;
- soit présence des précurseurs les plus immatures (myéloblastes et promyélocytes) en nombre variable avec absence des éléments plus matures. Ceci correspond à l'aspect de « blocage de maturation », en réalité souvent un « arrêt de maturation » au stade du promyélocyte permettant d'évoquer un début de reprise de la granulopoïèse, et donc la possible réapparition de neutrophiles matures dans les jours à venir (figure 7.1). Les promyélocytes dans ces agranulocytoses sont bien sûr normaux, sans corps ni fagots d'Auer, ce qui écarte l'éventualité d'une leucémie aiguë à promyélocytes.

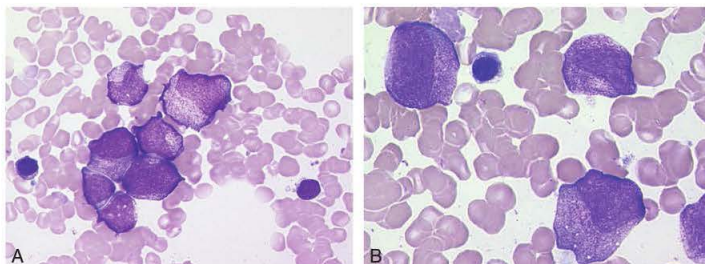


Fig. 7.1. Frottis médullaires au cours d'une agranulocytose aiguë médicamenteuse.

On observe ici uniquement les cellules les plus immatures de la lignée granulocytaire (myéloblastes et promyélocytes) et aucune cellule plus différenciée, définissant l'aspect de « blocage » ou d'« arrêt » de maturation de la lignée granuleuse.

Aspect au faible grossissement à gauche et au fort grossissement à droite.

C. Enquête étiologique en cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse

- L'identification du médicament responsable repose sur l'*interrogatoire* du malade et de son entourage et la *discussion avec le centre de pharmacovigilance*.
- De très nombreux médicaments peuvent être mis en cause : antithyroïdiens de synthèse, psychotropes, anticonvulsivants, anti-inflammatoires, antibiotiques, antidiabétiques, anti-diurétiques, médicaments à tropisme cardiovasculaire, etc. (cf. encadré).
- Tout médicament nouveau est potentiellement dangereux.
- Les critères d'imputabilité sont établis par les centres de pharmacovigilance, auxquels ces accidents doivent impérativement être déclarés. Plusieurs examens biologiques sont proposés, incluant :
 - la culture des progéniteurs médullaires en présence et en l'absence de sérum du patient et du médicament en cause ;
 - la recherche d'anticorps anti-granulocytes par immunofluorescence ;
 - des techniques immunoenzymatiques mettant en évidence un anticorps anti-granulocytes.

Aucun de ces tests n'est parfait, ni simple à réaliser, ni utilisé en pratique quotidienne.

Principaux médicaments associés à des agranulocytoses

- Clozapine.
- Défériprone.
- Antibiotiques : carbimazole, dapson, pénicilline G à fortes doses.
- Antithyroïdiens.
- Autres : diprydone, ticlopidine, procainamide, rituximab, sulfasalazine.

III. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une agranulocytose aiguë médicamenteuse ne se pose guère : il s'agit en effet de l'étiologie prédominante d'agranulocytose acquise et isolée de l'adulte. La situation n'est difficile que si le syndrome septique se complique de CIVD, ce qui est exceptionnel.

Dans tous les cas, les rares leucémies aiguës ou myélodysplasies révélées par une agranulocytose sont diagnostiquées par le myélogramme.

Les neutropénies secondaires à un grand nombre d'infections virales n'atteignent en général pas le stade d'agranulocytose.

Il est exceptionnel d'être confronté au problème d'une agranulocytose conséquence et non cause d'une infection bactérienne septicémique très sévère.

Devant une neutropénie ancienne et stable, chez des sujets africains, il faut évoquer une neutropénie ethnique. Parfois profondes, celles-ci ne confinent cependant pas à l'agranulocytose.

IV. Prise en charge d'une agranulocytose fébrile

Il s'agit d'une urgence thérapeutique imposant une hospitalisation immédiate, particulièrement en cas de signes de sepsis sévère, avec la mise en œuvre de toutes les mesures d'asepsie appropriées (dont l'hospitalisation en chambre seule).

Cette attitude peut être modulée en cas de neutropénie post-chimiothérapique de courte durée, en l'absence de signes de gravité et si une surveillance à domicile est possible.

Le problème infectieux immédiat est bactérien, dominé par le risque de choc septique en cas de développement d'une bactériémie à bacille à Gram négatif, qu'il faut savoir identifier (fièvre, hypotension artérielle, tachycardie, marbrures, signes de défaillance multiviscérale). Le traitement de l'état septique nécessite la prise d'une voie veineuse, la restauration de l'état hémodynamique, l'oxygénation et la mise en place immédiate d'une antibiothérapie à large spectre. L'arrêt du médicament en cause ou présumé est indispensable.

Après deux ou trois séries d'hémocultures à une demi-heure d'intervalle (sur veine périphérique ET sur chambre implantable ou cathéter central s'il y a lieu), éventuellement associées à d'autres prélèvements bactériologiques orientés par la clinique et à une radiographie thoracique, une antibiothérapie empirique par voie veineuse doit être instaurée (double, synergique, à large spectre). Cette procédure, indispensable, rend compte du fait que plus de 50 % des épisodes fébriles inauguraux chez les malades présentant une agranulocytose médicamenteuse resteront non documentés.

L'antibiothérapie de première ligne doit cibler en priorité les germes les plus dangereux, c'est-à-dire les bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*).

En l'absence d'obtention rapide de l'apyrexie, la positivité éventuelle de l'une des hémocultures réalisées avant l'institution de l'antibiothérapie pourra orienter une modification du traitement. La conjonction de la sortie d'agranulocytose (neutrophiles 0,5 giga/l) et d'une apyrexie stable permettra l'arrêt de l'antibiothérapie.

Chez les patients présentant une agranulocytose de longue durée, un risque infectieux fongique (candidoses, aspergillose invasive) se surajoute au risque bactérien. Une mesure consistera en leur hébergement en chambre ventilée par un air stérile (pression positive ou flux lumineux) dès l'installation des cytopénies afin de minimiser le risque d'aspergillose invasive ultérieure. En cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse ou d'aplasie médullaire après chimiothérapie pour tumeur solide ou lymphome, la restauration d'un nombre de neutrophiles supérieur à 0,5 giga/l excède rarement une dizaine de jours et le risque de survenue dans un second temps d'une mycose invasive (candidose, aspergillose) est quasi inexistant.

V. Évolution

A. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire postchimiothérapique

La durée de l'agranulocytose est très variable, de quelques jours à plusieurs semaines, dépendant de l'intensité de la chimiothérapie délivrée. C'est dans ce cadre que sont parfois prescrits des facteurs de croissance hématopoïétiques de type G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), dont ce n'est pas l'indication de mise sur le marché.

B. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle

Le médicament présumé responsable doit être immédiatement et définitivement arrêté.

En l'absence de restauration hématopoïétique spontanée, le traitement sera celui des aplasies médullaires graves.

C. Agranulocytose aiguë médicamenteuse (cf. encadré)

Le médicament présumé responsable doit être immédiatement et définitivement arrêté.

À l'arrêt du médicament en cause, l'ascension du chiffre des polynucléaires neutrophiles au-delà de 0,5 giga/l — limite suffisante pour contrôler une infection bactérienne avec l'aide de l'antibiothérapie appropriée — se produira d'ordinaire en un délai de huit à dix jours et la normalisation sera ensuite rapide, parfois précédée par une monocytose puis une myélémie et une polynucléose neutrophile transitoire dite « de rebond ».

L'intérêt de recourir au facteur de croissance granulocytaire G-CSF pour réduire la période d'agranulocytose est controversé. Il n'y a pas d'indication à la transfusion de concentrés granulocytaires.

Le malade devra se voir remettre un certificat relatant l'accident intervenu et proscrivant définitivement le médicament responsable ainsi que les molécules ayant le même principe actif, à produire devant tout nouveau prescripteur.

La mortalité par choc septique avant la correction de l'agranulocytose reste un risque, mais elle est devenue rare depuis les progrès de la réanimation hématologique.

Prise en charge initiale et durant les premiers jours d'un malade présentant une agranulocytose médicamenteuse fébrile

- Hospitalisation immédiate dès la constatation de l'hyperthermie, prise d'une voie veineuse.
- Réalisation de deux à trois hémocultures à une demi-heure d'intervalle.
- Radiographie de thorax.
- Éventuellement, autres prélèvements orientés par la clinique.
- Bi-antibiothérapie empirique par voie veineuse associant -lactamine active vis-à-vis du *Pseudomonas* (uréidopénicilline, céphalosporine de troisième ou quatrième génération, carbapénème) et aminoside (si sepsis sévère) ou fluoroquinolone (en cas de contre-indication aux aminosides notamment).

- Si l'apyrexie n'est pas obtenue en quarante-huit à soixante-douze heures, prendre en compte la positivité éventuelle d'une hémoculture et ajouter éventuellement un glycopeptide s'il existe un élément clinique évocateur le justifiant.
- L'évolution et la prise en charge ultérieures dépendront de la durée de la phase d'agranulocytose (inférieure ou supérieure à dix jours).

Points clés

- L'agranulocytose correspond à une neutropénie profonde, inférieure à 0,5 giga/l.
- Il existe deux grands types d'agranulocytoses médicamenteuses : celles secondaires à un agent toxique (souvent attendues s'il s'agit de chimiothérapies) et celles de nature immunoallergique qui sont le plus souvent imprévisibles.
- L'agranulocytose aiguë médicamenteuse (immunoallergique) est essentiellement observée chez l'adulte, avec une prédominance féminine.
- Le risque majeur d'une agranulocytose, quel qu'en soit le mécanisme, est infectieux.
- Le tableau infectieux est le plus souvent d'installation brutale, avec fièvre et modifications hémodynamiques pouvant conduire rapidement à un choc septique.
- Des lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des muqueuses, particulièrement l'angine ulcéro-nécrotique, sont évocatrices.
- Le diagnostic biologique repose sur l'hémogramme, où l'agranulocytose (<0,5 giga/l) est associée ou non à une pancytopenie selon le mécanisme responsable.
- La réalisation du myélogramme est indispensable, sauf si l'agranulocytose est attendue après une chimiothérapie anticancéreuse. L'examen exclut les exceptionnelles leucémies aiguës avec agranulocytose isolée et montre parfois l'aspect d'« arrêt » ou « blocage de maturation » au stade promyélocyte ou myélocyte.
- Il n'y a pas d'examen biologique qui permette un diagnostic étiologique de certitude et qui soit utilisé en pratique quotidienne.
- Il s'agit d'une urgence thérapeutique imposant une hospitalisation immédiate en chambre seule ainsi que la mise en œuvre de toutes les mesures d'asepsie appropriées.
- Le problème infectieux immédiat est bactérien, dominé par le risque de choc septique, qu'il faut savoir identifier et traiter.
- Une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être instaurée d'emblée, sans attendre les résultats d'une hémoculture.
- La durée prévisible d'une agranulocytose médicamenteuse varie entre quelques jours et trois semaines.
- Le risque de surinfection fongique est possible quand l'agranulocytose est prolongée.
- De très nombreux médicaments peuvent être mis en cause dans l'agranulocytose immunoallergique, et toute nouvelle molécule est *a priori* suspecte.
- Pour l'agranulocytose médicamenteuse immunoallergique, l'arrêt définitif du médicament en cause ou présumé est indispensable.

Item 315 – UE 9 – Leucémie lymphoïde chronique

- I. Diagnostic positif
- II. Diagnostic différentiel
- III. Pronostic et évolution
- IV. Complications
- V. Notions sur le traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable de l'infiltration médullaire, sanguine et parfois ganglionnaire par des lymphocytes de petite taille à chromatine mûre et dense et de phénotype B. C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Elle ne se rencontre pas chez l'enfant ; la médiane d'âge au diagnostic est de 72 ans. Sa découverte est le plus souvent fortuite lors d'un bilan sanguin. Son diagnostic est simple et repose sur deux critères : une lymphocytose sanguine chronique, persistant ou augmentant sur un délai de deux à trois mois, et la caractérisation immunophénotypique des lymphocytes sanguins (expression des marqueurs CD5 et CD23). La LLC se définit par la présence de plus de $5 \cdot 10^9/l$ lymphocytes sanguins B. La LLC reste une maladie incurable, d'évolution chronique mais de progression lente pour une large majorité des patients : un tiers d'entre eux ne nécessiteront pas de traitement et auront une espérance de vie identique à celle de la population non malade. L'association de la chimiothérapie à l'immunothérapie permet d'augmenter la survie des patients traités chez les patients jeunes en bon état général. Pour les autres patients, qui présentent des comorbidités et qui nécessitent un traitement, le choix doit se porter sur des thérapeutiques moins toxiques afin de préserver la qualité de vie.

I. Diagnostic positif

Survenant généralement après 50 ans, le début est souvent insidieux.

A. Circonstances de découverte

- À partir de l'héogramme : découverte d'une hyperlymphocytose sur un héogramme réalisé pour d'autres raisons (bilan de santé, autre maladie) : c'est la circonstance de découverte la plus fréquente (au moins 50 % des patients).
- Devant un syndrome tumoral, qui s'avère inconstant : polyadénopathies, splénomégalie (rarement isolée).

- Moins fréquemment :
 - par une complication infectieuse révélatrice : zona, pneumopathie récidivante ;
 - une anémie hémolytique auto-immune ;
 - par les conséquences d'une cytopénie : anémie thrombopénie ou neutropénie.

B. Éléments du diagnostic

1. Hémogramme

L'hémogramme met en évidence une *hyperlymphocytose* suffisamment élevée pour évoquer fortement le diagnostic dans la majorité des cas. Elle est d'importance variable, toujours supérieure à 5 giga/l¹ (parfois très élevée et dépassant 100 giga/l), et persiste ou augmente au-delà de six à huit semaines sur plusieurs examens successifs. Les lymphocytes sont le plus souvent de morphologie normale et ont un aspect monomorphe sur le frottis de sang (figure 8.1) : les lymphocytes sont de petite taille et présentent une chromatine mûre et dense.

Une anémie est présente chez environ 30 % des patients. Dans 25 % des cas, la valeur de l'hémoglobine est inférieure à 120 g/l et, dans 10 % des cas, elle est inférieure à 100 g/l, revêtant un caractère pronostique. Le nombre des réticulocytes est habituellement normal, mais un nombre augmenté (> 150 giga/l) est parfois retrouvé.

Une thrombopénie est présente chez environ 15 % des patients ; un nombre inférieur à 100 giga/l (retrouvé chez 5 à 10 % des patients) revêt un caractère pronostique.

2. Immunophénotype des lymphocytes sanguins

C'est l'examen essentiel pour affirmer le diagnostic. Réalisé par cytométrie de flux, il recherche l'expression de divers antigènes à la surface des lymphocytes sanguins : il affirme la nature B (présence des antigènes CD19 et CD20), la monotypie des lymphocytes (présence d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline sur la membrane, avec une faible intensité d'expression) et il montre la présence des antigènes CD5 (habituellement présent seulement sur les lymphocytes T) et CD23.

L'immunophénotype permet de calculer un score, appelé score de Matutes ou score RMH (*Royal Marsden Hospital*), qui varie de 0 à 5 selon l'expression ou non de divers antigènes. Un score de 5 ou de 4 affirme le diagnostic de LLC et élimine les autres causes d'hyperlymphocytose (qui ont des scores de 0 à 2).

L'hémogramme avec un examen du frottis sanguin et l'immunophénotype des lymphocytes sanguins sont les deux examens nécessaires au diagnostic d'une LLC. La LLC se définit par la présence de plus de $5 \cdot 10^9/l$ lymphocytes B de petite taille avec une chromatine mûre et dense.

3. Myélogramme

Un myélogramme et/ou une biopsie ostéomédullaire sont inutiles au diagnostic et ne doivent pas être réalisés.

Le myélogramme sera effectué uniquement en cas de cytopénies mal expliquées (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique.

¹ Une hyperlymphocytose chronique supérieure à 5 giga/l est requise dans les dernières recommandations internationales (2008).

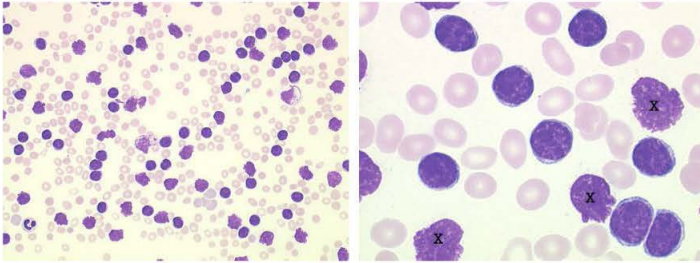


Fig. 8.1. Étalement sanguin chez un homme de 67 ans présentant une LLC.

Nombreux petits lymphocytes avec noyau arrondi et cytoplasme très réduit. Les lymphocytes de la LLC sont très fragiles et éclatent lors de la confection du frottis : les cellules éclatées (marquées d'une croix sur la photo du bas) s'appellent « ombres de Gumprecht ».

Aspect au faible grossissement à gauche et au fort grossissement à droite.

4. S'il existe un syndrome tumoral

La ponction et la biopsie ganglionnaires ne sont pas utiles au diagnostic. Souvent absent au début de la maladie, le syndrome tumoral est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire diffuse, pouvant toucher tous les organes. Il se manifeste principalement par des polyadénopathies superficielles, symétriques, non compressives, fermes et indolores, atteignant toutes les aires ganglionnaires, avec ou sans splénomégalie. Plus rarement, une hépatomégalie est retrouvée.

5. Autres examens

Ils font partie du bilan complémentaire, mais deux sont nécessaires au diagnostic :

- l'électrophorèse des protéines sériques : soit elle sera normale (situation la plus fréquente au moment du diagnostic), soit elle montrera une hypogammaglobulinémie (situation la plus fréquente quelques années après le diagnostic, qui favorise les infections à répétition) ; dans 10 % des cas, elle objectivera un composant monoclonal, le plus souvent de nature IgM (immunoglobuline M) et inférieur à 5 g/l ;
- la recherche d'un autoanticorps antiérythrocytaire, par un test de Coombs direct : sa présence est associée ou non à une hémolyse.

D'autres examens biologiques peuvent être réalisés en fonction du contexte clinique (bilan d'hémolyse, LDH, etc.).

II. Diagnostic différentiel

Chez un adulte, toute hyperlymphocytose sanguine doit être contrôlée.

Persistant au-delà de six à huit semaines, elle évoque en premier lieu une LLC. L'examen morphologique des lymphocytes sur le frottis sanguin et l'immunophénotype permettront d'éliminer les autres syndromes lymphoprolifératifs, correspondant souvent à la dissémination sanguine de lymphomes non hodgkiniens (LNH) de nature lymphoïde B.

La lymphocytose B monoclonale, ou MBL, est définie par la présence de moins de $5 \cdot 10^9/l$ lymphocytes B dans le sang.

On évoquera trois autres situations principales, au cours desquelles les cellules lymphoïdes tumorales ont une morphologie qui se rapproche de celle des lymphocytes sanguins de LLC, avec néanmoins des différences. Ces divers lymphomes ont cependant tous un immunophénotype particulier, qui permet de les différencier de la LLC : le score de Matutes est dans ces situations de 2, 1 ou 0 :

- le lymphome de la zone manteau : il se présente souvent dans une forme d'emblée agressive et, dans un tiers des cas, il existe une dissémination sanguine (figure 8.2) ; l'immunophénotype exprime le CD5 comme les lymphocytes de LLC, mais diffère par l'expression des autres antigènes, notamment une expression négative du CD23 ;
- le lymphome de la zone marginale, avec ou sans lymphocytes villeux : il se présente souvent comme une hyperlymphocytose chronique (figure 8.3) avec splénomégalie ;

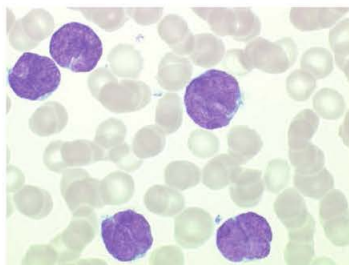


Fig. 8.2. Lymphome de la zone manteau en phase de dissémination sanguine.

L'examen du frottis sanguin montre que la majorité des cellules ressemblent un peu à des lymphocytes, bien que la taille cellulaire soit plus importante et l'aspect de la chromatine nucléaire différent. L'immunophénotype montre la nature lymphoïde B, comme dans la LLC, mais retrouve un profil d'expression d'antigènes différent (score de Matutes inférieur ou égal à 2, alors que celui de la LLC doit être de 4 ou 5). Frottis sanguin réalisé chez un homme de 66 ans présentant une polyadénopathie, une splénomégalie et une hyperleucocytose à 61 giga/l.

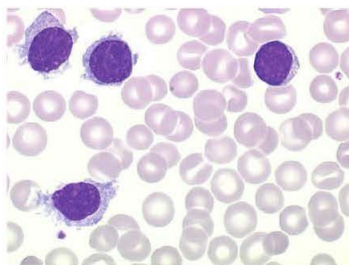


Fig. 8.3. Lymphome de la zone marginale avec lymphocytes villeux.

L'hyperleucocytose est constituée de lymphocytes dont le noyau est identique à celui des lymphocytes de LLC, mais dont la membrane externe présente souvent des villosités (cellules à gauche de l'image). L'immunophénotype montre un score de Matutes inférieur à 2. Frottis sanguin réalisé chez un homme de 74 ans présentant une hyperlymphocytose (18 giga/l) de découverte fortuite, associée à une splénomégalie modérée.

- le lymphome folliculaire : il s'agit d'un lymphome non hodgkinien très fréquent, qui se présente parfois (5 % des cas) dans une forme avec dissémination lymphomateuse sanguine (figure 8.4).

Beaucoup plus rarement (moins de 5 % des cas), une lymphoprolifération de type T sera découverte, avec un immunophénotype montrant l'expression de divers antigènes T. Il s'agit de la leucémie prolymphocytaire T (figure 8.5) et de la lymphocytose à grands lymphocytes granuleux.

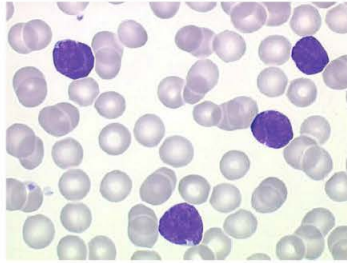


Fig. 8.4. Lymphome folliculaire.

Ce lymphome dissémine dans le sang dans 5 % des cas, l'hyperlymphocytose sanguine étant parfois le point d'appel. Les cellules anormales ont une taille réduite et un noyau à chromatine dense, comme pour les lymphocytes de la LLC, mais ici le cytoplasme est presque absent et le noyau présente une encoche profonde. L'immunophénotype, avec un score de Matutes inférieur à 2 et la présence de certains antigènes particuliers, aide à établir le diagnostic. Étalement sanguin réalisé chez une femme de 41 ans présentant une fièvre depuis deux semaines, une adénopathie axillaire isolée et une lymphocytose à 21 giga/l.

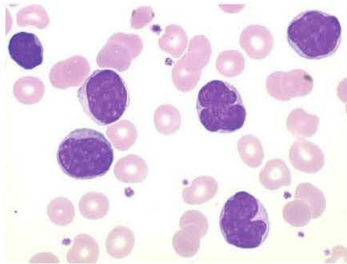


Fig. 8.5. Leucémie prolymphocytaire T.

La morphologie des cellules est celle de lymphocytes, mais ici le contour du noyau est parfois nettement irrégulier. L'immunophénotype réalisé montre des antigènes T (le score de Matutes n'est pas réalisable car il se fonde sur l'expression d'antigènes B). Il s'agit ici d'une patiente de 74 ans présentant une asthénie profonde, une splénomégalie volumineuse et une hyperlymphocytose (77 giga/l).

III. Pronostic et évolution

A. Classification clinicobiologique de Binet

La classification de Binet est utilisée en France (et en Europe) pour apprécier le pronostic et participer aux indications thérapeutiques (figure 8.6) :

- stade A : moins de trois aires ganglionnaires atteintes ;
- stade B : au moins trois aires ganglionnaires atteintes ;
- stade C : anémie avec hémoglobine < 100 g/l et/ou thrombopénie avec plaquettes < 100 giga/l.

Au moment du diagnostic :

- plus de 70 % des patients sont au stade A ;
- 20 % environ des patients sont au stade B ;
- moins de 10 % des patients sont au stade C.

En ce qui concerne les patients au stade A :

- la moitié d'entre eux resteront au stade A et auront une survie comparable à celle de la population du même âge qui n'a pas la maladie ;
- l'autre moitié évoluera vers les stades B ou C.

À partir du moment où les malades nécessitent un traitement (stades B et C), la survie moyenne devient inférieure à dix ans.

B. Autres marqueurs pronostiques

Ils sont nombreux, utiles pour essayer d'anticiper ces possibilités évolutives.

Sont de mauvais pronostic :

- un temps de doublement de la lymphocytose sanguine inférieur à douze mois ;
- la présence de certaines anomalies chromosomiques (recherchées par technique de fluorescence *in situ* après hybridation, FISH), notamment les $\text{del}(17\text{p}13.1)$ ou les $\text{del}(11\text{q}22.3)$;

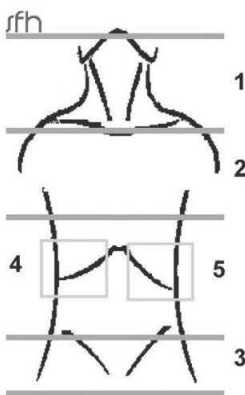


Fig. 8.6. Aires ganglionnaires de la classification de Binet.

Dans cette classification, la notion d'aire ganglionnaire est bilatérale : par exemple, des adénopathies axillaires droite et gauche constituent une aire ganglionnaire atteinte.

- la présence de mutation du gène suppresseur de tumeur *TP53*;
- un profil non muté des gènes d'immunoglobulines;
- l'expression de certains antigènes de membrane (ZAP70, CD38, etc.).

IV. Complications

A. Infections : les complications majeures

Les infections sont le plus souvent bactériennes (principalement à germes encapsulés, en particulier le pneumocoque), mais aussi virales (herpès, zona).

Un déficit immunitaire est présent dès le diagnostic ou se précise avec les années : l'accumulation clonale de lymphocytes B provoque une insuffisance médullaire (avec neutropénie); la diminution progressive de la population lymphoïde B normale se traduit par une hypogammaglobulinémie. Les infections sont aussi favorisées par certains traitements (immunosuppresseurs, corticoïdes).

La LLC ne constitue pas une contre-indication vaccinale (en particulier pour la grippe et le pneumocoque), sauf pour la fièvre jaune (vaccin vivant).

B. Insuffisance médullaire

Elle exposera le patient aux complications infectieuses, anémiques et hémorragiques.

C. Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune

La survenue d'une anémie hémolytique auto-immune (augmentation de la bilirubine libre, réticulocytes élevés, test de Coombs direct positif) ou d'une thrombopénie auto-immune impose une prise en charge spécifique.

Remarque : Il peut survenir, beaucoup plus rarement, une érythroblastopénie auto-immune, qui provoque une anémie avec réticulocytes effondrés.

D. Lymphome de haut grade et cancers secondaires

Dans les premières années de la maladie, il survient un lymphome de haut grade chez environ 5 % des patients, correspondant au syndrome de Richter. On y constate l'apparition ou l'augmentation rapide et asymétrique du syndrome tumoral, avec aggravation des signes généraux et augmentation des LDH. Pour affirmer le diagnostic, la biopsie ganglionnaire est nécessaire. Il existe chez les patients atteints de LLC un risque plus élevé de cancers secondaires (cutanés, notamment), justifiant une surveillance hématologique prolongée.

V. Notions sur le traitement

Seule une partie des patients nécessite un traitement ou en nécessitera un dans les années suivant le diagnostic. Un bilan préthérapeutique est nécessaire, qui inclut la recherche de

comorbidités (estimation de la filtration glomérulaire), un scanner thoraco-abdomino-pelvien, un bilan d'hémolyse, la sérologie des hépatites B et C (risque de réactivation après traitement immunosuppresseur) et la recherche de certaines anomalies cytogénétiques défavorables. D'autres examens biologiques sont préconisés, dans le cadre d'essais cliniques.

La prise en charge d'une LLC, discutée en RCP, a pour buts de :

- contrôler la maladie et respecter la qualité de vie chez le sujet âgé;
- augmenter la survie chez le sujet jeune.

L'inclusion dans un protocole d'étude prospectif est recommandée chaque fois que cela est possible. Les critères de réponse diffèrent selon le but à atteindre et s'adressent avant tout aux patients inclus dans des essais cliniques. Le traitement de première ligne repose sur l'association d'un agent alkylant, d'un analogue des purines et d'un anticorps monoclonal. L'existence de comorbidités, un âge très avancé ou la présence de facteurs de mauvais pronostic font discuter d'autres modalités thérapeutiques. Des intensifications thérapeutiques (greffes de cellules souches hématopoïétiques) peuvent être proposées chez les patients jeunes à pronostic péjoratif. Les rechutes seront souvent traitées par la reprise du même protocole thérapeutique. Diverses modalités sont actuellement proposées.

Les cas particuliers (présence ou survenue d'une anémie ou thrombopénie auto-immune, d'une érythroblastopénie, d'un syndrome de Richter) nécessitent des traitements spécifiques. De même, il faudra prévenir les complications infectieuses bactériennes (souvent broncho-pulmonaires) ou les infections ou réactivations virales.

- La LLC est une hémopathie du sujet âgé caractérisée par une hyperlymphocytose sanguine.
- Sa découverte est le plus souvent fortuite, à l'occasion d'un hémogramme demandé à titre systématique.
- Le diagnostic repose sur le frottis sanguin (hyperlymphocytose constituée de petits lymphocytes matures) et sur l'immunophénotypage des lymphocytes.
- La biopsie ganglionnaire et le myélogramme ne doivent pas faire partie de la démarche diagnostique (points négatifs).
- Au diagnostic, 70 % des patients ne nécessitent pas de traitement.
- Les critères thérapeutiques reposent sur la classification de Binet qui comprend trois stades (A, B, C), prenant en compte la masse tumorale et les cytopénies.
- Les principales complications sont auto-immunes (anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune) et infectieuses, favorisées par une hypogammaglobulinémie.
- Un tiers des patients ne nécessiteront jamais de traitement au cours de l'évolution.
- Le but du traitement chez le patient sans comorbidités est d'augmenter la qualité de la réponse et la survie.
- Le but du traitement chez le sujet avec comorbidités est de préserver la qualité de vie en utilisant des traitements moins efficaces, mais également moins toxiques.

Item 317 – UE 9 – Myélome multiple

- I. Diagnostic positif
- II. Diagnostic différentiel
- III. Facteurs pronostiques du myélome
- IV. Principales complications
- V. Traitement
- VI. Conclusion

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.
- Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammapathie monoclonale.

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Le myélome multiple représente 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes, avec un nombre d'environ 4 000 nouveaux cas par an en France. L'incidence s'accroît avec l'âge et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans. Le myélome n'existe pas chez l'enfant. Le myélome multiple peut être précédé d'un état « prémyéломateux » nommé dysglobulinémie (ou gammapathie) monoclonale d'origine indéterminée (ou d'apparence bénigne), ou MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*). Les causes du myélome multiple sont inconnues.

I. Diagnostic positif

Dans la forme habituelle, le myélome multiple associe :

- infiltration plasmocytaire médullaire ;
- présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale dans le sérum et/ou les urines ;
- atteinte osseuse.

A. Principaux signes cliniques

- Le diagnostic de myélome multiple est évoqué de plus en plus souvent (au moins 20 % des cas) chez un patient *asymptomatique*, par exemple lors d'un bilan de santé, de l'exploration d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) ou suite à une électrophorèse des protéines sériques (EPS) anormale.
- Lorsque le myélome multiple est *symptomatique*, l'altération de l'état général et les douleurs osseuses dominent le tableau clinique. Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic chez 70 % des patients et intéressent habituellement le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques majeurs et

retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients. Les fractures pathologiques (dites aussi spontanées) sont fréquentes. Les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles.

- L'anémie peut être révélatrice.
- Les complications peuvent être inaugurales, en particulier l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, les complications osseuses ou infectieuses, plus rarement une compression médullaire ou un syndrome d'hyperviscosité.
- Le myélome multiple n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile.
- Habituellement, il n'existe pas de tumeurs des organes hématopoïétiques.

B. Principaux signes biologiques

1. Vitesse de sédimentation

La VS est très augmentée (> 100 mm) dans 85 % des cas.

Hors contexte infectieux ou inflammatoire avéré, une VS augmentée doit faire évoquer le diagnostic de myélome multiple et faire compléter le bilan en ce sens. Parfois, la VS est peu augmentée voire normale; c'est le cas dans les myélomes multiples à chaînes légères, non excréteurs, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline). La mesure itérative de la VS dans le suivi des patients n'a pas de réel intérêt.

2. Hémogramme

L'hémogramme peut être normal, mais l'anomalie la plus fréquente est une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative. Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis. De multiples mécanismes peuvent expliquer l'anémie : infiltration plasmocytaire médullaire massive, insuffisance rénale, déficit relatif en érythropoïétine (EPO), suppression de l'érythropoïèse par les cytokines, phénomène d'hémodilution et, ultérieurement, les traitements administrés. La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic, reflétant une masse tumorale importante. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à une pancytopenie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale, aggravée par les chimiothérapies reçues. Il est exceptionnel d'observer des plasmocytes dans le sang circulant au diagnostic (2 % des cas, correspondant à la leucémie à plasmocytes, cf. *infra*).

3. Anomalies des protéines sériques et urinaires

La protidémie totale est souvent élevée, liée à la présence d'une grande quantité d'Ig monoclonale. La réalisation d'une EPS et d'une électrophorèse des protéines urinaires (EPU) est indispensable, couplées à une immunofixation (ou une immunoélectrophorèse).

Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic à base étroite correspondant à la présence d'une protéine monoclonale dans la zone des gammaglobulines, des β -globulines, et plus rarement des γ_2 -globulines (figure 9.1). La présence du pic est associée à une diminution de la quantité d'Ig en région γ . Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic à l'EPS et il faut évoquer un myélome multiple à chaînes légères : l'anomalie sérique se restreint à une hypogammaglobulinémie, souvent sévère. Plus rarement, l'absence de pic correspond à un myélome multiple non excréteur ou non sécrétant.

L'EPS pourra être complétée par le dosage pondéral des Ig : quantité élevée d'Ig monoclonale (G ou A) avec baisse ou effondrement des autres classes d'Ig (par exemple, effondrement des IgA et des IgM dans un myélome multiple d'isotype IgG).

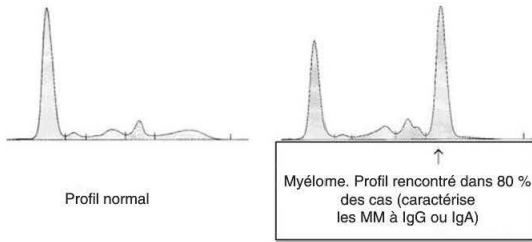


Fig. 9.1. Électrophorèse des protéines sériques.

L'immunofixation ou l'immunoélectrophorèse des protéines sériques permet de typer l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Environ 65 % des myélomes multiples sont d'isotype IgG, 15 % d'isotype IgA, 15 % de type urinaire pur (à chaînes légères) et les 5 % restants sont constitués de variants rares. La classe de chaîne légère, indépendamment de l'isotype, est de nature dans deux tiers des cas et dans un tiers des cas.

L'électrophorèse et l'immunofixation (ou l'immunoélectrophorèse) des protéines urinaires mettent en évidence dans 90 % des cas une protéinurie dite protéinurie de Bence-Jones, constituée d'une seule chaîne légère d'Ig, dont l'immunofixation précisera le type, ou ¹.

Le dosage des chaînes légères libres du sérum est préconisé dans la prise en charge des myélomes multiples à chaînes légères et des myélomes multiples non ou peu excréteurs.

Les EPS et EPU sont des éléments très importants du suivi thérapeutique. Il est en revanche inutile en routine de multiplier les immunofixations, l'isotype de la protéine monoclonale ne se modifiant pas au cours de l'évolution.

4. Myélogramme : nécessaire pour établir le diagnostic

Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés.

Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées, mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic (figure 9.2).

La ponction médullaire permet en outre l'analyse cytogénétique des plasmocytes (par technique de fluorescence *in situ* après hybridation, FISH), dont l'importance pronostique est majeure (cf. *infra*, Facteurs pronostiques du myélome). La biopsie ostéomédullaire est nécessaire si le myélogramme n'est pas contributif.

5. Autres éléments biologiques du bilan initial

Ils ont pour but :

- de rechercher une complication : état de la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique et calcul de la clairance de la créatinine, dosage de la calcémie pour dépister l'hypercalcémie; ces deux paramètres seront très régulièrement réévalués dans le suivi des patients;
- d'apprécier le pronostic (tableau 9.1) : les dosages de la β_2 -microglobuline sérique (β_2m) et de l'albumine sérique sont indispensables;

¹ Cette protéinurie est particulière, car elle précipite quand on chauffe les urines à 70 °C et se redissout à ébullition : ce phénomène de thermosolubilité a été initialement décrit par Bence-Jones.

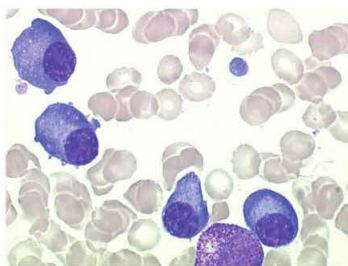


Fig. 9.2. Moelle osseuse au diagnostic du myélome multiple.

Les plasmocytes sont aisément reconnaissables par leur cytoplasme très basophile et leur noyau ovalaire et excentré dans la cellule.

Tableau 9.1. Principaux facteurs de mauvais pronostic

Liés à l'hôte	Âge élevé	
Liés à la tumeur	Masse tumorale	β_2 m sérique élevée
		Anémie/thrombopénie
		Lésions lytiques étendues
		Créatinine sérique élevée
	Malignité intrinsèque	Anomalies chromosomiques* t(4;14), del(17p)
		Albumine sérique basse
		CRP élevée
		LDH élevée
		Cytologie plasmoblastique*
	Traitement	Chimiorésistance

* Analyses réservées à des laboratoires très spécialisés.

- de façon rare, d'observer des troubles d'hémostase (manifestations hémorragiques avec syndrome d'hyperviscosité générant une thrombopathie fonctionnelle, exceptionnellement des troubles de coagulation).

C. Signes radiologiques

1. Techniques radiologiques

Tout patient suspect de myélome multiple doit avoir un bilan radiologique osseux, la radiologie conventionnelle restant la référence. Le bilan comprend des clichés du crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux, humérus et fémurs. Une douleur osseuse brutale justifiera à tout moment la réalisation d'une nouvelle radiographie sur le site douloureux.

Il n'est pas indiqué d'effectuer une scintigraphie osseuse. En revanche, l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) peut être utile. La plupart des équipes la réservent à deux situations :

- l'expertise des myélomes multiples à faible masse tumorale où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle ;
- le diagnostic des complications ostéoneurologiques, compressions médullaires ou radiculaires.

L'IRM précise au mieux l'état du mur postérieur de la vertèbre, l'existence d'une épidurite, l'état du cordon médullaire.

Moins fréquemment, il peut exister une indication d'examen tomodensitométrie osseux.

2. Aspect des lésions (figure 9.3)

Les signes radiologiques essentiels sont l'ostéoporose (ostéopénie), les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et les fractures. Ces anomalies sont souvent associées, mais parfois l'ostéoporose est isolée et difficile à différencier d'une ostéoporose commune. Dix à 20 % des patients n'ont pas de lésions osseuses en radiologie standard. Chez ces patients, l'IRM mettra en évidence des lésions myélomateuses dans 50 % des cas. Certains patients présentent des lésions osseuses radiologiques qui sont cliniquement asymptomatiques.

L'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine là où l'hématopoïèse est plus active, notamment le rachis, les côtes, le sternum, le crâne et les extrémités proximales des fémurs et humérus. Au rachis, l'aspect est volontiers celui d'un tassement en galette. Sur les os longs, courts et plats, on retrouve, avec ou sans fracture, les géodes dites « à l'emporte-pièce » (c'est-à-dire sans liseré de condensation périphérique).

La reminéralisation sous traitement des lésions osseuses spécifiques est rare, y compris chez les patients répondeurs au traitement.



Fig. 9.3. Aspects des lésions osseuses au cours du myélome multiple à l'imagerie.

A, B. Lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce de taille et de forme sensiblement identiques. Érosion endostée de la corticale par l'une des lésions ostéolytiques au fémur. C, D. Plasmocytome avec l'aspect caractéristique d'évidement vertébral contrastant avec la préservation intralésionnelle de travées osseuses et l'épaississement cortical de la face antérolatérale du corps vertébral.

D. Formes cliniques

1. Myélome multiple symptomatique

C'est la forme habituelle, définie par une ou plusieurs atteintes dites d'organe. Il valide un ou plusieurs des critères appelés CRAB, acronyme anglo-saxon correspondant à « hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et atteinte osseuse (*Bone disease*) », selon une classification internationale.

2. Myélome multiple asymptomatique

Il se définit par une protéine monoclonale supérieure à 30 g/l et/ou un envahissement médullaire supérieur à 10 % de plasmocytes, mais sans l'atteinte d'organe (absence de critères CRAB). Il est aussi appelé indolent, à faible masse tumorale ou, autrefois, au stade I de la classification pronostique de Durie et Salmon — ces termes désignent des entités proches sinon identiques.

Il évolue vers un myélome multiple symptomatique avec un temps de progression variable, parfois de plusieurs années.

3. Plasmocytomes solitaires

Il est recommandé de ne retenir dans ce cadre que les patients présentant :

- une lésion ostéolytique plasmocytaire avec absence d'infiltration plasmocytaire médullaire en dehors de ce site ;
- des radiographies osseuses et une IRM normales en dehors de l'unique lésion lytique ;
- l'absence ou un taux faible d'Ig monoclonale sérique et/ou urinaire, sans effondrement des autres classes d'Ig.

Considérant ces critères, cette forme clinique tend aujourd'hui à devenir de plus en plus rare. La radiothérapie localisée est le traitement de choix, venant parfois compléter une exérèse chirurgicale plus ou moins complète. L'évolution se fera souvent vers l'apparition de nouvelles lésions lytiques ou d'un authentique myélome multiple. Il existe aussi des plasmocytomes solitaires extraosseux, volontiers développés au niveau des voies respiratoires ou digestives supérieures (nasopharynx, sinus). Leur traitement repose aussi sur la radiothérapie localisée, mais le pronostic est meilleur du fait d'une moindre tendance à la dissémination.

4. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale

Le myélome multiple à chaîne légère isolée se complique volontiers d'insuffisance rénale. Les myélomes multiples IgD (2 % des cas) sont presque toujours de type , avec insuffisance rénale, hypercalcémie et amylose, de mauvais pronostic. Il existe aussi des myélomes multiples non excréteurs (2 % des cas), biclonaux, et d'exceptionnels myélomes multiples IgM ou IgE. Parfois, l'Ig monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline).

5. Myélomes ostéocondensants

Très rares, ils s'associent à une polyneuropathie dans 30 à 50 % des cas, alors que celle-ci est rare (3 %) dans la forme habituelle du myélome multiple. Cette polyneuropathie, sensitivo-motrice, diffuse et progressive, s'intègre parfois dans le cadre plus général d'un syndrome POEMS, (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, protéine Monoclonale, lésions cutanées [*Skin*]).

6. Leucémie à plasmocytes

La présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë, avec anémie et thrombopénie sévères, plasmocytose sanguine supérieure à 2 giga/l ou 20 % des leucocytes, hépatosplénomégalie et fièvre. Le pronostic reste très péjoratif malgré les traitements actuels.

II. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de myélome multiple est en règle facile à établir.

Parfois, les lésions osseuses font discuter une ostéoporose commune sévère ou un cancer secondaire des os, mais le myélogramme et l'étude du sérum et des urines établiront le diagnostic.

La maladie de Waldenström (composant monoclonal IgM), les exceptionnelles maladies des chaînes lourdes, l'amylose primitive et la maladie des dépôts de chaînes légères ne posent pas de problème diagnostique (présentation bioclinique différente).

Il en est de même des Ig monoclonales associées aux lymphomes malins non hodgkiniens (organomégalie), à la leucémie lymphoïde chronique (hyperlymphocytose sanguine), de celles rencontrées de façon transitoire au décours d'épisodes infectieux ou de vaccinations, ou associées aux déficits immunitaires.

Le problème majeur du diagnostic différentiel se situe entre les **dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)** et les **myélomes multiples à faible masse tumorale**. Aucun moyen simple ne permet à ce jour de certifier le caractère bénin d'une dysglobulinémie monoclonale. Seule l'évolution permettra de trancher, l'expansion plasmocytaire médullaire et l'élévation de la protéine monoclonale, *a fortiori* l'apparition de lésions ostéolytiques et de signes cliniques signant le diagnostic de myélome multiple. En pratique, certains éléments simples ont valeur d'orientation. Les MGUS ont un taux d'Ig monoclonale plutôt faible (< 30 g/l), une protéinurie de Bence-Jones nulle ou minime, une plasmocytose médullaire faible (< 10 %) faite de plasmocytes non dystrophiques. Bien entendu, il n'existe ni douleurs osseuses ni lésions ostéolytiques et le patient ne présente ni anémie, ni insuffisance rénale ou hypercalcémie (sauf à considérer que ces anomalies aient une autre étiologie). Les MGUS sont fréquentes, retrouvées chez 1 à 2 % des sujets de plus de 50 ans. Environ 1 % des patients porteurs d'une MGUS évoluent chaque année vers un authentique myélome multiple (risque de 10 % à dix ans), ce qui justifie le maintien d'une surveillance clinique et biologique régulière. La surveillance biologique consiste à contrôler, habituellement tous les six mois, l'hémogramme, la créatinine sérique, la calcémie, les EPS et EPU.

III. Facteurs pronostiques du myélome

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont rapportés dans le [tableau 9.1](#).

Une β_2m sérique élevée, des anomalies chromosomiques des plasmocytes malins, notamment la translocation t(4; 14) et la délétion 17p, une albumine sérique basse constituent les facteurs de mauvais pronostic essentiels. La classification pronostique en usage de nos jours est l'index pronostique international définissant, selon la β_2m et l'albumine sérique, trois stades de gravité croissante ([tableau 9.2](#)).

Tableau 9.2. Index pronostique international (2005)

Stade	Critères	Survie médiane
I	β_2m < 3,5 mg/l et albumine sérique > 35 g/l	62 mois
II	Ni I ni III	44 mois
III	β_2m > 5,5 mg/l	29 mois

IV. Principales complications

Elles sont détaillées dans la [figure 9.4](#).

- Les complications osseuses (fractures pathologiques, compressions radiculaires ou médullaires) et l'hypercalcémie sont fréquentes.
- Cinquante pour cent des patients développeront une insuffisance rénale au cours de leur maladie. L'insuffisance rénale est surtout le fait d'une tubulopathie liée à la toxicité des chaînes légères d'Ig.
- Les infections sont la première cause de décès des patients atteints de myélome multiple. Elles sont favorisées par le déficit des classes normales d'Ig et leur risque est majoré par la chimiothérapie (phases de neutropénie). Les infections les plus redoutables sont les pneumopathies (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et les septicémies. Tous les germes peuvent être en cause, avec une prédominance des cocci à Gram positif (pneumocoques) et des bacilles à Gram négatif (infections favorisées par la chimiothérapie).
- Le syndrome d'hyperviscosité est rare dans le myélome multiple.
- L'amylose s'observe dans 5 à 15 % des myélomes multiples avec des manifestations neurologiques (neuropathie périphérique), rénales, cardiaques et synoviales (syndrome du canal carpien).
- Les syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires sont rares (2 à 3 % des cas), favorisés par l'usage prolongé des alkylants.

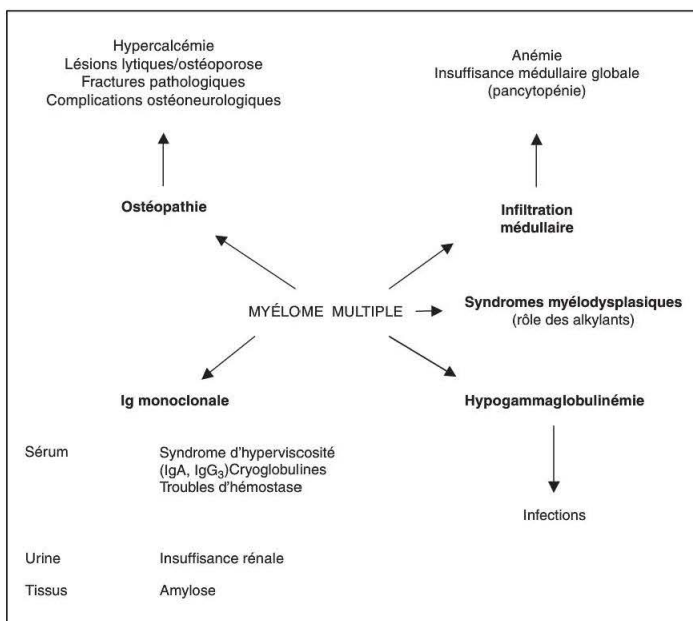


Fig. 9.4. Principales complications du myélome.

V. Traitement

A. Traitement antitumoral

1. Patients concernés

Il est admis que les myélomes multiples asymptomatiques ne justifient pas la mise en route immédiate d'une chimiothérapie. Ces patients feront l'objet d'une surveillance clinique et biologique attentive, la chimiothérapie devenant indiquée en cas d'évolution vers un myélome multiple symptomatique.

Les myélomes multiples symptomatiques justifient d'emblée la prescription d'une chimiothérapie. L'âge très avancé ne doit pas être en soi un motif d'abstention thérapeutique, mais le traitement sera adapté.

2. Médicaments

Les médicaments les plus actifs dans le myélome multiple sont :

- les alkylants : melphalan (Alkérane®) ou cyclophosphamide (Endoxan®);
- les corticoïdes (dexaméthasone);
- les immunomodulateurs (IMiD®) : thalidomide, lénalidomide (Revlimid®), pomalidomide;
- les inhibiteurs du protéasome : bortezomib (Velcade®), carfilzomib.

Il faut y ajouter les bisphosphonates (pamidronate, acide zolédronique), indiqués pour traiter les épisodes hypercalcémiques mais également en traitement au long cours, associés à la chimiothérapie, pour réduire l'atteinte osseuse. Certains patients bénéficient, pour prévenir ou traiter l'anémie, d'un traitement par une EPO recombinante.

3. Indications thérapeutiques

Schématiquement, les patients les plus jeunes (jusqu'à 65 ans le plus souvent) font l'objet d'un traitement intensif avec administration de melphalan à forte posologie supporté par une autogreffe de cellules souches du sang périphérique. Les patients les plus âgés, considérés comme non éligibles à l'autogreffe, reçoivent une chimiothérapie conventionnelle, habituellement par l'association melphalan-prednisone-thalidomide ou melphalan-prednisone-bortezomib.

B. Traitement symptomatique

Il est essentiel et associera de façon variable :

- *le traitement de l'anémie* par une EPO recombinante ou les transfusions;
- *le traitement des infections* par une antibiothérapie précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques. Il n'est pas de pratique courante de prévenir les complications infectieuses par la perfusion d'Ig polyvalentes à forte posologie. La vaccination contre la grippe n'est pas contre-indiquée. Le recours à la vaccination antipneumococcique est recommandé;
- *le traitement de l'atteinte osseuse* : la chimiothérapie est le plus efficace des traitements antalgiques. L'existence des douleurs osseuses doit faire prescrire des antalgiques en quantité suffisante, débutant par le paracétamol mais en n'hésitant pas à utiliser les morphiniques. La radiothérapie localisée peut être indiquée sur un foyer tumoral particulièrement douloureux ou sur un site douloureux circonscrit, persistant malgré la chimiothérapie. Une lésion lytique à haut risque de fracture, sur un fémur ou un humérus, pourra justifier une chirurgie orthopédique préventive (enclouage centromédullaire), complétée par la radiothérapie localisée;

- *la prise en charge des épидurites et compressions médullaires*, qui sont des urgences : il faudra distinguer, après l'IRM et un avis neurochirurgical, les patients nécessitant une laminectomie décompressive (souvent suivie d'une radiothérapie) de ceux pour lesquels la chirurgie pourra être évitée grâce à la radiothérapie, volontiers associée à la dexaméthasone à forte posologie ;
- *la prise en compte du risque d'insuffisance rénale* : elle doit être prévenue par le maintien d'une bonne hydratation et le traitement des épisodes de déshydratation. Il faut s'abstenir le plus possible de la prescription de drogues néphrotoxiques, prévenir et traiter les épisodes d'hypercalcémie et les infections urinaires. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est contre-indiquée. L'injection de produits de contraste iodés expose au risque d'insuffisance rénale. De rares patients devront avoir recours à l'épuration extrarénale ;
- *le traitement de l'hypercalcémie* : les épisodes hypercalcémiques sont devenus moins fréquents, du fait de l'utilisation large des bisphosphonates ; l'hypercalcémie est une urgence thérapeutique dont le traitement repose maintenant sur l'hydratation et les bisphosphonates ;
- *le traitement du syndrome d'hyperviscosité* par les échanges plasmatiques (plasmaphères) et la mise en route rapide du traitement hématologique spécifique.

C. Évolution sous traitement

L'évolution du myélome multiple symptomatique ne se conçoit que traitée. La réponse thérapeutique est jugée sur la disparition des signes cliniques et la réduction des anomalies biologiques, en particulier du taux de la protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (critère usuel de réponse). La réponse complète se définit par la normalisation de la plasmocytose médullaire et la disparition du composant monoclonal en immunofixation.

Les patients répondeurs atteignent une phase d'indolence de la maladie, dite « phase de plateau », correspondant à des niveaux variables de masse tumorale, pendant laquelle la poursuite de la chimiothérapie par les alkylants est inutile, voire préjudiciable (accroissement du risque de syndrome myélodysplasique secondaire). La « phase de plateau » correspond à une diminution de l'activité proliférante de la tumeur. De durée variable (douze à dix-huit mois pour la première phase de plateau), elle est toujours suivie d'une rechute, justifiant la reprise de la chimiothérapie. Une à quatre rechutes environ sépareront le diagnostic du décès avec, à chaque reprise évolutive, des réponses plus rares (chimiorésistance) et plus courtes, la dégradation de l'état osseux et la multiplication des complications (figure 9.5). Globalement, la survie médiane des patients de moins de 65 ans est de l'ordre de huit à dix ans, alors qu'elle n'est que de cinq à six ans pour les patients plus âgés.

VI. Conclusion

Le myélome multiple est une affection hétérogène, avec une survie allant de quelques jours à plus de dix ans. Le myélome multiple reste une hémopathie presque toujours non curable. Le terme de guérison peut être avancé avec prudence chez de rares patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les traitements intensifs les plus récents, utilisés chez des patients n'ayant pas de facteurs pronostiques défavorables au diagnostic, pourraient permettre des survies très prolongées confinant peut-être à la guérison. Les médicaments le plus récemment introduits, bortezomib et lénalidomide, participent de façon importante à l'amélioration du pronostic.

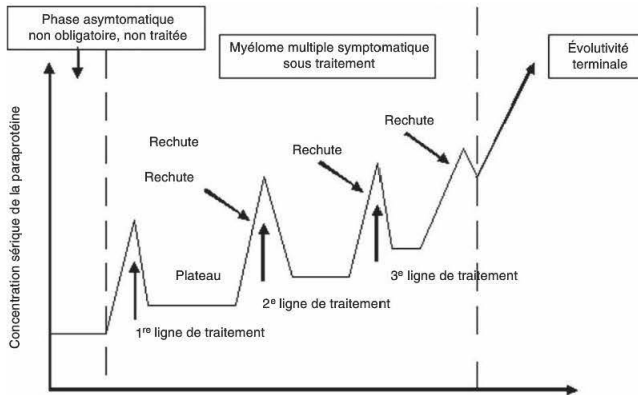


Fig. 9.5. Schéma évolutif classique du myélome multiple.

Une succession de phases indolentes post-thérapeutiques (phases de plateau) et de périodes de reprise évolutive de la maladie se déroule sur une durée variable s'étendant de moins d'un an à plus de dix ans selon les patients.

Points clés

- Le myélome multiple est une hémopathie maligne du sujet âgé (âge médian au diagnostic de 70 ans).
- Dans la forme habituelle, le myélome multiple associe : infiltration plasmocytaire médullaire supérieure à 10 %, présence d'une Ig monoclonale (dans le sérum et/ou les urines) et atteinte osseuse.
- Altération de l'état général et douleurs osseuses sont les signes cliniques le plus fréquemment rencontrés au diagnostic. L'anémie est aussi fréquente.
- Certaines présentations (20 % des cas de myélomes multiples) sont des situations d'urgence : insuffisance rénale, infection grave, hypercalcémie, complications osseuses, signes de compression médullaire ; elles constituent aussi les principales complications de l'évolution de la maladie.
- La radiologie conventionnelle est indispensable au diagnostic et comprend des clichés du crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux, humérus et fémurs. Les signes radiologiques essentiels sont l'ostéoporose (ostéopénie), les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et les fractures.
- Une valeur élevée de la β_2 sérique, une valeur basse de l'albuminémie et la présence de certaines anomalies chromosomiques sont les principaux facteurs biologiques de mauvais pronostic.
- Les dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) sont des situations non rares après l'âge de 50 ans, ne présentent aucun signe d'atteinte d'organe du myélome multiple ; leur risque d'évolution vers un myélome multiple est de 1 % par an.
- Le traitement antitumoral ne s'adresse qu'aux myélomes multiples symptomatiques. Les médicaments essentiels sont les alkylants, les corticoïdes, le thalidomide, le bortezomib et le lénalidomide. Les patients de moins de 65 ans reçoivent souvent, dans leur traitement initial, une chimiothérapie intensive par le melphalan, supportée par une autogreffe de cellules souches du sang périphérique.
- Le myélome multiple traité évolue habituellement en plusieurs phases de rémission (phases de plateau) et de rechute ; les guérisons restent exceptionnelles, mais la médiane de survie (cinq à dix ans) s'allonge avec l'utilisation de nouveaux protocoles thérapeutiques.

Item 217 – UE 7 – Amyloses

- I. Épidémiologie
- II. Diagnostic
- III. Diagnostic différentiel
- IV. Pathologies associées et examens complémentaires
- V. Manifestations cliniques
- VI. Traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL.
- Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose.

Les amyloses sont des pathologies rares liées au dépôt dans différents organes de substance amyloïde constituée de fibrilles ayant une structure particulière faites de feuillets β -plissés. Les mécanismes conduisant à la formation des fibrilles amyloïdes sont variables :

- mutation du gène de certaines protéines dans les amyloses héréditaires ;
- augmentation du taux de la protéine sérique amyloïde A (SAA) du fait d'une inflammation chronique dans les amyloses AA ;
- synthèse d'une chaîne légère monoclonale d'immunoglobuline capable de former des fibrilles dans les amyloses AL.

L'augmentation progressive de ces dépôts va perturber le fonctionnement normal des organes touchés, donnant, suivant les cas, une cardiopathie restrictive, un syndrome néphrotique, une atteinte digestive, hépatique, neurologique, articulaire, musculaire ou cutanée.

Du fait du grand nombre d'organes pouvant être le siège de dépôts, la présentation clinique et le pronostic des amyloses systémiques sont extrêmement variables.

I. Épidémiologie

L'amylose AL systémique est une pathologie rare dont l'incidence est estimée entre six et dix cas par million d'habitants et par an. En France, le nombre de nouveaux cas d'amylose AL est de l'ordre de cinq cents par an. Dans les pays développés, du fait de l'amélioration de la prise en charge des maladies inflammatoires et infectieuses chroniques, l'amylose AL est beaucoup plus fréquente que l'amylose AA (figure 10.1). L'amylose AA reste prédominante dans les pays en voie de développement, le plus souvent associée à des maladies infectieuses chroniques. L'amylose par dépôts de transthyrétine (ATTR) mutée est la plus fréquente des amyloses héréditaires. L'amylose sénile par dépôts de transthyrétine non mutée, responsable d'une atteinte cardiaque souvent associée à un syndrome du canal carpien, chez les hommes âgés, est de plus en plus fréquemment diagnostiquée.

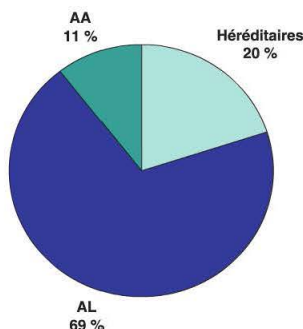


Fig. 10.1. Fréquence des différentes amyloses dans les pays développés.

Exemple de l'Italie : 1 528 patients vus au centre de référence de Pavie.

NB : Incidence des amyloses séniles par dépôt de transthyréline sauvage non connue.

Comme dans le myélome, il existe une prédominance masculine modérée dans l'amylose AL ; l'âge moyen au moment du diagnostic est proche de 65 ans. On retrouve des dépôts amyloïdes peu importants dans 10 à 36 % des myélomes symptomatiques, lorsqu'ils sont recherchés de façon systématique, mais ils sont rarement responsables de manifestations cliniques sévères et ne modifient pas en général l'évolution de maladie myélomateuse.

II. Diagnostic

A. Quand suspecter une amylose ?

Le diagnostic d'amylose AL est souvent retardé du fait des symptômes parfois très divers et souvent peu spécifiques. Il peut être d'emblée suspecté devant la survenue d'hématomes spontanés des paupières ou d'une macroglossie (figure 10.2), mais ces manifestations très évocatrices du diagnostic ne sont présentes que chez 10 à 20 % des patients. Beaucoup plus souvent, les premiers symptômes sont une asthénie et une dyspnée d'effort s'il existe une atteinte cardiaque, et des œdèmes en cas d'atteinte rénale.

Une cardiopathie hypertrophique avec un microvoltage sur l'ECG, un syndrome néphrotique responsable d'œdèmes des membres inférieurs, une polyneuropathie périphérique avec dysautonomie, une hépatomégalie associée à une cholestase anictérique, une baisse du facteur X, une agueusie responsable d'un amaigrissement doivent faire évoquer le diagnostic. Ces signes sont d'autant plus suggestifs qu'ils sont associés et qu'il existe une gammopathie monoclonale.

L'amylose AA sera suspectée chez un patient avec un syndrome inflammatoire chronique, quelle qu'en soit la cause, devant l'apparition d'une protéinurie glomérulaire.

B. Diagnostic positif d'amylose

Il est indispensable de disposer d'une preuve histologique de la présence de dépôts amyloïdes.



Fig. 10.2. Macroglossie et hématomes spontanés péri-orbitaires.

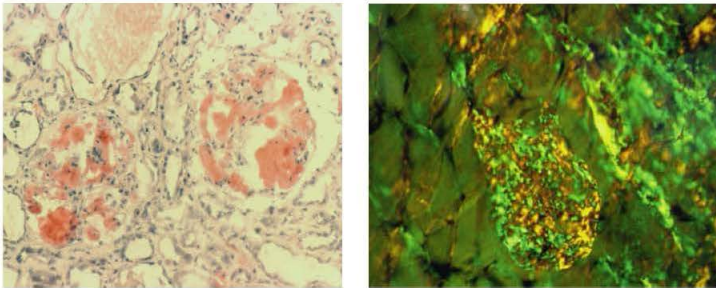


Fig. 10.3. Biopsie rénale : dépôts amyloïdes diffus avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.

Elle peut être obtenue par la biopsie d'un organe atteint (rein, cœur, foie, tube digestif, muqueuse rectale) ou, du fait de la dissémination habituelle des dépôts, par une biopsie de la graisse sous-cutanée ou des glandes salivaires accessoires, plus simples à réaliser et ayant une bonne rentabilité diagnostique.

Le diagnostic est établi par la mise en évidence de dépôts colorés par le rouge Congo, avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée, cette caractéristique étant indispensable pour affirmer l'amylose (figure 10.3). L'anatomopathologiste doit être informé de la suspicion d'amylose pour que la coloration au rouge Congo soit pratiquée et que les prélèvements soient techniques de façon optimale.

C. Diagnostic du type d'amylose

En France, l'amylose AL est la plus fréquente (figure 10.1), mais il faut absolument éliminer les autres formes d'amylose en particulier héréditaires. L'existence d'une protéine monoclonale

ne suffit pas à confirmer le diagnostic d'amylose AL du fait de la fréquence des gammopathies monoclonales isolées chez les sujets âgés.

L'identification du type d'amylose doit être effectuée par un anatomopathologiste connaissant bien cette maladie et disposant d'anticorps nécessaires à l'identification des amyloses AL (anticorps anti-kappa et anti-lambda qui sont utilisables au mieux en immunofluorescence sur prélèvements congelés), des amyloses AA (anticorps anti-SAA) et des amyloses par mutation de la transthyréline (anticorps anti-transthyréline) ou des autres protéines pouvant être responsables d'amyloses héréditaires.

En cas d'impossibilité de typer l'amylose et/ou en cas de suspicion d'amylose héréditaire, il est nécessaire d'envoyer un prélèvement sanguin à un laboratoire spécialisé pour séquençage des principaux gènes responsables d'amylose héréditaire.

Les techniques de protéomique en cours de développement devraient permettre d'améliorer l'identification de la nature des dépôts amyloïdes.

III. Diagnostic différentiel

Dans les maladies par dépôts non organisés d'immunoglobuline monoclonale (syndrome de Randall), l'atteinte rénale (insuffisance rénale et/ou syndrome néphrotique) est pratiquement constante, les autres atteintes d'organes sont plus rares. L'isotype des chaînes légères formant les dépôts (non colorés par le rouge Congo) est plus souvent kappa (80 % contre 30 % dans les amyloses AL) et l'association ou l'évolution vers un myélome symptomatique est fréquente (contrairement aux amyloses AL).

Devant une cardiopathie hypertrophique, il faut discuter une cardiopathie hypertensive, une cardiopathie restrictive asymétrique, une sténose aortique, une amylose à transthyréline héréditaire ou sénile, une maladie de Fabry, une sarcoidose, une hémochromatose.

138

IV. Pathologies associées et examens complémentaires

A. Amylose AL

Les fibrilles d'amylose AL sont constituées de chaînes légères libres (ou, beaucoup plus rarement, de chaînes lourdes : amylose AH) d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B. Cette population est dans environ 90 % des cas plasmocytaire, avec une infiltration médullaire faible (en moyenne 7 %), mais environ 40 % des patients ont plus de 10 % de plasmocytes sur le myélogramme et donc un diagnostic de myélome. L'évolution vers un myélome symptomatique est pourtant rare et le pronostic est bien davantage dominé par le type et l'importance des atteintes d'organe, en particulier cardiaque, que par la nature responsable de la production des chaînes légères amyloïdogènes. L'hétopathie sous-jacente peut également être une maladie de Waldenström ou un lymphome non hodgkinien B, l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale étant alors souvent une IgM. La majorité des patients avec une amylose AL ont un excès de chaînes légères libres monoclonales détectables dans le sérum, associé ou non à une immunoglobuline monoclonale complète.

Il est important de caractériser au mieux la prolifération monoclonale B responsable de la production des chaînes légères amyloïdogènes, par un myélogramme et des radiographies osseuses si la prolifération est plasmocytaire, ou, plus rarement, par le bilan d'une prolifération lymphomateuse (biopsie ganglionnaire et/ou médullaire, imagerie). Dans tous les cas, les examens immunochimiques (électrophorèse sérique et urinaire, immunofixation sérique et urinaire, dosage des chaînes légères libres sériques) sont nécessaires pour identifier et mesurer la protéine monoclonale. Le dosage des chaînes légères libres sérique par néphélométrie à l'aide d'anticorps

reconnaissant uniquement les chaînes légères non liées aux chaînes lourdes est l'examen le plus important, puisqu'il permet une quantification précise du taux de la chaîne légère monoclonale qui va permettre de mesurer l'efficacité du traitement. Un taux initial fiable est indispensable puisqu'il sera la référence permettant de guider le traitement ultérieur du patient.

B. Amylose AA

Dans l'amylose AA, c'est l'augmentation prolongée du taux sérique de la SAA secondaire à un syndrome inflammatoire chronique, qui entraîne le développement de l'amylose. Dans les pays industrialisés, 60 % des cas sont liés à un rhumatisme inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, arthrite chronique juvénile, etc.), 15 % à un sepsis chronique (dilatation des bronches, complications infectieuses des toxicomanies intraveineuses ou des paraplégies, ostéomyélites, tuberculose), environ 10 % aux syndromes auto-inflammatoires (dont le principal est la fièvre méditerranéenne familiale) et 5 % aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Un diagnostic précis de la maladie causale, infectieuse ou inflammatoire, est donc indispensable pour proposer un traitement adapté et optimal.

V. Manifestations cliniques

A. Amylose AL

L'amylose AL peut atteindre tous les organes à l'exception du système nerveux central (tableau 10.1).

1. Atteinte rénale

L'atteinte rénale représente la localisation viscérale la plus fréquente, présente chez environ deux malades sur trois. Elle s'accompagne d'une protéinurie généralement abondante, constituée majoritairement d'albumine et responsable d'un syndrome néphrotique chez la moitié des patients. La présence d'une hématurie est inhabituelle et l'hypertension artérielle est rare. Une insuffisance rénale peut être présente dès le diagnostic. La biopsie rénale permet la mise en évidence et le typage des dépôts dans plus de 90 % des cas.

2. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque constitue le facteur pronostic majeur.

Tableau 10.1. Répartition des différentes atteintes dans l'amylose AL systémique

Chez 462 patients français, médiane d'âge de 64 ans [29 ans–90 ans].

Atteinte cardiaque	61 %
Atteinte rénale	65 %
Atteinte hépatique	21 %
Atteinte neurologique	25 %
Atteinte des tissus mous	26 %
Atteinte du système digestif	23 %

Elle est présente chez 60 % des patients au moment du diagnostic. Il s'agit d'une cardiomyopathie hypertrophique restrictive, se manifestant initialement par une asthénie et une dyspnée d'effort croissante. Elle évolue vers une insuffisance cardiaque restrictive avec adiasstolie. Elle s'accompagne d'anomalies de la conduction et de troubles du rythme auriculaires et ventriculaires qui doivent être recherchés par Holter rythmique. Le diagnostic repose sur l'association de signes électrocardiographiques caractéristiques, microvoltage prédominant sur les dérivations périphériques et ondes Q de pseudonécrose dans les dérivations précordiales, et échographiques, avec typiquement un aspect brillant, granité du muscle cardiaque et une hypertrophie concentrique des parois, notamment du septum interventriculaire, associé à une péricardite et à une dilatation de l'atrium gauche (figure 10.4). L'IRM permet un diagnostic précoce et une évaluation précise de l'atteinte cardiaque. La mesure des concentrations sériques de troponine et du peptide natriurétique B (BNP) ou de la fraction N-terminale de sa prohormone (NT-proBNP) permet d'évaluer la gravité de l'atteinte cardiaque et d'établir un score pronostique. Les dépôts amyloïdes intéressent parfois les artères coronaires, se manifestant par des symptômes d'insuffisance coronarienne ou un infarctus myocardique.

3. Atteinte du tractus gastro-intestinal

Elle est commune, mise en évidence dans plus de 80 % des biopsies de muqueuse gastrique ou rectale. Souvent asymptomatique, elle peut se traduire par des troubles de la motilité digestive (parfois aggravés par une neuropathie autonome), une malabsorption, des perforations, des hémorragies ou une obstruction intestinale. Une macroglossie est présente dans 15 % des cas (figure 10.2), parfois suffisamment importante pour gêner l'alimentation et obstruer les voies aériennes.

4. Atteinte hépatique

L'hépatomégalie est un symptôme initial dans 30 % des cas, fréquemment associée à une élévation isolée des phosphatases alcalines et des γ -GT, sans ictère et sans symptômes d'insuffisance hépatocellulaire. Il existe une forme rare d'atteinte hépatique avec ictère cholestatique de pronostic extrêmement sévère.

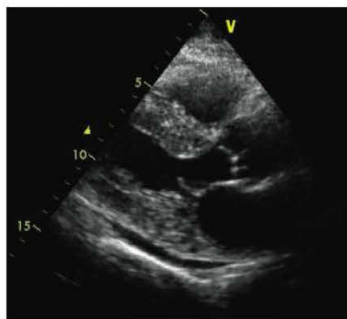


Fig. 10.4. Amylose AL cardiaque.

Échographie cardiaque montrant une hypertrophie pariétale, une dilatation de l'atrium gauche et un épanchement péricardique.

5. Atteinte de la rate

L'infiltration de la rate lorsqu'elle est massive s'accompagne de signes d'hyposplénisme sur le frottis sanguin (corps de Howell-Jolly) et peut être responsable d'une hyperplaquettose.

6. Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est responsable d'une pneumopathie interstitielle, souvent associée à une atteinte cardiaque. Elle peut entraîner une insuffisance respiratoire rapidement progressive. Il existe des formes nodulaires isolées souvent asymptomatiques correspondant à des amyloses AL localisées sans évolution systémique.

7. Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique est présente chez environ 20 % des patients. Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice douloureuse, touchant en premier la sensibilité thermoalgique, d'aggravation progressive et ressemblant à la neuropathie diabétique. L'association à un syndrome du canal carpien est fréquente. Une neuropathie autonome est responsable d'hypotension orthostatique souvent extrêmement invalidante, d'une perte de la sudation, de troubles gastro-intestinaux, d'un dysfonctionnement vésical et d'impuissance ; elle peut être isolée ou associée à la neuropathie périphérique.

8. Atteinte cutanée

Elle prend la forme d'ecchymoses, de papules, de nodules et de plaques atteignant en général la face et la partie supérieure du tronc, plus rarement de lésions bulleuses. Le purpura péri-oculaire est fréquent et très évocateur du diagnostic d'amylose AL systémique (figure 10.2).

9. Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont marquées par l'installation progressive d'une polyarthropathie bilatérale et symétrique intéressant poignets, doigts, épaules et genoux. Des déformations digitales par infiltration des gaines tendineuses et la présence de nodosités sous-cutanées périarticulaires, responsables au niveau des épaules de l'aspect en « épaulette », sont évocatrices. L'infiltration des ceintures musculaires, qui est communément associée à une cardiopathie amyloïde, se traduit par une hypertrophie d'allure « pseudo-athlétique » d'installation progressive.

10. Autres

L'infiltration de la muqueuse buccale entraîne une sécheresse buccale et une modification du goût pouvant aller jusqu'à l'agueusie complète, entraînant alors une limitation de l'alimentation et un amaigrissement.

L'atteinte des glandes endocrines peut se manifester par un goitre, une insuffisance thyroïdienne ou surrénalienne.

L'amylose AL est associée à un risque de complications hémorragiques potentiellement graves, secondaires à l'infiltration vasculaire, à un déficit en facteur X (plus rarement V ou IX) ou encore à une fibrinolyse accrue.

11. Formes localisées

Il existe également des formes localisées d'amylose AL, liées au dépôt de chaînes légères monoclonales près de leur lieu de synthèse par un clone focal de cellules plasmocytaires. L'évolution vers une amylose systémique est exceptionnelle et le pronostic généralement favorable.

B. Amylose AA

1. Atteinte rénale

L'atteinte rénale est pratiquement constante dans les amyloses AA, se manifestant par une protéinurie glomérulaire responsable d'un syndrome néphrotique et évoluant vers une insuffisance rénale terminale, qui est déjà présente au diagnostic chez environ 10 % des patients.

2. Atteinte hépatique

Environ 30 % des patients ont une atteinte hépatique, qui est en général peu symptomatique (hépatomégalie et cholestase anictérique).

3. Autres

Des dépôts amyloïdes sont souvent présents dans la rate, le tube digestif et les glandes surrénales.

Contrairement aux amyloses AL, le cœur est très rarement atteint, en général après une longue évolution.

VI. Traitement

A. Traitement spécifique

1. Amylose AL

C'est le nombre et la sévérité des atteintes viscérales, en particulier cardiaque, et non la prolifération plasmocytaire sous-jacente, qui conditionnent le pronostic. La médiane de survie sans traitement efficace de l'ensemble des patients est de l'ordre de douze mois et de cinq mois en cas d'atteinte cardiaque symptomatique. Un diagnostic et un traitement précoces sont donc essentiels. Le but du traitement est de réduire à un taux minimum le taux sérique de la protéine monoclonale responsable des dépôts. Il existe un équilibre entre la formation des dépôts d'amylose et leur élimination par l'organisme. La diminution du taux sérique de la protéine amyloïdogène grâce au traitement déplace l'équilibre vers l'élimination des dépôts, permettant à terme leur régression, souvent après un délai prolongé.

Le traitement est donc celui de la prolifération plasmocytaire, lymphoplasmocytaire ou lymphocytaire sous-jacente, responsable de la production de la protéine monoclonale. Tous les traitements ayant démontré une efficacité dans le myélome (quand la prolifération est plasmocytaire) ou dans les lymphomes et les leucémies lymphoïdes chroniques (quand la prolifération est plutôt lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire) peuvent être utilisés, en tenant compte de leur toxicité potentielle et des organes atteints.

La réponse clinique étant souvent lente, l'efficacité du traitement sera régulièrement évaluée par le dosage des chaînes légères sériques et le traitement modifié chez les non-répondeurs d'autant plus rapidement que la maladie est sévère.

La stratégie utilisée actuellement en France [hors programme des ECN] pour les amyloses non-IgM est résumée dans la [figure 10.5](#).

2. Amylose AA

Le traitement de l'amylose AA est le meilleur traitement possible de la maladie responsable du syndrome inflammatoire et l'efficacité surveillée au mieux par le dosage de la SAA, ou à défaut des autres marqueurs d'inflammation, en particulier la CRP.

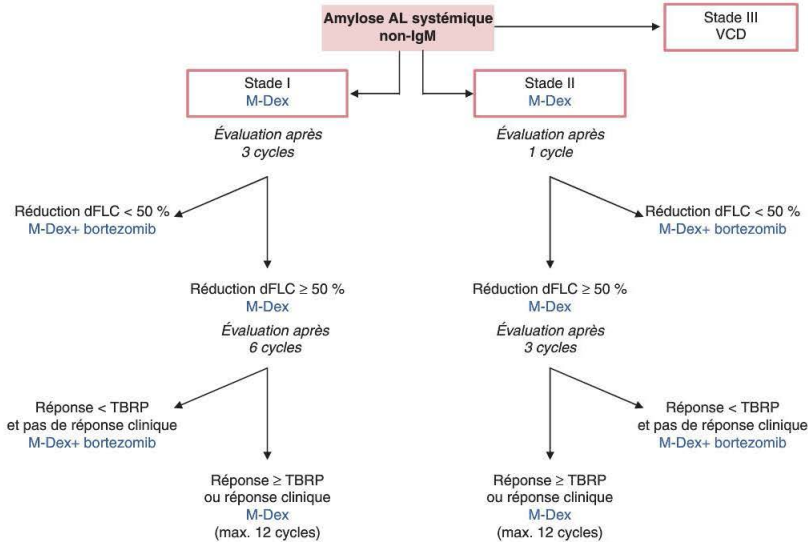


Fig. 10.5. Attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement de l'amylose AL en France en fonction du stade de la Mayo Clinic et de la réponse.

M-Dex, melphalan et dexaméthasone *per os*; VCD, bortezomib SC, cyclophosphamide et dexaméthasone *per os*. dFLC, différence entre les taux sériques de la chaîne légère monoclonale et polyclonale.

TBRP (très bonne réponse partielle) : dFLC < 40 mg/l.

Réponse clinique :

- diminution > 30 % du NT-proBNP ;
- ou diminution > 50 % de la protéinurie de 24 heures sans augmentation > 25 % de la créatinine dans le sérum.

B. Traitements symptomatiques des différentes atteintes

Les traitements habituels de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs calciques, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) sont peu utiles ou dangereux dans les cardiopathies amyloïdes. Les digitaliques sont à utiliser avec prudence, uniquement en cas d'arythmie rapide. Les médicaments utiles sont les diurétiques de l'anse, furosémide (\pm thiazidiques) souvent à forte dose avec une adaptation quotidienne en se guidant sur le poids du patient pour éviter surcharge et déshydratation. L'amiodarone est donnée s'il existe des troubles du rythme ventriculaire détectés par Holter rythmique. Les patients en arythmie complète devront absolument recevoir une anticoagulation du fait du risque important de thrombose dans l'atrium gauche dilaté et d'embolies systémiques. L'implantation d'un pacemaker est nécessaire lorsqu'il existe une bradycardie ou des troubles de conduction symptomatiques. La place des défibrillateurs implantables demeure discutée. Enfin, la transplantation cardiaque peut être envisagée chez les patients jeunes avec une cardiopathie très avancée sans autre atteinte d'organe sévère.

Le traitement par diurétique de l'anse est aussi utilisé lorsqu'il existe un syndrome néphrotique et des œdèmes importants. Le recours à l'épuration extrarénale doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale terminale. L'embolisation des artères rénales pourra être nécessaire en cas de syndrome néphrotique persistant sévère chez un patient dialysé. La transplantation rénale est envisageable et donne de bons résultats chez des patients sélectionnés.

L'hypotension orthostatique secondaire à la neuropathie autonome peut être extrêmement invalidante. Le traitement associe port de bas de contention, minodrine et fludrocortisone.

Lorsqu'une transplantation d'organe est discutée (cœur, foie, rein), celle-ci doit être absolument précédée ou suivie d'un traitement spécifique de l'amylose de façon à éviter la récidence des dépôts amyloïdes dans l'organe greffé.

Points clés

- Les amyloses, en particulier AL, sont des maladies multisystémiques responsables d'un très grand nombre de présentations cliniques.
- L'amylose AL est une maladie grave, dont le pronostic est conditionné par la sévérité de l'atteinte cardiaque. Les marqueurs d'atteintes cardiaques d'amylose, NT-proBNP ou BNP et troponine, permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte cardiaque et le pronostic.
- L'association cardiomégalie et microvoltage sur l'ECG est très évocatrice d'amylose cardiaque.
- L'atteinte rénale est la plus fréquente dans les amyloses AL et AA. L'existence d'une protéinurie glomérulaire doit faire évoquer le diagnostic, d'amylose AL s'il existe une gammapathie monoclonale, et d'amylose AA chez un patient porteur d'une maladie inflammatoire chronique.
- Quand il existe une protéinurie importante et une gammapathie monoclonale, l'électrophorèse des protéines urinaires est un examen indispensable pour différencier une protéinurie faite essentiellement de chaînes légères (myélome de forte masse tumorale) d'une protéinurie faite essentiellement d'albumine (néphropathie glomérulaire).
- Dans les amyloses AL, le dosage des chaînes légères libres sériques est absolument indispensable pour le diagnostic, le suivi du traitement et la détection des rechutes.
- Le diagnostic d'amylose est fait au mieux par une biopsie non invasive (graisse sous-cutanée et glandes salivaires accessoires) et la coloration du rouge Congo est la seule spécifique.
- Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? Du fait du grand nombre d'organes pouvant être atteints dans les amyloses AL, c'est un excellent sujet de dossier transversal (deux dossiers dans les dix dernières années) avec, par exemple, des questions portant sur une insuffisance cardiaque avec troubles du rythme, sur l'exploration d'une protéinurie ou d'une insuffisance rénale et sur une neuropathie périphérique avec dysautonomie. L'amylose AL devra être évoquée dans tout dossier avec une immunoglobuline monoclonale et l'une des nombreuses atteintes décrites ci-dessus, en particulier syndrome néphrotique et cardiopathie restrictive. L'amylose AA sera à évoquer dans un dossier portant sur une maladie infectieuse ou inflammatoire chronique (en particulier polyarthrite rhumatoïde) avec une insuffisance rénale ou une protéinurie.

Item 216 – UE 7 – Adénopathie superficielle

- I. Diagnostic d'adénopathie
- II. Démarche étiologique
- III. Adénopathies chez l'enfant

Objectifs pédagogiques

- Devant une ou des adénopathies superficielles, argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

Les ganglions sont les organes qui drainent la lymphe d'un territoire anatomique. Une adénopathie est une augmentation de volume pathologique d'un ganglion lymphatique, consécutive à :

- une réaction lymphocytaire et/ou macrophagique à une stimulation antigénique locorégionale ou générale, de nature infectieuse ou tumorale, filtrée par le ganglion ;
- une prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde ;
- un envahissement par des cellules malignes non lymphoïdes (métastase ganglionnaire).

La recherche étiologique sera essentielle, à partir de deux situations distinctes selon que l'adénopathie est localisée (un ou plusieurs ganglions dans le même territoire) ou multiple (polyadénopathie).

I. Diagnostic d'adénopathie

A. Circonstances de découverte

Souvent, l'adénopathie est découverte par le patient lui-même. Sinon, c'est lors d'un examen médical systématique ou orienté (par exemple par une douleur locale ou plus rarement des signes de compression).

B. Diagnostic positif

Il est clinique en présence d'une tuméfaction acquise (> 1 cm) dans l'un des territoires ganglionnaires superficiels : jugulocarotidien, sous-mandibulaire, occipital, sus-claviculaire, axillaire, épitrochléen ou inguinal.

Il faudra éliminer :

- un lipome (tuméfaction souple ou molle, située sous la peau, stable, souvent en dehors d'un territoire ganglionnaire) ;
- une tumeur parotidienne (au-dessus et en arrière de l'angle de la mâchoire) ;

- une tumeur sous-maxillaire (dans la région sous-mandibulaire, en avant de l'angle et au-dessous du rebord inférieur de la mandibule, accessible à la palpation par voie externe et endobuccale);
- une tumeur de la thyroïde (mobile avec la déglutition);
- des kystes congénitaux au niveau du cou;
- l'hydrosadénite en zone sudoripare, en particulier axillaire : sensible, superficielle et adhérente à la peau;
- une masse vasculaire artérielle (pulsatile);
- une hernie inguinale (impulsive à la toux).

Il faut préciser les caractères sémiologiques de l'adénopathie :

- la taille (exprimée en centimètres);
 - la consistance :
 - molle, fluctuante (en faveur d'une suppuration);
 - dure, ligneuse, rocailleuse (en faveur d'un cancer);
 - ferme, élastique;
 - la forme : régulière ou non, associée à une périadénite;
 - le caractère douloureux : spontanément, à la palpation ou dans certaines circonstances comme la classique douleur à l'ingestion d'alcool retrouvée dans certains lymphomes de Hodgkin;
 - l'adhérence éventuelle aux plans superficiels et profonds;
 - l'état de la peau en regard : normale, rouge, inflammatoire voire ulcérée ou fistulisée.
- On fera préciser la date et le mode de début (brutal ou progressif).

Ces caractères seront utiles au diagnostic étiologique, mais il faut insister sur le fait qu'il n'existe aucun signe sémiologique formel de bénignité d'une adénopathie.

II. Démarche étiologique

A. Éléments de cette démarche

Le diagnostic d'adénopathie posé et ses caractéristiques connues, il faut :

- préciser s'il s'agit d'une adénopathie unique ou d'une polyadénopathie :
 - l'examen des autres aires ganglionnaires doit être systématique;
 - on précisera le siège et la taille de ces ganglions éventuels sur un schéma daté;
 - on y associera la recherche d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie et d'une hypertrophie amygdalienne;
- recueillir des éléments d'interrogatoire et d'examen clinique utiles à la démarche étiologique :
 - les antécédents et le mode de vie : vaccinations, voyages, cancer, médicaments, métier, animaux, tabagisme;
 - une atteinte de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement);
 - une fièvre, des sueurs voire des frissons;
 - des signes locorégionaux dans chacun des territoires de drainage;
 - des signes cutanés ou osseux, un syndrome anémique et/ou hémorragique;
- pratiquer des examens complémentaires : ces examens sont orientés selon les données cliniques :

- un *hémogramme* sera pratiquement systématique, à la recherche de signes en faveur :
 - d'une infection : polynucléose neutrophile, syndrome mononucléotique ;
 - d'une inflammation : anémie microcytaire ou normocytaire avec vitesse de sédimentation (VS) augmentée ;
 - d'une hémopathie ;
- une radiographie pulmonaire sera souvent utile ;
- d'autres examens seront pratiqués en fonction du contexte :
 - prélèvements bactériologiques ;
 - sérodiagnostics ;
 - bilan sanguin inflammatoire et hépatique ;
 - imagerie : échographie ganglionnaire ou abdominale, scanner.

B. Démarche étiologique en présence d'une adénopathie isolée

L'étude minutieuse du territoire physiologique de drainage lymphatique est alors essentielle à la recherche d'une pathologie infectieuse ou tumorale.

Territoires physiologiques de drainage lymphatique

- Adénopathie cervicale : cuir chevelu, dents, sinus, ORL, thyroïde.
- Adénopathie sus-claviculaire :
 - à gauche, ganglion de Troisier : tube digestif, reins, testicules, pelvis, abdomen ;
 - à droite : poumon, médiastin ;
 - une étiologie maligne est de loin la plus vraisemblable en présence d'une adénopathie sus-claviculaire.
- Adénopathies axillaires : seins, membres supérieurs, paroi thoracique.
- Adénopathies inguinales : membres inférieurs, organes génitaux externes, anus.

Dans tous les cas, on recherchera, dans la zone drainée et accessible, une tumeur cutanée (mélanome) et une porte d'entrée infectieuse potentielle : plaie, morsure, griffure.

Trois groupes étiologiques prédominent : les infections, les cancers, les lymphomes.

1. Infection

Une infection sera d'autant plus suspectée qu'il existe une porte d'entrée, de la fièvre et un caractère inflammatoire de l'adénopathie.

Les infections à staphylocoque ou streptocoque sont souvent en cause en présence d'une plaie ou d'une infection cutanée (panaris et ganglion axillaire, par exemple).

Parmi les autres causes infectieuses :

- la maladie des griffes du chat (lymphoréticulose bénigne d'inoculation), avec une adénopathie parfois volumineuse et une possible fistulisation ;
- la tularémie après contact avec du gibier ;
- les infections sexuellement transmissibles pour les adénopathies inguinales : syphilis, chancre mou, maladie de Nicolas et Favre ;
- la tuberculose, qui donne souvent une adénopathie « froide » sans signes inflammatoires et évoluant vers la fistulisation (« écrouelle ») ;
- la toxoplasmose, qui peut donner également une polyadénopathie.

La *cytoponction ganglionnaire* avec examen microbiologique pourra être utile pour dépister le germe en cause dans ces adénopathies infectieuses.

2. Cancer

La recherche d'un cancer dans le territoire de drainage doit être pratiquée en second lieu chaque fois qu'une cause infectieuse ne peut être affirmée.

Des examens complémentaires spécifiques seront nécessaires : imagerie, biopsie.

La *cytoponction ganglionnaire* pourra être utile pour affirmer le caractère néoplasique quand le cancer primitif n'est pas encore connu ou pour affirmer une dissémination.

Le [tableau 11.1](#) résume les localisations les plus fréquentes.

3. Lymphome

Le diagnostic de lymphome devra être systématiquement envisagé devant toute adénopathie isolée qui n'a pas fait sa preuve au bout de trois semaines d'évolution. L'atteinte de l'état général (amaigrissement, sueurs ou fièvre) n'est pas systématique et l'hémogramme sera souvent normal, ou ne montrera que des signes indirects inflammatoires.

Les deux examens essentiels sont alors la cytoponction et la biopsie ganglionnaires.

La *cytoponction* a l'avantage d'être facile à réaliser, de donner un résultat rapide et de permettre une étude microbiologique. Elle permet souvent de retrouver des cellules lymphomateuses ou des cellules de Sternberg (lymphome de Hodgkin). Une cytoponction normale ne permet cependant pas d'éliminer un lymphome d'une part et, d'autre part, la biopsie du ganglion sera toujours nécessaire pour affirmer le lymphome et préciser son type histologique.

La *biopsie ganglionnaire* nécessite une organisation préalable et elle est souvent réalisée sous anesthésie générale. Elle permet une étude histologique mais aussi de l'immunomarquage, de la biologie moléculaire ou la réalisation d'un caryotype. C'est le seul examen permettant la classification histologique du lymphome. Une congélation du tissu tumoral prélevé doit être faite. En cas d'anesthésie générale et de forte suspicion de lymphome, une biopsie ostéoméduillaire pourra être associée, puisqu'elle sera nécessaire au bilan de ce lymphome.

Tableau 11.1. Territoires physiologiques de drainage lymphatique et métastases ganglionnaires de cancers selon ces territoires

Siège de l'adénopathie	Territoire physiologique de drainage	Métastases ganglionnaires de cancers
Cervical	Cuir chevelu	
	Sphères ORL et stomatologique	Cancers ORL, langue
	Thyroïde	Cancer thyroïde
Sus-claviculaire	Médiastin, poumons	
	Tube digestif (sous-diaphragmatique)	Cancer abdominal ou pelvien, cancer du sein
	Testicules	
Aillaire	Membres supérieurs	
	Seins	Cancer du sein
Inguinal	Périnée : anus, pénis, scrotum, vulve	Cancer des organes génitaux externes, canal anal
	Membres inférieurs	
Quel que soit le territoire de drainage		Mélanome

C. Démarche étiologique en présence d'une polyadénopathie

L'hémogramme est l'examen d'orientation principal dans ce contexte. Il peut retrouver :

- des blastes de leucémie aiguë, souvent associés à une anémie et à une thrombopénie ; la prise en charge spécialisée et la réalisation d'un myélogramme sont indispensables ;
- une hyperlymphocytose constituée de lymphocytes morphologiquement normaux, très évocatrice de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ; un immunophénotypage des lymphocytes sanguins devra être réalisé ;
- un syndrome mononucléosique révélant souvent une mononucléose infectieuse (avec classiquement fièvre, angine et splénomégalie ; la sérologie EBV sera demandée) ; il peut également être en rapport avec une autre cause : VIH, toxoplasmose (adénopathies cervicales postérieures surtout ; la sérologie sera demandée) ;
- des lymphoplasmocytes évocateurs de maladie de Waldenström (avec VS augmentée) ;
- une plasmocytose modérée évocatrice de virose (rubéole) ;
- des cellules lymphomateuses évocatrices de lymphome avec dissémination sanguine.

Lorsque l'hémogramme n'oriente pas, il faudra rechercher :

- une infection par le VIH ou une toxoplasmose sans syndrome mononucléosique ;
- une syphilis secondaire ;
- une brucellose ;
- une leishmaniose viscérale ;
- une sarcoïdose ;
- un lupus, une polyarthrite rhumatoïde ;
- un médicament (hydantoïnes) ;
- une histiocytose sinusale.

Chacune de ces étiologies aura ses investigations complémentaires propres.

La *biopsie ganglionnaire* reste l'examen de recherche étiologique à pratiquer en l'absence de diagnostic précis.

III. Adénopathies chez l'enfant

La découverte d'adénopathies chez l'enfant est fréquente, en particulier cervicales et particulièrement l'hiver dans un contexte d'épisodes rhinopharyngés. Les étiologies les plus fréquentes sont infectieuses. La crainte d'une cause maligne ou liée à une maladie de système doit cependant imposer une démarche rigoureuse et la consultation de spécialistes.

Parmi les causes, on retrouve principalement :

- la mononucléose infectieuse ;
- l'infection à CMV ;
- la rubéole (ganglions occipitaux) ;
- l'infection par le VIH ;
- le syndrome de Kawasaki ;
- les infections à pyogènes ;
- la pasteurellose ;
- la maladie des griffes du chat ;
- la tuberculose.

Points
clés

- Toute adénopathie palpable supérieure à 1 cm est pathologique et doit faire rechercher son étiologie.
- Une adénopathie doit faire explorer son territoire de drainage puis faire pratiquer un examen clinique complet et orienté.
- Il n'existe pas de critères sémiologiques de bénignité d'une adénopathie.
- La plupart des adénopathies sont bénignes et infectieuses, mais toute adénopathie qui persiste au-delà de quelques semaines doit être biopsiée.
- Les adénopathies sus-claviculaires évoquent en premier lieu une étiologie maligne.
- Une adénopathie isolée évoque prioritairement une infection locorégionale, un cancer ou un lymphome.
- Devant une polyadénopathie, l'examen prioritaire d'orientation est l'hémogramme.
- La ponction ganglionnaire est très utile pour une étude microbiologique, pour dépister un cancer ou évoquer un lymphome.
- La biopsie ganglionnaire sera toujours nécessaire pour affirmer et typer un lymphome.

Item 316 – UE 9 – Lymphomes malins

- I. Quand suspecter une maladie lymphomateuse ?
 - II. Conduite à tenir en présence d'adénopathie(s) suspecte(s) d'être lymphomateuse(s)
 - III. Examens nécessaires pour évaluer l'extension, l'évolutivité, le terrain voire l'étiologie
 - IV. Facteurs pronostiques
 - V. Principes thérapeutiques
- Annexe – Principes de la classification des lymphomes non hodgkiniens

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un lymphome malin.

Les proliférations lymphomateuses recouvrent l'ensemble de la pathologie tumorale clonale développée aux dépens des cellules du tissu lymphoïde ganglionnaire, mais parfois aussi extraganglionnaire.

Le lymphome de Hodgkin et les autres lymphomes (lymphomes non hodgkiniens) peuvent survenir à tout âge. Les lymphomes constituent un groupe pathologique hétérogène dont certaines formes constituent des urgences thérapeutiques (lymphome de Burkitt, par exemple).

Leur fréquence est en augmentation constante dans les pays développés et a doublé au cours des vingt dernières années (incidence actuelle d'environ douze pour 100 000 habitants). Ils sont favorisés par un terrain d'immunodépression, tel que l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), mais surviennent le plus souvent en dehors de toute immunodépression connue.

I. Quand suspecter une maladie lymphomateuse ?

Un lymphome peut avoir n'importe quelle localisation et donc se manifester par des symptômes cliniques et biologiques très variés. Cependant, certains tableaux sont plus importants ou fréquents :

- *adénopathie(s) périphérique(s)*, unique(s) ou non — mais le plus souvent asymétrique(s). Elle est d'autant plus suspecte que :
 - sa taille est supérieure à 2 cm ;
 - elle est ferme, non inflammatoire, non adhérente aux plans superficiels et profonds ;
 - elle est indolore (sauf les exceptionnelles adénopathies douloureuses à l'ingestion d'alcool dans le lymphome de Hodgkin) ;
 - elle est non satellite d'une porte d'entrée infectieuse ou d'une lésion tumorale localisée, qui doit être recherchée ;
 - elle est non contemporaine d'un épisode fébrile transitoire ;
 - son ancienneté est supérieure à un mois ;
 - elle peut être accompagnée d'une splénomégalie ;

- *fièvre au long cours* (température supérieure à 38 °C pendant plus de trois semaines) inexpliquée;
- *prurit* inexpliqué;
- *tumeur extraganglionnaire*, provoquant une symptomatologie en rapport avec l'organe atteint : syndrome ulcéreux si estomac, symptomatologie respiratoire si poumon, symptomatologie neurologique si système nerveux central, par exemple.

Trois tableaux d'urgence révélateurs

- **Syndrome cave supérieur** rapidement progressif (œdème « en pèlerine », turgescence des jugulaires, circulation veineuse collatérale thoracique, orthopnée).
- **Masse abdominale d'évolution rapidement progressive**, notamment révélatrice d'un lymphome de Burkitt chez l'enfant ou l'adulte jeune (douleurs abdominales, syndrome occlusif, compression veineuse).
- **Syndrome neurologique de compression radiculo-médullaire** associant :
 - des douleurs radiculaires, augmentées par la toux, les efforts et le décubitus (donc surtout nocturnes) éventuellement complétées par des signes déficitaires dans le territoire de la racine comprimée, qui renseignent sur le niveau lésionnel;
 - des signes de compression médullaire, discrets au début sous forme de claudication médullaire intermittente éventuellement accompagnée de troubles sphinctériens; celle-ci peut se compléter par une parapésie ou une paraplégie vraie, avec hypertonie élastique, déficit sensitivomoteur, réflexes ostéotendineux vifs, diffusés et polycinétiques, signe de Babinski bilatéral et troubles sphinctériens; cette compression médullaire constitue le syndrome sous-lésionnel.

II. Conduite à tenir en présence d'adénopathie(s) suspecte(s) d'être lymphomateuse(s)

A. En présence d'une ou plusieurs adénopathie(s) superficielle(s)

1. Ponction ganglionnaire

La ponction ganglionnaire à l'aiguille fine peut orienter rapidement le diagnostic. Elle peut :

- ramener du pus franc (à envoyer pour analyse microbiologique);
- montrer des cellules métastatiques de cancer solide;
- montrer des cellules lymphomateuses (comme, par exemple, les cellules de Sternberg d'un lymphome de Hodgkin);
- être non contributive.

Dans ces deux derniers cas, la biopsie-exérèse ganglionnaire s'impose pour affirmer le diagnostic, en préciser le type histologique et participer au pronostic ainsi qu'à la décision thérapeutique.

2. Biopsie-exérèse ganglionnaire

La biopsie-exérèse ganglionnaire doit être effectuée rapidement, sans perte de temps liée à la répétition de sérologies virales ou de recherche de BK. Le ganglion prélevé sera :

- le plus suspect, surtout si la ponction a confirmé qu'il était envahi par la tumeur;
- le plus facile d'accès parmi les suspects;
- en évitant autant que possible l'exérèse d'un ganglion inguinal (risque de lymphoedème);
- en envoyant le ganglion non fixé au laboratoire d'anatomie pathologique.

B. En présence d'une ou plusieurs adénopathies profondes

Les adénopathies peuvent être abordées selon les cas par ponction guidée sous scanner ou chirurgie : c'est une décision multidisciplinaire incluant le radiologue, le spécialiste d'organe, le chirurgien et l'hématologiste.

C. Étude du ganglion prélevé

Elle comportera un examen d'anatomopathologie classique (figures 12.1 à 12.3) qui va distinguer :

- le lymphome de Hodgkin, caractérisé par la présence de la cellule de Reed-Sternberg ($CD15^+ CD30^+ CD45^-$) et d'une réaction cellulaire qui permet de le classer en différents types ;
- les lymphomes non hodgkiniens :
 - l'examen morphologique précise l'architecture de la tumeur (folliculaire ou diffus), l'aspect des cellules tumorales (petites ou grandes) ;

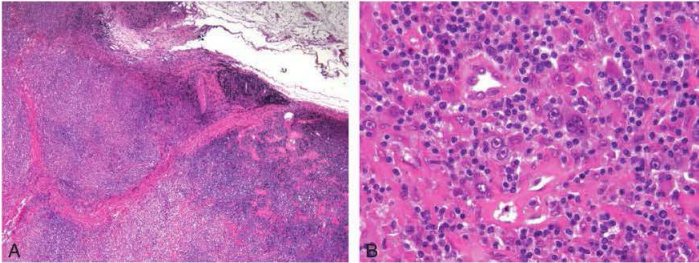


Fig. 12.1. Lymphome de Hodgkin : aspects histologiques (coloration HES).

A. Histologie d'un ganglion axillaire au faible grossissement : longues bandes de fibrose délimitant des nodules cellulaires ($\times 25$). B. Au fort grossissement, on observe des cellules de Sternberg (grande taille, noyau volumineux parfois bi- ou plurinucléé, volumineux nucléoles) entourées de nombreux lymphocytes ($\times 400$).

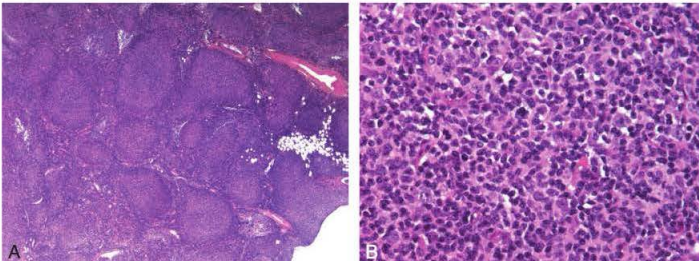


Fig. 12.2. Lymphome folliculaire : aspects histologiques (coloration HES).

A. Histologie d'un ganglion au faible grossissement : nombreux follicules sur toute la surface ganglionnaire ($\times 25$). B. Les cellules des follicules sont presque toutes de petite taille, avec un noyau dense ; seules quelques-unes sont plus grandes, avec un noyau plus clair ($\times 400$).

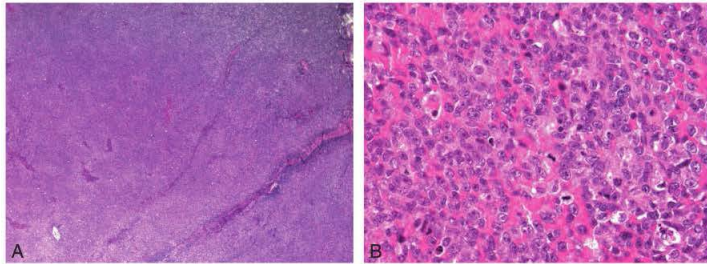


Fig. 12.3. Lymphome diffus à grandes cellules B : aspects histologiques (coloration HES).

A. La prolifération cellulaire lymphomateuse a totalement envahi le ganglion, de manière diffuse, entraînant la disparition (destruction) de l'architecture ganglionnaire ($\times 25$). B. Les cellules lymphomateuses ont une grande taille et un noyau avec une chromatine claire contenant un ou plusieurs nucléoles; de nombreuses mitoses sont visibles ($\times 400$).

- l'étude immunohistochimique précise le type B ou T et permettra d'étudier d'autres caractéristiques immunophénotypiques utiles au diagnostic ou au pronostic.

Il doit être complété par un examen cytogénétique recherchant des anomalies acquises, clonales, non aléatoires : t(14;18) des lymphomes folliculaires, t(8;14) des lymphomes de Burkitt, t(11;14) des lymphomes du manteau, etc. La recherche d'un transcrit de fusion, équivalent de la translocation, peut être faite par biologie moléculaire.

Dans tous les cas, une congélation du tissu tumoral sera effectuée.

Le diagnostic de lymphome est affirmé à ce stade, et son type histologique déterminé.

III. Examens nécessaires pour évaluer l'extension, l'évolutivité, le terrain voire l'étiologie

A. Bilan d'extension topographique

- L'imagerie :
 - cliché thoracique de face;
 - examen tomodensitométrique (TDM) (figure 12.4) : thorax, abdomen et pelvis;
 - tomographie par émission de positons (TEP-scan) (figure 12.5) dans certaines formes histologiques : lymphomes agressifs, lymphome de Hodgkin.
- Un *hémogramme* : la plupart des lymphomes ne sont pas leucémiques (les cellules tumorales ne sont pas retrouvées dans le sang); anémie inflammatoire, lymphopénie et polynucléose neutrophile sont fréquentes; rarement, une anémie hémolytique sera présente.
- Une biopsie ostéomédullaire.
- Un bilan hépatique, bilan phosphocalcique et un bilan rénal.
- Une *ponction lombaire* dans les lymphomes agressifs et dans certaines localisations (cerveau, testicule, ORL).
- D'éventuels autres examens en fonction de certains signes d'appel : fibroscopie gastrique, coloscopie, examen ORL, radiographies osseuses, etc.

Au terme du bilan d'extension, le lymphome sera classé selon les différents stades d'Ann Arbor.

Classification d'Ann Arbor

- Stade I : un seul territoire ganglionnaire atteint.
- Stade II : au moins deux territoires ganglionnaires atteints du même côté du diaphragme.
- Stade III : atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique; dans cette classification, la rate est considérée comme un ganglion.
- Stade IV : atteinte viscérale (foie, poumon) ou médullaire.
- Stade E : atteinte extraganglionnaire de contiguïté.

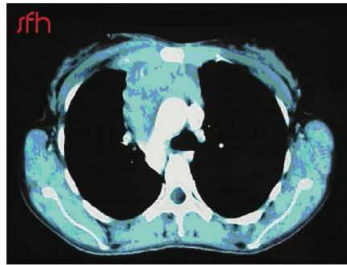


Fig. 12.4. Scanner thoracique avec injection : multiples adénopathies latéroaortiques gauches et de la loge thymique (lymphome de Hodgkin).

B. Bilan d'évolutivité

- LDH.
- β_2 -microglobuline.
- Vitesse de sédimentation (VS).
- CRP.
- Fibrinogène.
- Électrophorèse des protides et immunofixation en présence d'un pic.

C. Bilan du terrain et bilan préthérapeutique

- Étude de la comorbidité, de l'état nutritionnel, score gériatrique.
- Créatinine, glycémie, ionogramme;
- Bilan prétransfusionnel.
- Sérologies virales : virus d'Epstein-Barr (EBV), VIH, hépatite B, hépatite C, HTLV1 et HHV-8 dans certaines formes cliniques.
- Test de Coombs direct.
- Anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde.
- Échographie cardiaque.
- Épreuves fonctionnelles respiratoires en cas de chimiothérapie à toxicité pulmonaire.
- Congélation de sperme chez l'homme adolescent pubère et l'adulte, voire congélation d'ovaire chez l'enfant et la femme jeune.

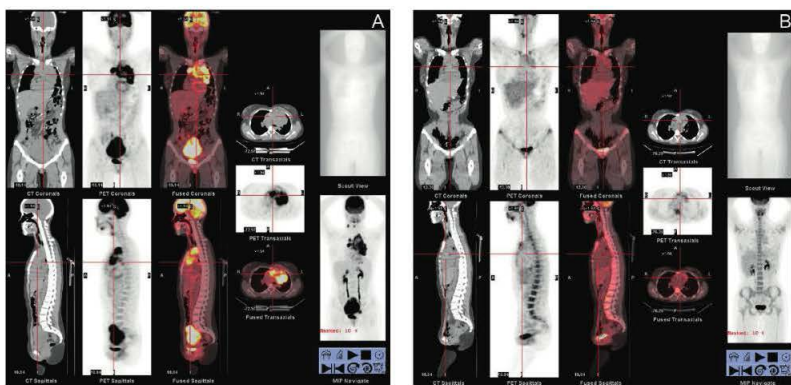


Fig. 12.5. La tomographie par émission de positons (TEP), couplée à la tomomodensitométrie (TDM), étudie le métabolisme cellulaire par la détection de traceurs radioactifs préalablement injectés par voie intraveineuse.

Il s'agit le plus souvent du fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG), qui étudie le métabolisme glucidique. Cet examen permet d'affiner le bilan d'extension des lymphomes au diagnostic et une évaluation plus fine de la réponse au traitement.

A. Patiente de 18 ans présentant un lymphome non hodgkinien à grandes cellules de type B avec deux facteurs de mauvais pronostic selon l'IPI (stade IV d'Ann Arbor et LDH élevées) : lors du bilan d'extension initial, la TEP met en évidence une hyperfixation intense mais hétérogène en regard de la masse médiastinale antérieure, prédominant à gauche, s'étendant depuis la région rétroclaviculaire jusqu'à la hauteur du ventricule gauche, des adénopathies jugulocarotidienne droite, sous-claviculaire gauche et médiastinales ; il existe également une hyperfixation intense, en regard d'une masse pelvienne, et des hyperfixations sur une seconde masse tissulaire de la fosse iliaque gauche et des deux surrénales. **B.** Même patiente, un mois plus tard, après deux cures d'immunochimiothérapie : diminution très importante de la fixation de la masse médiastinale, disparition des hyperfixations ganglionnaires jugulocarotidienne droite, sous-claviculaire gauche et médiastinales, mais également des hyperfixations pelviennes et surrénales ; la persistance d'une hyperfixation, même modérée, de la masse médiastinale traduit une réponse partielle (critères de Cheson, 2007) à mi-chemin du traitement d'induction — la réponse complète a pu être obtenue au terme du traitement.

IV. Facteurs pronostiques

A. Facteurs pronostiques initiaux liés à la maladie

- Le *type anatomopathologique* : le pronostic est meilleur pour :
 - les lymphomes folliculaires comparés aux lymphomes diffus ;
 - les lymphomes à petites cellules (« indolents, de bas grade ») comparés aux lymphomes à grandes cellules (« agressifs ») ;
 - les lymphomes de Hodgkin comparés aux lymphomes non hodgkiniens.
- Le stade Ann Arbor.
- Le nombre d'atteintes viscérales dans les lymphomes agressifs.
- Le nombre d'atteintes ganglionnaires dans les lymphomes de bas grade.
- Une masse tumorale volumineuse.
- Une anémie.
- Des LDH élevées.

B. Facteurs pronostiques initiaux liés au malade

- Âge supérieur à 60 ans.
- Atteinte de l'état général avec un score OMS supérieur à 2 (tableau 12.1).
- Présence de signes généraux :
 - A : absence de signe ;
 - B : présence de l'un des signes : fièvre, sueurs profuses, amaigrissement (plus de 10 % du poids du corps les six derniers mois).
- Présence de signes biologiques d'inflammation :
 - a : absence de signes ;
 - b : présence de signes.
- Lymphopénie, dans la maladie de Hodgkin.
- Comorbidité associée.

Ces critères sont évolutifs dans le temps et appelés à être modifiés avec l'évolution des traitements. Ils sont regroupés en index pronostiques internationaux :

- IPI (index pronostique international) (tableau 12.2) pour les lymphomes diffus à grandes cellules ;
- FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) (tableau 12.3) pour les lymphomes folliculaires ;
- index pronostique des maladies de Hodgkin (tableau 12.4).

Tableau 12.1. Atteinte de l'état général : score OMS

0	Absence de symptôme
1	Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50 % de la journée
3	Sujet alité plus de 50 % de la journée
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

Tableau 12.2. Index pronostique international

Il constitue un modèle prédictif significatif à court terme du devenir des patients atteints d'un lymphome agressif.

Il est établi à partir de 5 facteurs	Âge (supérieur à 60 ans)		
	Stade clinique (III ou IV)		
	Index de performance (égal ou supérieur à 2)		
	Taux de LDH (élevé)		
	Atteinte d'au moins deux sites extranodaux		
Groupes de l'index pronostique international (IPI)			
Groupe	Nombre de facteurs		
Faible risque	0, 1 facteur		
Faible risque intermédiaire	2 facteurs		
Haut risque intermédiaire	3 facteurs		
Haut risque	4 facteurs ou plus		
Groupes de l'index pronostique international révisé (R-IPI)			
Groupe	Nombre de facteurs	Survie sans progression à 4 ans	Survie globale à 4 ans
Très bon pronostic	0	94 %	94 %
Bon pronostic	1, 2	80 %	79 %
Mauvais pronostic	3, 4, 5	53 %	55 %

Tableau 12.3. Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Il est établi à partir de 5 facteurs			Stade (III–IV)	
			LDH sanguine (élevée)	
			Atteinte nodale (supérieure à 4)	
			Hémoglobine (inférieure à 120 g/l)	
Risque	Nombre de facteurs péjoratifs	Répartition des patients	Survie globale à 5 ans	Survie globale à 10 ans
Faible	0-1	36 %	90,6 %	70,7 %
Intermédiaire	2	37 %	77,6 %	50,9 %
Haut	≥ 3	27 %	52,5 %	35,5 %

Tableau 12.4. Index pronostique des lymphomes de Hodgkin

Il est établi à partir de 7 facteurs		Âge ≥ 45 ans
		Sexe masculin
		Stade IV
		Albuminémie < 40 g/l
		Hémoglobine < 10,5 g/l
		Leucocytes > 15 × 10 ⁹ /l
		Lymphopénie < 0,6 × 10 ⁹ /l ou < 8 %

C. Facteurs pronostiques liés à la réponse au traitement

La mise en rémission complète est le premier critère de bon pronostic. D'autres critères sont en cours d'évaluation ou de discussion entre experts et ne font pas encore partie des recommandations internationales, comme par exemple la normalisation précoce du TEP-scan après deux ou trois cures pour les lymphomes agressifs et les maladies de Hodgkin.

Globalement, pour les lymphomes non hodgkiniens de bas grade de malignité, la durée de survie est longue (de l'ordre de dix ans), mais les guérisons sont exceptionnelles. Elles sont obtenues dans 50 % des lymphomes non hodgkiniens agressifs au prix de traitements lourds. Pour le lymphome de Hodgkin, l'espérance de guérison est de 90 % dans les formes précoces, d'un peu plus de 50 % seulement dans les formes étendues.

V. Principes thérapeutiques

Les décisions thérapeutiques, essentiellement le choix des chimiothérapies, doivent être prises en concertation pluridisciplinaire par des spécialistes, car les stratégies sont en évolution permanente. La participation à un essai thérapeutique doit être proposée au patient si un tel essai le concernant existe. Ces tumeurs sont très chimiosensibles et il n'y a pas d'intérêt pour la chirurgie d'exérèse.

Le traitement des lymphomes non hodgkiniens B, les plus fréquents, repose sur la chimio-immunothérapie. Elle associe anticorps monoclonaux anti-B et protocoles de chimiothérapie dont le nombre de cures et l'intensité dépendent de l'âge, du bilan d'extension et de facteurs pronostiques spécifiques.

Il existe divers critères internationaux définissant la rémission complète, la rémission partielle, la maladie stable ou la maladie progressive.

La surveillance post-thérapeutique varie selon le type de lymphome en cause, incluant cependant un examen clinique à des périodes rapprochées pendant les deux premières années suivant la fin du traitement puis plus espacées, et une imagerie après la fin du traitement, puis

à six et douze mois. Pour les patients en rechute ou en progression, diverses options (dont l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) sont proposées, variant selon le type de lymphome en cause et l'âge du patient.

L'association chimiothérapie-radiothérapie est souvent utilisée dans la maladie de Hodgkin dont le mode d'extension est longtemps locorégional; ceci justifie une surveillance particulière à très long terme des complications suivantes (« rançon de la guérison ») : pathologie thyroïdienne, notamment hypothyroïdie, sténose des artères coronaires, leucémies aiguës et cancers du sein secondaires. Les approches thérapeutiques actuelles favorisent une optimisation de la prise en charge pour diminuer ces risques à long terme.

Points clés

- Le lymphome de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens peuvent survenir à tout âge, et certaines formes constituent des urgences thérapeutiques (le lymphome de Burkitt, par exemple).
- Une ou plusieurs adénopathies périphériques, une fièvre au long cours ou un prurit inexpliqué sont des modes de découverte fréquents d'un lymphome.
- Trois tableaux d'urgence sont révélateurs : un syndrome cave supérieur ou une masse abdominale rapidement progressifs, un syndrome neurologique de compression médullaire.
- La biopsie-exérèse du ganglion périphérique le plus suspect, avec étude anatomopathologique (type histologique) complétée par une étude du caryotype tumoral, permet le diagnostic.
- Le bilan d'extension (imagerie, hémogramme, biopsie ostéomédullaire, bilan hépatique et ponction lombaire) permet de classer le lymphome selon les différents stades d'Ann Arbor.
- Il faut savoir définir les facteurs pronostiques initiaux liés à la maladie et ceux liés au malade, qui permettent de définir des IPI.
- Les décisions thérapeutiques, essentiellement des chimiothérapies, sont prises en concertation pluridisciplinaire par des spécialistes car les stratégies sont en évolution permanente; la participation à un essai thérapeutique doit être proposée au patient chaque fois que possible.
- Les lymphomes non hodgkiniens de bas grade de malignité ont une durée de survie de l'ordre de dix ans, mais les guérisons sont moins fréquentes que dans les formes histologiques agressives. En revanche, l'utilisation de traitements lourds permet la guérison dans plus de 50 % des lymphomes non hodgkiniens agressifs.
- Pour le lymphome de Hodgkin, l'espérance de guérison est de 90 % dans les formes précoces, d'un peu plus de 50 % seulement dans les formes étendues.
- La surveillance post-thérapeutique varie un peu selon le type de lymphome en cause, incluant un examen clinique à des périodes rapprochées puis plus espacées, et une imagerie après six à douze mois.

Annexe – Principes de la classification des lymphomes non hodgkiniens

Trois notions sous-tendent la physiopathologie et les classifications des proliférations lymphomateuses :

- un lymphome est développé à partir d'un équivalent normal d'une cellule du tissu lymphoïde : ainsi, la catégorie de la prolifération lymphomateuse répondra aux critères de différenciation et d'activation du type de cellule lymphoïde impliquée;
- des anomalies génétiques sous-tendent la transformation maligne et dérèglent l'homéostasie cellulaire (par exemple, balance entre prolifération et apoptose);
- des entités sont définies, identifiant des proliférations lymphomateuses répondant à des aspects histopathologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires spécifiques et à une évolution clinique caractéristique.

Développement et maturation du système lymphoïde

Ils sont maintenant bien connus.

Différenciation B

La maturation du système des lymphocytes B est associée à des modifications génomiques, phénotypiques et morphologiques (réarrangement des gènes des immunoglobulines, apparition d'antigènes de différenciation, modification de la taille et de la forme des cellules). Les cellules lymphoïdes B migrent du site précurseur, la moelle osseuse, vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendant de l'antigène où sont identifiées plusieurs populations lymphocytaires B en fonction de la rencontre avec l'antigène et de la maturation. Schématiquement, les lymphocytes B périphériques peuvent être divisés en trois catégories principales :

- les lymphocytes pré-centre germinatif, ou vierges ;
- les lymphocytes du centre germinatif ;
- les lymphocytes post-centre germinatif : lymphocytes B mémoire, plasmocytes.

Différenciation T/Natural Killer

Les lymphocytes T acquièrent dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) des modifications impliquant aussi les aspects génomiques, immunophénotypiques et morphologiques avec des remaniements séquentiels des chaînes du récepteur T (TCR), de l'expression des antigènes de différenciation permettant l'identification des différents stades de maturation. Après la maturation intrathymique, les cellules T migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et vers certains sites préférentiels comme le territoire cutané.

Transformation maligne des cellules lymphoïdes

Elle résultera d'une série de modifications cellulaires aboutissant à une dérégulation du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. Des translocations chromosomiques récurrentes impliquant le plus souvent un oncogène et un gène codant les chaînes d'immunoglobulines ou le récepteur T sont directement impliquées dans les modifications cellulaires et sont spécifiquement observées dans certains lymphomes. La présence de virus à pouvoir oncogénique est aussi un des mécanismes de la dérégulation de l'équilibre cellulaire.

Classifications

De nombreuses classifications de ces proliférations tumorales ont été proposées. La classification de l'OMS publiée en 2008 intègre les trois notions définies plus haut et distingue :

- les lymphomes développés aux dépens des cellules lymphoïdes précurseurs B ou T : les lymphomes/leucémies lymphoblastiques B ou T ;
- les lymphomes à cellules B matures :
 - pré-centre germinatif ou développés aux dépens de lymphocytes B vierges : lymphome à cellules du manteau, leucémie lymphoïde chronique (une partie) ;
 - d'origine centrofolliculaire : lymphome folliculaire à petites cellules, lymphomes diffus à grandes cellules (une partie), lymphome de Burkitt ;
 - post-centre germinatif ou à cellules B mémoire : lymphomes de la zone marginale, lymphome lymphoplasmocytaire, leucémie lymphoïde chronique (une partie), lymphomes diffus à grandes cellules (une partie), lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome du MALT gastrique, par exemple) ;
- les lymphomes à cellules T périphériques (ou cellules T matures), développés aux dépens de différentes sous-populations lymphocytaires de nature T : CD4, CD8, CD8 cytotoxique, ou *Natural Killer* (ces lymphomes à cellules T matures ont une dissémination sanguine ou non, et une présentation ganglionnaire ou non, par exemple cutanée).

Item 213 – UE 7 – Syndrome mononucléosique

- I. Hémogramme et examen du frottis sanguin définissent le syndrome mononucléosique
- II. Étiologie du syndrome mononucléosique
- III. Évolution des syndromes mononucléosiques

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant un syndrome mononucléosique.
- Justifier les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

Le syndrome mononucléosique est une hyperlymphocytose polymorphe bénigne fréquente, le plus souvent asymptomatique. Le diagnostic repose sur l'hémogramme et l'examen du frottis sanguin, ainsi que sur la réversibilité des anomalies de la lignée lymphoïde en quelques semaines. La recherche étiologique est dominée par la mononucléose infectieuse (MNI), l'infection à cytomégalovirus (CMV) et la toxoplasmose.

I. Hémogramme et examen du frottis sanguin définissent le syndrome mononucléosique

A. Hémogramme

L'hémogramme montre une hyperleucocytose modérée jusqu'à 30 giga/l, avec une lymphocytose absolue (> 4 giga/l), une discrète monocytose et au moins 10 % de cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles, qui ont diverses appellations : cellules lymphoïdes atypiques, cellules immunostimulées, lymphocytes activés, grandes cellules mononucléées bleutées, etc. Il s'agit de lymphocytes T activés en réponse à un pathogène, souvent viral. Dans la forme habituelle et non compliquée, les autres paramètres hématologiques de l'hémogramme sont normaux ou peu modifiés.

B. Examen du frottis sanguin

Il confirme le syndrome mononucléosique, car il met en évidence les cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles morphologiquement anormales (figure 13.1) :

- mélange de cellules de taille petite, moyenne et grande;
- avec un noyau de contour régulier ou non avec une chromatine dense (« mature »);
- avec un cytoplasme abondant, de basophilie variable et parfois intense ou formant un liseré bleu à la périphérie de la cellule.

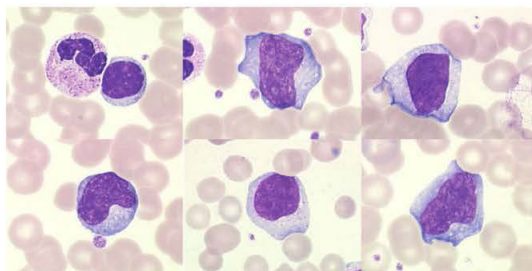


Fig. 13.1. Lymphocytes stimulés (lymphocytes atypiques ou hyperbasophiles) chez un patient présentant une mononucléose infectieuse.

À côté d'un polynucléaire neutrophile, on observe un lymphocyte normal (en haut à gauche) et diverses cellules plus grandes, polymorphes en taille et en morphologie, avec noyau de forme variable et cytoplasme plus ou moins nettement bleu (basophile).

Le polymorphisme cellulaire, avec tous les aspects s'étendant de celui proche du lymphocyte normal au grand lymphocyte au cytoplasme hyperbasophile, est essentiel au diagnostic. Ces anomalies sont spontanément régressives en quelques semaines. L'examen du frottis ne détecte pas de cellules leucémiques immatures et les autres cellules (non lymphoïdes) du frottis sanguin sont morphologiquement normales.

Dans cette forme, de diagnostic évident, la réalisation d'un myélogramme n'est pas justifiée.

Aucun diagnostic différentiel n'est à évoquer devant cette hyperlymphocytose polymorphe. En effet, l'aspect cytologique d'une leucémie aiguë lymphoblastique est une population lymphoïde immature monomorphe, et celui d'un syndrome lymphoprolifératif chronique, notamment de la leucémie lymphoïde chronique, est une hyperlymphocytose mature monomorphe.

162

II. Étiologie du syndrome mononucléosique

Trois causes sont fréquentes : la mononucléose infectieuse, l'infection à CMV et la toxoplasmose.

A. Mononucléose infectieuse

La mononucléose infectieuse est la cause la plus fréquente des syndromes mononucléosiques. Elle est liée à une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). Le virus est transmis par voie salivaire, d'où son nom de « maladie du baiser ». Ce virus à ADN a un fort tropisme pour les cellules épithéliales et le tissu lymphoïde des amygdales : il infecte les lymphocytes B en se fixant sur son récepteur membranaire, la molécule CD21, et déclenche la réponse humorale avec production d'anticorps. Les lymphocytes B infectés stimulent l'expansion polyclonale transitoire des lymphocytes T CD8⁺ et la réponse cellulaire cytotoxique, ce qui explique l'hyperplasie ganglionnaire et le syndrome mononucléosique.

1. Arguments cliniques

Elle est habituellement observée chez l'adolescent ou l'adulte jeune. La primo-infection est asymptomatique dans 99 % des cas ; 80 à 90 % des sujets de plus de 15 ans ont des anticorps anti-EBV. La durée d'incubation est de deux à six semaines.

Dans la forme typique (1 % des cas)

Le diagnostic doit être évoqué par la présence de signes généraux avec fièvre à 38 °C et syndrome pseudogrippal (asthénie, myalgies). L'examen clinique met en évidence :

- des adénopathies prédominant dans les aires cervicales, souvent axillaires et inguinales, douloureuses ;
- une splénomégalie modérée sans hépatomégalie (ou alors modérée et non douloureuse) ;
- une angine érythémateuse, érythématopultacée, parfois pseudomembraneuse et épargnant la luette, parfois sévère et de type ulcéro-nécrotique ; un purpura pétéchial du voile du palais est parfois présent ;
- un exanthème avec rash du visage ou une éruption maculeuse plus généralisée, parfois provoqués par la prise d'ampicilline.

Dans une forme compliquée plus rare, la symptomatologie est bruyante :

- anémie hémolytique auto-immune (AHA) caractérisée par une positivité du test de Coombs direct, la présence d'agglutinines froides et un nombre élevé de réticulocytes ;
- thrombopénie auto-immune ;
- pancytopénie, habituellement modérée ; exceptionnellement, aplasie médullaire ;
- atteinte neurologique avec neuropathie périphérique ou syndrome de Guillain-Barré, ou méningite ou encéphalite ;
- hépatite cytolitique avec ictère, voire mononucléose infectieuse fulminante avec défaillance multi-organes (hépatite, encéphalite, myocardiite, pancytopénie).

Chez l'immunodéprimé

Soit chez l'enfant atteint de déficit immunitaire grave lié à l'Xq25 (syndrome de Purtilo ou syndrome de Duncan ou XLP, *X-linked Lymphoproliferative syndrome*), soit après transplantation d'organe ou greffe de moelle osseuse, *la symptomatologie est souvent grave*. La mise en évidence de la primo-infection par l'EBV ou sa réactivation peut être difficile à travers les seuls examens sérologiques et nécessiter des techniques moléculaires ou d'hybridation *in situ*.

Infection chronique à EBV

L'infection chronique à EBV se définit par une durée supérieure à six mois avec lymphadénite, hépatite, splénomégalie, hypoplasie médullaire voire pneumopathie interstitielle. Elle est essentiellement — mais pas exclusivement — observée chez l'immunodéprimé.

2. Arguments biologiques

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléosique.

Certains examens ne font que suggérer le diagnostic de mononucléose infectieuse :

- une cytolyse hépatique modérée avec augmentation des transaminases ;
- un MNI-test, ou test rapide d'agglutination sur lame d'hématies formolées par le sérum du patient (recherche d'anticorps hétérophiles non spécifiques) : il donne de faux positifs (5 % des cas) ; c'est un test d'urgence, mais qui est cependant déconseillé compte tenu de son manque de sensibilité chez l'enfant et le jeune adulte ;
- la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn, ou test d'agglutination d'hématies de mouton (après absorption de l'antigène de Forssman sur le rein de cobaye) par le sérum du patient : ce test n'est plus réalisé.

Le diagnostic d'infection par l'EBV est affirmé par la positivité des sérologies spécifiques. Les anticorps les plus précoces sont dirigés contre les antigènes capsidiques VCA (*Virus Capsid Antigen*), de type IgM, et contre les antigènes EA (*Early Antigen*), de type IgG. Les anticorps IgG dirigés contre les antigènes nucléaires EBNA (*Epstein-Barr Nuclear Antigen*) sont plus

tardifs, ainsi que les anticorps anti-VCA de type IgG. Le diagnostic de primo-infection par l'EBV est affirmé par la positivité des anticorps IgM anti-VCA ou l'ascension, à deux examens successifs, du taux des anticorps IgG anti-VCA en l'absence d'anticorps IgG anti-EBNA. La présence des anticorps anti-EBNA est le témoin d'une infection ancienne.

B. Infection à CMV

C'est la seconde cause des syndromes mononucléotiques. Le CMV est un virus à ADN de la famille des Herpès virus, transmis par contact cutané ou muqueux direct avec des excréments des patients infectés (urines, salive, lait maternel, sécrétions cervicales, sperme). L'adulte excrète le virus dans l'urine et la salive pendant des mois après l'infection. Celui-ci persiste ensuite à l'état de latence, et peut être excrété à nouveau en cas d'immunodépression. Le virus est excrété pendant plusieurs années à la suite d'une infection congénitale. D'autres transmissions sont possibles : transmission *in utero* par voie transplacentaire hématogène (1 % des nouveau-nés), transmission périnatale lors du passage dans la filière génitale, lors de l'allaitement, du maternage et surtout *transmission par le sang au cours d'une transfusion*.

1. Arguments cliniques

Chez le sujet immunocompétent

La primo-infection est asymptomatique dans la majorité des cas. Plus de 50 % de la population est porteuse du virus. L'incubation est de trois semaines. Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient sain, jeune adolescent ou adulte, devant toute fièvre prolongée de plus de deux semaines avec splénomégalie, ictère ou cytolysé biologique et parfois des signes pulmonaires dont une toux souvent sèche et quinteuse. Il n'y a ni angine ni adénopathie.

Chez la femme enceinte et le nouveau-né

Même si l'expression clinique est bénigne chez la mère, il existe un risque majeur mais inconstant d'infection sévère chez le fœtus : mort fœtale *in utero*, hypotrophie, prématurité, maladie des inclusions cytomégaliqes (associant hépatosplénomégalie, ictère, purpura thrombopénique, microcéphalie, chorioretinite, retard mental) ou maladie à révélation tardive dans l'enfance (surdité, troubles du comportement). La séroconversion maternelle impose une prise en charge médicale spécialisée.

Chez l'immunodéprimé

La primo-infection et la réactivation peuvent être très graves et mortelles. La symptomatologie est marquée par la présence d'une pneumopathie interstitielle hypoxémique et désaturante parfois fatale, une encéphalite, une chorioretinite, une hépatite sévère ou des atteintes neurologiques de type Guillain-Barré. Le diagnostic précoce est essentiel sur ce terrain, nécessitant un traitement spécifique.

2. Arguments biologiques

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléotique, sauf chez l'immunodéprimé. Une anémie hémolytique, une neutropénie et une thrombopénie peuvent être présentes, souvent modérées dans la forme typique. Certains examens ne font que suggérer le diagnostic, notamment l'augmentation des transaminases sériques.

La primo-infection CMV est affirmée par la mise en évidence d'IgM anti-CMV ou une ascension du taux d'IgG anti-CMV à deux examens successifs. La recherche du virus par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dans les cellules mononucléées sanguines, les urines ou tout autre tissu biologique est

essentielle dans les formes graves de la maladie, chez l'immunodéprimé lors du suivi de greffe de moelle osseuse, après transplantation d'organe ou chez un patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

C. Toxoplasmose

C'est une zoonose parasitaire due à un protozoaire intracellulaire : *Toxoplasma gondii*. La majorité des sujets adultes (> 60 %) ont rencontré le parasite. L'homme se contamine par l'alimentation (ingestion d'oocystes) en mangeant de la viande insuffisamment cuite, en buvant du lait non pasteurisé, en touchant de la viande crue ou des animaux contaminés — l'homme se contamine surtout par contact avec le chat, transmission de la main à la bouche. Les oocystes ingérés éclatent dans les intestins et se propagent à tout l'organisme par voie sanguine. La toxoplasmose peut aussi se transmettre par transfusion sanguine et par transplantation d'organe. C'est une maladie sans aucune gravité, sauf en cas de grossesse ou si elle survient chez le patient immunodéprimé. Dans les formes les plus graves, des lésions oculaires peuvent survenir.

1. Arguments cliniques

Chez le sujet immunocompétent, la primo-infection à *T. gondii* est le plus souvent asymptomatique après une incubation d'une à deux semaines, mais elle peut aussi se révéler par une asthénie, des adénopathies cervicales postérieures, plus rarement généralisées, et de la fièvre. L'épisode est spontanément régressif, même si une asthénie peut persister pendant plusieurs semaines.

Chez l'immunodéprimé, la symptomatologie peut être bruyante. Le parasite se reproduit dans tous ses organes de prédilection avec des lésions cérébrales, oculaires, cardiaques, voire une atteinte généralisée d'emblée au foie, au poumon, au rein et à la moelle osseuse. Cette forme est grave et met en jeu le pronostic vital, sauf si un traitement adapté antibiotique et antiparasitaire est prescrit de façon précoce.

Chez la femme enceinte, il existe un risque de transmission transplacentaire et de toxoplasmose congénitale (hydrocéphalie, microcéphalie, retard mental, convulsions, troubles visuels pouvant aller jusqu'à la cécité). En tout début de grossesse, la toxoplasmose peut se manifester par un avortement spontané.

Les atteintes oculaires sont souvent mais non exclusivement la conséquence d'une toxoplasmose congénitale. Elles se manifestent par une chorioretinite (inflammation de la partie postérieure du globe oculaire) caractérisée par une vue trouble et des mouches volantes avec baisse de l'acuité visuelle. Au fond d'œil, la chorioretinite se traduit par un foyer à bords flous, jaunâtre, accompagné d'une réaction inflammatoire du vitré et de la chambre antérieure. La découverte de foyers anciens cicatrisés à distance facilite le diagnostic. Quand le foyer se situe à côté de la papille, il s'agit d'une chorioretinite juxtapapillaire de Jensen, responsable d'une baisse de vision pouvant se compliquer d'une papillite, un décollement séreux rétinien, des néovaisseaux pré-rétiniens ou sous-rétiniens. L'évolution se fera en quelques semaines vers un foyer pigmenté typique cicatriciel parfois révélateur. L'apparition d'une membrane épéritinienne peut compliquer ce foyer et induire des images déformées (métamorphopsies) dont le traitement est chirurgical.

2. Arguments biologiques

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléotique et une hyperéosinophilie. Le diagnostic de toxoplasmose repose sur la recherche d'anticorps anti-toxoplasme de nature IgM ou sur une augmentation à deux examens successifs des anticorps IgG. La présence d'IgM sans IgG est en faveur d'une toxoplasmose en cours. Si les IgG sont présentes à un taux élevé, l'étude comparative de deux sérums à vingt et un jours d'intervalle et dans le même laboratoire est nécessaire. Chez la femme enceinte, une consultation

spécialisée en urgence est nécessaire devant une séroconversion pour traitement (Rovamycine®). L'atteinte fœtale est suspectée sur une réascension des IgG après apparition des IgG signant l'affection maternelle, et confirmée par la présence d'IgM ou IgA chez l'enfant quelques jours après la naissance et par la persistance des IgG au-delà du troisième mois de vie. Il n'est pas recommandé de faire une sérologie sur le sang fœtal qui détectera les anticorps maternels.

La présence d'IgG sans IgM et à taux faible rend peu vraisemblable la présence d'une toxoplasmose, sauf si le patient est immunodéprimé. La recherche du parasite dans le ganglion est alors parfois indiquée.

D. Autres causes moins fréquentes de syndromes mononucléosiques

1. Primo-infection par le VIH

Un syndrome mononucléosique est parfois observé lors de la primo-infection virale et ce d'autant plus qu'il est associé à un syndrome pseudogrippal, des signes cutanéomuqueux à type de pharyngite, ulcérations buccales ou génitales, des adénopathies, un rash cutané ou de la diarrhée (50 % des cas). Devant tout patient à risque, même si le syndrome mononucléosique biologique n'est pas typique—et c'est souvent le cas : 10 à 50 % de lymphocytes activés avec ou sans hyperleucocytose—, il est justifié compte tenu de la phase de « latence sérologique » et de l'urgence thérapeutique de demander l'antigénémie P24, qui se positive en moyenne quinze jours après le contag, persiste pendant une à deux semaines puis disparaît. La recherche de l'ARN VIH plasmatique est réalisable dans certains laboratoires de virologie : c'est le marqueur le plus précoce, apparaissant environ dix jours après le contag. La sérologie VIH confirmera *a posteriori* l'infection.

Ici, il est nécessaire de rechercher des co-infections, en particulier une infection à CMV associée.

2. Autres

- Viroses :
 - hépatites virales aiguës : hépatite A essentiellement, parfois d'autres hépatites ;
 - rubéole (les cellules lymphoïdes atypiques ressemblent à des plasmocytes) et autres maladies éruptives de l'enfance ;
 - dengue (arbovirose due à un flavivirus transmis par les moustiques) : le syndrome mononucléosique peut être observé en association avec une leuconéutropénie et une thrombopénie.
- Infections bactériennes : rickettsiose, brucellose, listériose.
- Infections parasitaires, comme le paludisme.
- Certaines prises médicamenteuses (DRESS, *Drug Rash with hyperEosinophilia and Systemic Symptoms*).
- Maladie du greffon contre l'hôte, maladie sérique, maladies auto-immunes.

III. Évolution des syndromes mononucléosiques

Elle est bénigne. Aucun traitement n'est généralement souhaitable.

Dans la forme habituelle :

- la guérison de la mononucléose infectieuse est spontanée en quatre à six semaines ; l'évolution est marquée par une asthénie et parfois par des adénopathies persistantes. L'antibiothérapie peut être nécessaire en cas de surinfection oropharyngée. Seules les

exceptionnelles formes graves ou compliquées avec thrombopénie périphérique ou AHAï peuvent justifier une prise en charge spécialisée dans un service d'hématologie et, si besoin, une corticothérapie et des traitements antiviraux;

- l'évolution de l'infection à CMV est bénigne, marquée par une asthénie ou un syndrome fébrile persistant. Dans une forme grave ou compliquée ou chez un patient immuno-déprimé, le traitement en milieu spécialisé est justifié et fait appel au traitement symptomatique et aux antiviraux comme le ganciclovir ou le foscarnet;
- l'évolution de la toxoplasmose est bénigne; un traitement est indiqué dans les formes sévères et chez la femme enceinte.

Points clés

- Hémogramme et examen du frottis sanguin définissent le syndrome mononucléosique.
- Les cellules lymphoïdes observées au cours d'un syndrome mononucléosique sont polymorphes et ont diverses dénominations : cellules lymphoïdes atypiques, lymphocytes activés, cellules immunostimulées, grandes cellules mononucléées bleutées.
- Dans la forme habituelle et non compliquée d'un syndrome mononucléosique, une hyperleucocytose avec une hyperlymphocytose est fréquente, mais les valeurs de l'hémoglobine et de la numération plaquettaire sont normales ou peu modifiées.
- Les modifications de l'hémogramme d'un syndrome mononucléosique sont spontanément régressives en quelques semaines.
- Trois causes sont fréquentes : la mononucléose infectieuse, l'infection à CMV et la toxoplasmose.
- La mononucléose infectieuse est habituellement observée chez l'adolescent ou l'adulte jeune présentant un syndrome fébrile avec adénopathies cervicales douloureuses, angine érythémateuse parfois pseudomembraneuse, splénomégalie modérée et parfois un exanthème ou une éruption maculeuse généralisée.
- Les complications de la mononucléose infectieuse sont très rares et la guérison spontanée, avec asthénie résiduelle parfois prolongée, est la règle.
- Le diagnostic de la primo-infection à CMV doit être évoqué devant une fièvre prolongée de plus de deux semaines avec splénomégalie, ictère ou cytolysé biologique, et parfois des signes pulmonaires, sans angine et/ou adénopathie.
- La primo-infection à *T. gondii* est le plus souvent asymptomatique, mais peut se révéler par une asthénie, des adénopathies cervicales postérieures et de la fièvre, habituellement spontanément régressives en quelques semaines, avec asthénie résiduelle.
- Si le MNI-test permet un résultat rapide devant un syndrome mononucléosique, il est d'une sensibilité imparfaite.
- Il est toujours souhaitable de réaliser une recherche d'anticorps spécifiques (sérologie) de l'agent infectieux présumé responsable.
- La découverte d'un syndrome mononucléosique chez une femme enceinte, même s'il est peu symptomatique, nécessite une consultation spécialisée en urgence pour préciser le diagnostic et définir la prise en charge thérapeutique, afin d'éviter les conséquences souvent très graves pour le fœtus (CMV, toxoplasmose).
- Chez le patient immunodéprimé, la primo-infection ou la réactivation à CMV tout comme celle à *T. gondii* peuvent être très graves et mettre en jeu le pronostic vital.
- Un syndrome mononucléosique peut être observé au cours de la primo-infection par le VIH, de la dengue ou lors d'une allergie médicamenteuse.

Item 272 – UE 8 – Splénomégalie

- I. Rappel anatomofonctionnel
- II. Circonstances de découverte
- III. Diagnostic de la splénomégalie
- IV. Diagnostic étiologique
- V. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation
- VI. Splénectomie à visée diagnostique
- VII. Prévention et prise en charge des complications infectieuses des splénectomisés

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une splénomégalie.
- Justifier les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

I. Rappel anatomofonctionnel

La rate est un organe (de 150 à 250 g chez l'adulte), localisé dans l'hypochondre gauche, en position thoracoabdominale, en regard de la dixième côte, et en dérivation entre la grande circulation et la circulation portale.

La rate a été un organe hématopoïétique entre les troisième et cinquième mois de la vie intra-utérine et peut le redevenir dans certaines situations pathologiques.

Elle possède une fonction de régulation du flux sanguin, de stockage (elle contient environ 30 % de la masse plaquettaire de l'organisme) et de filtre, les macrophages assurant l'élimination des hématies anormales, vieilles ou contenant des inclusions (corps de Howell-Jolly, parasites), et enfin une fonction immunitaire impliquant des cellules lymphoïdes et des macrophages, avec production d'anticorps (surtout IgM et anticorps dirigés contre des bactéries encapsulées).

Le diagnostic d'une splénomégalie est avant tout clinique et repose sur la palpation.

Il faut considérer qu'une rate palpable est pathologique et nécessite une exploration étiologique.

Pour en approcher le diagnostic étiologique, il faut tenir compte de l'interrogatoire, de l'examen clinique (notion de fièvre, présence d'une hépatomégalie, de signes d'hypertension portale, d'adénopathies périphériques), et savoir prescrire et interpréter quelques examens complémentaires simples (hémogramme, bilan inflammatoire, bilan hépatique).

II. Circonstances de découverte

La splénomégalie est le plus souvent indolore. Elle peut être découverte dans diverses circonstances :

- par l'examen clinique, de manière fortuite ou devant un tableau clinique évocateur conduisant à la recherche d'emblée d'une grosse rate (fièvre, hépatomégalie, adénopathies périphériques, hypertension portale, ictère cutanéomuqueux) ;

- par des troubles fonctionnels : pesanteur ou douleur de l'hypochondre gauche augmentée à l'inspiration profonde et irradiant « en bretelle » vers l'épaule gauche, gêne postprandiale, douleur, constipation ;
- à la suite de diverses modifications de l'hémodogramme : thrombopénie, leucopénie, leuconutropénie, anémie, présence de cellules anormales dans le sang (cf. *infra*) ;
- beaucoup plus rarement, par certaines complications qui peuvent être révélatrices :
 - l'infarctus splénique, se manifestant par des douleurs du flanc et/ou basithoraciques gauches (la fièvre est souvent présente ; l'échographie ou le scanner confirme le diagnostic) ;
 - la rupture de rate, se manifestant par un tableau de choc hémorragique, souvent précédé par des douleurs qui doivent faire rechercher un hématome sous-capsulaire splénique par l'échographie ou le scanner (rupture en deux temps).

III. Diagnostic de la splénomégalie

A. Comment palper la rate

La palpation se fait chez un patient allongé en décubitus dorsal, la tête à l'horizontale. La rate est palpée avec la main posée à plat en oblique, le patient respirant profondément, les genoux fléchis. Le bord inférieur, recherché depuis la fosse iliaque gauche en remontant vers le rebord costal, vient toucher la pulpe des doigts. On retrouve ici une masse de l'hypochondre gauche, antérieure, superficielle, dont on palpe l'extrémité inférieure et parfois le bord antéro-interne crénelé. Elle est mobile à l'inspiration profonde et sans contact lombaire.

Il faut mesurer la taille de la splénomégalie sous le rebord costal et prendre un calque qui servira de référence pour l'évolution. Le débord sous les côtes doit être mesuré en centimètres : minime (débord de 1–2 cm), modéré, massif (plus de 10 cm de débord).

Quand la splénomégalie est majeure, le pôle inférieur peut atteindre la fosse iliaque et dépasser l'ombilic, occuper tout le flanc gauche et poser une difficulté de palpation (piège classique de la palpation).

B. Diagnostic différentiel à la palpation

La découverte d'une masse de l'hypochondre gauche doit faire également évoquer :

- une hypertrophie du lobe gauche hépatique ;
- un gros rein gauche, mais la masse est plus postérieure, avec contact lombaire, immobile à l'inspiration profonde ;
- un kyste ou une tumeur de la queue du pancréas ;
- une tumeur digestive ou mésentérique ; une tumeur de l'angle colique gauche est parfois antérieure mais immobile, avec un pôle inférieur mal limité et un bord antérieur non crénelé ;
- une tumeur surrénale gauche ;
- un cancer gastrique.

L'échographie abdominale ou le scanner aident à lever les incertitudes.

C. Confirmation de la splénomégalie par l'imagerie

L'imagerie n'est pas indispensable pour confirmer la splénomégalie, mais elle permet en outre une mesure tridimensionnelle et le calcul du volume splénique, et apporte en plus

des renseignements sur la structure de la rate (homogène ou non) et des autres organes intra-abdominaux. Elle a une utilité diagnostique en cas de doute ou dans les cas difficiles (ascite, obésité, masse de l'hypochondre gauche d'origine indéterminée) :

- l'abdomen sans préparation n'a plus d'intérêt ;
- l'échographie abdominale confirme la nature splénique de la masse palpée, visualise la taille de la rate et renseigne sur la forme (globuleuse et non concave), l'homogénéité (kyste, hématome), et visualise d'éventuelles anomalies associées (hépatomégalie, adénopathies profondes, signes d'hypertension portale). La rate est augmentée de volume lorsque deux de ses dimensions sont anormales — valeurs normales :
 - 12 à 14 cm pour le grand axe (longueur) ;
 - 4 à 8 cm pour l'axe transversal (épaisseur) ;
 - 6 à 12 cm pour l'axe antéropostérieur (largeur) ;
- la tomodensitométrie n'est pas utilisée en première intention pour évaluer le volume de la rate. Elle montre la perte de la concavité, la densité et l'homogénéité du parenchyme, et la présence éventuelle d'adénopathies ou autres masses associées ;
- l'étude isotopique a un intérêt fonctionnel, uniquement pour la mise en évidence d'une métaplasie myéloïde (injection d'indium 111) ;
- les explorations radiologiques vasculaires n'ont pas d'intérêt dans la démarche diagnostique.

IV. Diagnostic étiologique

L'augmentation du volume de la rate est le plus souvent en rapport avec l'une des fonctions de cet organe : l'étiologie d'une splénomégalie peut s'envisager selon le mécanisme physiopathologique (tableau 14.1) ou selon les principales situations cliniques rencontrées (figure 14.1, tableau 14.2).

La splénomégalie est parfois isolée et la démarche diagnostique va nécessiter, outre l'interrogatoire et l'examen clinique, la prescription de quelques examens de première intention. Quand la splénomégalie peut s'intégrer dans un tableau clinique dont elle n'est qu'un élément, la démarche ira à l'essentiel.

A. Démarche clinique initiale

L'interrogatoire doit faire préciser : l'âge du patient, l'histoire familiale et les notions d'éthylisme, de séjours en pays d'endémie parasitaire (paludisme, leishmaniose), de facteurs de risque pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Tableau 14.1. Étiologie des splénomégalias selon le mécanisme physiopathologique

Fonction macrophagique (ou de filtre macrophagique)	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologies infectieuses bactériennes, virales, parasitaires • Pathologies inflammatoires • Hémolyses chroniques constitutionnelles ou acquises du globule rouge • Maladies de surcharge
Fonction de filtre vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Lésion ou obstacle pré-hépatique, intra-hépatique ou post-hépatique
Fonction hématopoïétique	<ul style="list-style-type: none"> • Syndromes myéloprolifératifs • Syndromes lymphoprolifératifs • Leucémies aiguës
Divers	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismes, kystes, hémangiome, métastases de tumeurs solides, etc.

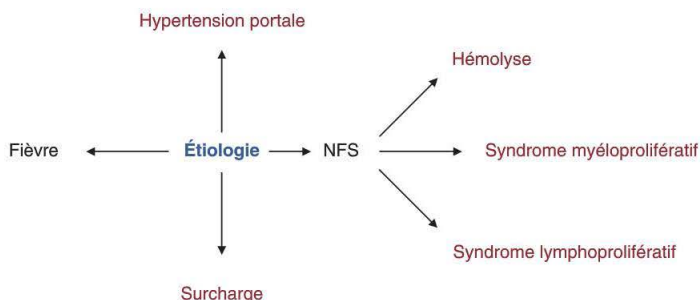


Fig. 14.1. Exploration des principales causes d'une splénomégalie.

Tableau 14.2. Découverte d'une splénomégalie : principales situations à envisager

État infectieux	<ul style="list-style-type: none"> • Bactérien : septicémies, typhoïde, tuberculose, maladie d'Osler • Viral : mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr), VIH, hépatite virale • Parasitaire : paludisme, leishmaniose viscérale
Lésion ou obstacle pré-hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose porte, compression tumorale intra-hépatique, cirrhose quelle qu'en soit la cause, hémochromatose, sarcoïdose, bilharziose post-hépatique, thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), insuffisance cardiaque droite
Maladie hématologique	<ul style="list-style-type: none"> • Hémolyse chronique secondaire à une maladie du globule rouge : <ul style="list-style-type: none"> – constitutionnelle : maladie de la membrane (sphérocytose), de l'hémoglobine (thalassémie) ou d'une enzyme (pyruvate kinase) – ou acquise • Syndrome myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, thrombocyémie essentielle, leucémie myélomonocytaire chronique) • Syndrome lymphoprolifératif : lymphome (maladie de Hodgkin ou lymphome non hodgkinien), leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes, leucémie aiguë
Pathologie inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite inflammatoire, syndrome de Felty, lupus, sarcoïdose, maladie périodique
Divers	<ul style="list-style-type: none"> • Métastase de tumeur solide, traumatismes, kystes, hémangiome, maladie de surcharge (maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick)

On recherchera successivement :

- un état infectieux (fièvre, frissons), qui est la première étape du diagnostic étiologique ;
- des signes d'hypertension portale : hépatomégalie, ascite, circulation veineuse collatérale ;
- la présence d'une ou plusieurs adénopathies périphériques, qui orientent vers une virose (mononucléose infectieuse), une sarcoïdose ou une hémopathie maligne (leucémie aiguë, leucémie lymphoïde chronique, lymphome de Hodgkin ou lymphome non hodgkinien) ;
- un ictère, qui oriente vers une hépatopathie ou une hémolyse ; toutes les formes d'hémolyse, acquises ou congénitales, dont le siège de destruction érythrocytaire est extravasculaire, s'accompagnent d'une splénomégalie ;
- l'examen des téguments est parfois utile (purpura et/ou leucémides des hémopathies, angine pseudomembraneuse de la mononucléose infectieuse, vascularite lupique, papules des mastocytoses).

Il faut cependant avoir à l'esprit que les hémopathies malignes peuvent être fébriles (leucémies aiguës, lymphomes), de même que certaines maladies systémiques (lupus, maladie de Still), et que le syndrome de Felty (arthrite rhumatoïde, splénomégalie, neutropénie sévère) est parfois révélé par des épisodes infectieux répétés.

B. Prescription d'examens complémentaires

Les examens biologiques de première intention sont :

- un hémogramme avec numération des réticulocytes, étude morphologique des globules rouges, et un test de Coombs direct;
- une étude de la fonction hépatique : -GT, transaminases, phosphatases alcalines, taux de prothrombine, électrophorèse des protéides (qui précisera aussi l'existence d'un éventuel composant monoclonal dans le cadre d'un syndrome lymphoprolifératif);
- une recherche d'hémolyse : bilirubine totale et libre, haptoglobine;
- la recherche d'un syndrome inflammatoire : fibrinogène, CRP.

Selon les circonstances, la réalisation d'hémocultures ou une recherche d'infestation paludéenne sera effectuée d'emblée.

C. Ce que l'hémogramme peut apporter

1. Anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme

L'hypersplénisme est une manifestation pathologique liée à l'augmentation de volume de la rate, indépendamment de la cause de la splénomégalie, qui associe :

- une ou plusieurs cytopénies de séquestration, à des degrés variables;
- une hémodilution : inconstante bien que plus ou moins proportionnelle au volume splénique, elle dépend de l'étiologie de la splénomégalie mais n'est pas spécifique de la splénomégalie. Elle est en rapport avec l'augmentation du débit sanguin qui traverse la rate, l'hypertension portale avec augmentation de l'espace vasculaire portal, et la stimulation du système rénine-angiotensine.

Les anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme sont reportées dans le [tableau 14.3](#).

Tableau 14.3. Anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme

Cytopénies de séquestration	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie : fréquente, habituellement sans manifestation hémorragique, pouvant descendre jusqu'à 50 giga/l lorsque le volume splénique est élevé, mais sans proportionnalité absolue • Leucopénie globale (2–4 giga/l) ou neutropénie (moins fréquentes) • Parfois une anémie, habituellement modérée avec une petite composante hémolytique de stase (réticulocytes : 100–180 giga/l); une volumineuse splénomégalie peut séquestrer 25 % de la masse sanguine totale
Remarque : Une splénomégalie importante peut diminuer l'efficacité des transfusions sanguines, surtout des plaquettes	
Hémodilution	<ul style="list-style-type: none"> • Fausse anémie : masse globulaire totale inchangée alors que le volume plasmatique total est augmenté • Majoration d'une anémie préexistante, justifiant dans les cas extrêmes une mesure isotopique de la masse globulaire et plasmatique
Remarque : On observe aussi une hémodilution de manière physiologique lors de la grossesse, dans certaines insuffisances cardiaques et quand il existe une forte quantité d'immunoglobuline monoclonale sérique	

2. Autres anomalies de l'hémogramme pouvant conforter ou orienter le diagnostic étiologique

- Une modification du nombre des leucocytes : polynucléose neutrophile suggérant une infection bactérienne, leucopénie évoquant une infection virale, une fièvre typhoïde ou une brucellose (savoir prescrire les sérodiagnostics adaptés), hyperleucocytose avec lymphocytose et nombreux lymphocytes stimulés qui, dans un contexte d'angine avec adénopathie fébrile, fait soupçonner un syndrome mononucléosique chez un sujet jeune.
- Une macrocytose isolée ou une anémie macrocytaire (non régénérative) orientera vers une hépatopathie, plus rarement vers une hémopathie (les anomalies des leucocytes et des plaquettes sont alors souvent patentes).
- Une anémie régénérative (réticulocytes 150 giga/l) oriente vers une hémolyse constitutionnelle (quelle est la morphologie érythrocytaire sur frottis ?) ou acquise (le résultat du test de Coombs direct est indispensable).
- Une thrombopénie est souvent liée à l'hypersplénisme, mais parfois à d'autres circonstances (infection, lupus) ou à une hémopathie.
- Une hémoglobine augmentée, ou une franche hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et myélémie, ou une hyperplaquetose chronique, ou une érythromylémie avec hématies en larme (dacryocytes), vont orienter vers l'un des syndromes myéloprolifératifs.
- Une hyperlymphocytose chronique (4 giga/l) chez un adulte au-delà de 40 ou 50 ans orientera vers un syndrome lymphoprolifératif (l'immunophénotype des lymphocytes du sang permettra de préciser le diagnostic du syndrome lymphoprolifératif en cause).
- La présence de cytopénies et celle de cellules anormales (blastes, tricholeucocytes) conduiront à proposer un examen de la moelle osseuse : ponction médullaire et myélogramme pour rechercher une leucémie aiguë ou un syndrome myélodysplasique, biopsie ostéo-médullaire pour la leucémie à tricholeucocytes.

Remarque : Dans la tuberculose des organes hématopoïétiques, on peut observer une pancytopenie (sans cellules anormales circulantes).

D. Autres examens à prescrire dans un second temps, et séquentiellement

Une radiographie pulmonaire voire une endoscopie œsogastrique (recherche de varices œsophagiennes) seront prescrites selon les situations.

V. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation

A. Examen de la moelle osseuse

Dans cette situation, la ponction (cytologie) et/ou la biopsie ostéo-médullaire (histologie) doivent être envisagées. Cet examen peut montrer une infiltration médullaire lymphomateuse, une maladie de surcharge (très rares, essentiellement la maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick dans leurs formes chroniques), éventuellement une splénomégalie myéloïde chronique (myélofibrose) ou une leucémie à tricholeucocytes insoupçonnées après examen de l'hémo-gramme. Dans un contexte de déficit immunitaire primitif ou acquis, un syndrome d'activation macrophagique pourra être évoqué (fièvre, hépatosplénomégalie, pancytopenie, hyperferritinémie, hypertriglycéridémie, cytolysé hépatique, coagulopathie de consommation).

B. Si toutes les investigations sont négatives

On peut alors envisager une *ponction-biopsie hépatique*, en pensant à une granulomatose hépatique, une amylose, une maladie de surcharge non diagnostiquée préalablement.

VI. Splénectomie à visée diagnostique

Cette décision doit tenir compte du contexte clinique. Après prophylaxie (cf. *infra*), l'intervention sera confiée à un chirurgien entraîné et doit comporter une exploration complète de l'abdomen, une biopsie hépatique et de toute adénopathie intra-abdominale. Une étude anatomopathologique attentive de la pièce opératoire recherchera un éventuel lymphome splénique primitif, une maladie de surcharge constitutionnelle, voire une tumeur primitive. Un fragment sera adressé en microbiologie pour cultures avec recherche de mycobactéries.

Remarque : Après splénectomie, on observe d'abord une hyperleucocytose et une hyperplaquettose qui s'amendent en quelques semaines; ensuite, tout au long de la vie du patient, l'hémogramme va montrer des particularités constantes (présence d'hématies contenant un corps de Howell-Jolly, affirmant la splénectomie ou l'asplénie totale) ou non (discrète thrombocytose, autres anomalies morphologiques des hématies).

VII. Prévention et prise en charge des complications infectieuses des splénectomisés

La splénectomie expose à des infections sévères et parfois foudroyantes (septicémies, méningites), liées en particulier à des germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque) et à *Haemophilus influenzae*.

A. Prophylaxie

Elle consiste en une vaccination antipneumococcique (ne couvre pas tous les sérotypes) avant la splénectomie si possible, associée à une vaccination anti-*Haemophilus influenzae* chez l'enfant ou le patient immunodéprimé. Elle est associée à une antibioprophylaxie par pénicilline orale — on la conseille en général jusqu'à l'adolescence chez l'enfant et pendant un ou deux ans chez l'adulte. Une éducation du patient, en cas de fièvre, est nécessaire (information sur une carte).

B. Traitement de la fièvre du patient splénectomisé

On emploie une céphalosporine de troisième génération à dose adaptée (risque de pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline). L'antibiotique doit être adapté dès que le germe est identifié.

L'asplénie fonctionnelle (par exemple lors des drépanocytoses après infarctus splénique) pose les mêmes problèmes infectieux.

**Points
clés**

- Une rate palpable est pathologique et nécessite une exploration étiologique.
- Apprécier la taille de la splénomégalie sous le rebord costal et prendre un calque servira de référence pour l'évolution.
- L'imagerie n'est pas indispensable pour confirmer la splénomégalie et s'envisage en fonction de l'étiologie.
- La recherche de signes d'infection ou d'hypertension portale, d'adénopathies et d'un ictère constitue la base de la démarche étiologique.
- Seule une réunion de concertation pluridisciplinaire peut décider de ponctionner ou biopsier une grosse rate (point négatif).
- Il est pertinent de prescrire quelques examens biologiques : hémogramme, bilan hépatique, bilan d'hémolyse et bilan inflammatoire.
- L'hypersplénisme (cytopénie(s) de séquestration + hémodilution) est indépendant de la cause de la splénomégalie.
- La décision de splénectomie à visée diagnostique ne s'envisage qu'en dernière intention.

Item 214 – UE 7 – Éosinophilie

- I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie
- II. Démarche étiologique

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une hyperéosinophilie.
- Demander les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

Une hyperéosinophilie (HE) peut être la conséquence :

- d'un dérèglement d'origine *centrale* ou médullaire induisant un excès de production de polynucléaires éosinophiles (PNE) ;
- et/ou d'un dérèglement *périphérique* induisant le recrutement accru des PNE de la moelle vers les tissus, particulièrement les sites de surface en contact avec l'environnement (muqueuses digestive, respiratoire, urogénitale).

Au cours de l'hématopoïèse, l'engagement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pluripotentes de la moelle osseuse en progéniteurs granuleux, qui deviendront des PNE, est conditionné par l'environnement stromal, l'expression de facteurs de transcription et de divers facteurs de croissance et de cytokines (surtout l'IL-5). Toute altération de chacune de ces étapes, liée par exemple à un événement oncogène, aura un retentissement sur la lignée éosinophile (cf. *infra*, HE « primitives »).

L'action conjuguée de facteurs chimioattractants — éotaxines, cytokines (IL-5), médiateurs lipidiques (leucotriènes, PAF, etc.), anaphylatoxines (C5a), histamine — et l'expression coordonnée de molécules d'adhérence (sur les cellules sanguines et endothéliales) vont conditionner la domiciliation tissulaire des PNE : ceci va expliquer la constitution préférentielle d'infiltrats de PNE dans certains sites agressés. Toute production ou expression dérégulée de ces facteurs sera également à l'origine d'une HE (cf. *infra*, Démarche étiologique en présence d'une HE « réactionnelle »).

La découverte d'une HE sanguine et/ou tissulaire nécessite une approche méthodique et rigoureuse en raison de l'extrême variété des circonstances de survenue.

Aucune HE ne sera négligée.

Elle peut être le signe d'appel d'une maladie grave (cancer, maladie systémique) ou favoriser le développement de lésions viscérales (cardiopathies) liées à la toxicité des médiateurs libérés par le PNE activé (protéines cationiques, métabolites toxiques de l'oxygène).

I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie

A. Circonstances de découverte

La découverte d'une HE peut être fortuite (hémogramme systématique lors d'un bilan de santé, en médecine du travail). Cette HE isolée sera un signe d'appel précieux qui nécessitera

la recherche impérative d'une pathologie sous-jacente. Le plus fréquemment, l'HE s'inscrit dans un contexte évocateur, chez l'enfant ou chez l'adulte (allergie, parasitose), avec une symptomatologie à valeur souvent indicative (urticairé, rhinite, asthme, prurit, etc.). L'HE peut aussi s'intégrer dans un tableau de maladie de système (vascularites, notamment) ou d'une pathologie spécifique d'organe (poumon éosinophile, gastroentérite à éosinophiles, dermatoses éosinophiles, etc.). Enfin, l'HE peut être associée à un cancer : soit une tumeur solide soit une hémopathie maligne (leucémie).

B. Diagnostic positif

Il est biologique, avec la mise en évidence d'un nombre excessif de PNE sanguins (nombre absolu supérieur à 0,5 giga/l) confirmé par des hémogrammes répétés. Cette HE sanguine peut être associée à une HE tissulaire.

D'emblée, on s'attachera à préciser les caractéristiques de cette HE :

- degré d'ancienneté (HE récente ou négligée de longue date : examens des hémogrammes antérieurs);
- interprétation des hémogrammes et frottis sanguins : appréciation du niveau de l'HE, qui peut être modérée (< 1,5 giga/l) ou massive (≥ 1,5 giga/l), avec ou sans hyperleucocytose associée, avec ou sans anomalie morphologique des PNE (cytoplasme hydogranuleux, noyau plurisegmenté), avec ou sans anomalie des autres lignées (anémie de type inflammatoire ou ferriprive, myélémie, anomalies morphologiques des neutrophiles, présence de blastes, de cellules de Sézary, etc.);
- évaluation de la courbe évolutive : HE fluctuante ou persistante; éventuelle notion de corticorésistance ou de corticoréponse;
- recherche de signes cliniques associés, mêmes fugaces (altération ou non de l'état général, présence ou non d'un syndrome inflammatoire associé, de signes cutanés, de manifestations viscérales, etc.).

Ces éléments seront précieux pour l'enquête étiologique.

II. Démarche étiologique

A. Éléments de cette démarche

Devant toute HE, une *interrogatoire* méthodique et minutieuse s'attachera à préciser :

- les antécédents personnels et familiaux (atopie, cancers...);
- le contact avec des animaux;
- le contexte ethnogéographique et la notion de séjour en zone d'endémie parasitaire (même ancienne);
- la notion de prises médicamenteuses et leur antériorité par rapport à l'apparition de l'HE.

L'*anamnèse*, puis l'*examen clinique* permettront ainsi de guider la prescription d'examens complémentaires. Trois situations peuvent être rencontrées :

- soit l'origine de l'HE est fortement suspectée et nous disposons de moyens d'analyse pour objectiver le mécanisme en cause; c'est le cas pour :
 - l'*allergie* (réalisation de tests cutanés suivis, si nécessaire, de la recherche d'IgE sériques spécifiques d'allergènes; le dosage de l'IgE sérique « totale » est souvent d'un intérêt limité en raison de l'existence de fréquents faux positifs ou faux négatifs)
 - les *parasitoses*, où les tests seront à adapter en fonction du parasite qui paraît être impliqué ([tableau 15.1](#));

Tableau 15.1. Principales parasitoses associées à une HE et modalités d'investigation

Contexte ethnogéographique	Méthodes d'analyse
Parasitoses en France métropolitaine : Distomatose* Toxocarose* Trichinellose* Oxyurose** Hydatidose** Téniasis** Hypodermose** Anisakiase**	Scotch-test (oxyurose) Sérologies parasitaires (toxocarose, distomatose, hydatidose, hypodermose, trichinellose, bilharzioses, filarioses, etc.) Examen des selles (téniasis, ascariidose, trichocéphalose, ankylostomose, bilharzioses, etc.) avec méthodes de concentration spécifique, Baerman (anguillulose) Examen des urines (bilharziose urinaire) Imagerie (toxocarose, distomatose, hydatidose) Fibroscopie (anisakiase)
Parasitoses tropicales : Bilharzioses digestives ou urinaires* Filarioses (loase, filariose lymphatique, onchocercose)* Ankylostomose* Ascariidose** Anguillulose***	Biopsie musculaire (trichinellose), biopsie rectale (bilharzioses), biopsie cutanée exsangue (<i>Onchocerca volvulus</i>) Recherche de microfilaries sanguicoles à midi (loase), à minuit (filariose lymphatique) Présence de larves au niveau cutané (hypodermose : myiase rampante ou furonculeuse)

* HE élevée ou chronique : la toxocarose ou *larva migrans* viscérale peut être asymptomatique, alors que la distomatose et la trichinellose s'accompagnent souvent de symptômes évocateurs.

** HE modérée ou transitoire : dans l'hypodermose ou lors de la rupture d'un kyste hydatique, l'HE peut être élevée (1,5 giga/l) avec dans ce dernier cas le risque de choc anaphylactique.

*** HE oscillante cyclique.

- pour les **cancers** : il peut s'agir d'une hémopathie maligne (principalement la maladie de Hodgkin, les lymphomes T, notamment cutanés, ou les syndromes myéloprolifératifs) ou d'une tumeur solide (cancers digestifs ou pulmonaires principalement) ;
- soit l'origine de l'HE est fortement suspectée mais nous ne disposons pas de moyens d'analyse pour objectiver le mécanisme en cause :
 - c'est le problème que pose, par exemple, l'imputabilité d'un médicament dans le développement d'une HE. La preuve d'une relation de cause à effet n'est parfois apportée que par la disparition progressive et parfois lente de l'HE après éviction du produit ou du milieu incriminé ;
 - c'est le problème que pose aussi l'HE associée à des **maladies systémiques** (granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou syndrome de Churg-Strauss, fasciite de Schulman, etc.) ou à des **maladies spécifiques d'organe** (pneumonie chronique à PNE ou maladie de Carrington, gastro-entérite à PNE, etc.) ;
- soit l'origine de l'HE reste indéterminée et les enquêtes diagnostiques demeurent infructueuses : ces HE persistantes inexplicables sont rassemblées sous le vocable de **syndrome hyperéosinophilique** (SHE). Il est alors indispensable de renouveler les investigations, au moins tous les six mois, pour dépister une cause sous-jacente jusqu'alors non identifiée. Des données nouvelles permettent aujourd'hui de mieux classer ce cadre hétérogène des SHE.

À côté de la démarche étiologique, il est capital de rappeler qu'une hyperéosinophilie, quelle qu'en soit la cause, est susceptible d'entraîner des lésions viscérales propres aux PNE. Ainsi, les PNE peuvent potentiellement infiltrer tous les organes, avec un tropisme électif pour les tissus myocardiques, pulmonaires, cutanés, neurologiques et digestifs. La complication emblématique et la plus grave est la fibrose endomyocardique, qui se traduit par un tableau de cardiomyopathie restrictive le plus souvent irréversible et fatale. Cette fibrose endomyocardique a été décrite dans des HE médicamenteuses, dans le lymphome de Hodgkin, dans des parasitoses chroniques, ou des infections HTLV1 par exemple.

B. Démarche étiologique en présence d'une HE « réactionnelle »

Le caractère réactionnel se définit comme l'identification d'une cause sous-jacente à l'HE (tableau 15.2). Le traitement de l'événement causal de l'HE entraîne le plus souvent sa disparition plus ou moins rapide. Dans certains cas, le mécanisme d'induction de l'HE est bien argumenté : il est lié à la production de facteurs, notamment l'IL-5, qui agiront sur la production, l'activation, le recrutement tissulaire des PNE. C'est ce qu'on observe dans l'allergie (hypersensibilité dépendant d'IgE), dans les parasitoses (réaction inflammatoire qui accompagne la phase de migration larvaire), dans les cancers (production d'IL-5 par la cellule transformée par un événement oncogène).

1. Situations dont le mécanisme réactionnel est établi

HE et atopie

L'HE sanguine est ici souvent modérée (< 1 giga/l), parfois associée à une élévation du taux sérique des IgE totales. Différents tableaux cliniques peuvent être rencontrés : asthme, rhinite spasmodique, dermatite atopique.

Il est capital de rappeler que toute HE 1 giga/l doit faire remettre en question une origine atopique.

Par exemple, un prurit avec HE imposera d'éliminer un lymphome de Hodgkin chez un sujet jeune, une pemphigoïde bulleuse chez le sujet âgé. De même, l'asthme donne une HE qui dépasse rarement 1 giga/l, on évoquera plus volontiers au-delà de ce taux la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) ou l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Tableau 15.2. Principales causes non parasitaires d'HE 1 giga/l en fonction de la symptomatologie clinique

Causes iatrogènes : Bêtalactamines, isoniazide, amphotéricine B Imipramine Alphaméthyl-dopa DRESS : antiépileptiques, disulone, allopurinol	Dermatoses : Pemphigoïde bulleuse Mastocytose systémique Maladie de Kimura Hyperplasie angiolymphoïde Cellulite de Wells Mycosis fungoïde, Sézary
Poumon éosinophile : Médicaments Parasitoses Aspergillose bronchopulmonaire allergique Angéite de Churg et Strauss Pneumonie de Carrington	Affections systémiques : Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de Shulman Syndrome de Churg et Strauss Granulomatose de Wegener Périartérite noueuse Embolies de cholestérol
Hémopathies, cancers et déficits immunitaires : Hodgkin Lymphomes B Lymphomes T Cancers solides Syndrome de Wiskott-Aldrich Syndrome de Job-Buckley Leucémies chroniques à éosinophiles et syndromes myéloprolifératifs Syndromes myélodysplasiques	Affections digestives : Maladie de Crohn Maladie de Whipple Pathologies virales : VHC VIH Syndrome hyperéosinophilique

HE et parasitose

Il s'agit le plus souvent d'helminthiases qui nécessitent des examens complémentaires adaptés (tableau 15.1).

Si le sujet n'a pas quitté la France métropolitaine, devant une HE 1 giga/l, on évoque une toxocarose, surtout chez l'enfant en contact avec des animaux domestiques (syndrome de larva migrans viscérale), une ascaridiose, devenue exceptionnelle en France métropolitaine (syndrome de Löffler et signes intestinaux), une distomatose hépatique (tableaux d'hépatite à la phase d'invasion, manifestations allergiques et angiocholite à la phase d'état), une trichinose (œdèmes, myalgies) ou une myiase due à des larves de mouches ou varrons en pays d'élevages bovins (tuméfaction sous-cutanée, pseudofuronculose, extériorisation à la peau d'une larve). Parmi ces étiologies, seule la toxocarose semble pouvoir être totalement asymptomatique, et doit donc être recherchée par un diagnostic sérologique devant toute HE chronique asymptomatique d'un sujet n'ayant jamais quitté la France métropolitaine. On rappellera enfin que la sérologie toxocarose peut rester positive même en cas d'infection guérie (cicatrice sérologique). L'oxyure et le tænia, helminthiases autochtones et potentiellement asymptomatiques, ne doivent être envisagés que devant des HE modérées <1 giga/l. Si l'enquête parasitologique demeure infructueuse, un traitement antihelminthique d'épreuve (albendazol ou flubendazol) avec suivi de l'HE peut être proposé. En revanche, toute corticothérapie aveugle est à proscrire formellement (risque de syndrome d'hyperinfestation parasitaire).

HE et virus

Une infection par le VIH ou par HTLV1 peut être à l'origine d'une HE chronique.

HE et cancer

Ce contexte est rapidement évoqué devant une altération de l'état général, un syndrome inflammatoire et des signes d'appel (douleurs, troubles fonctionnels, adénopathies, etc.). Ces signes ne sont pas toujours présents et, devant une HE isolée persistante, il faudra rechercher un cancer sous-jacent. L'HE réactionnelle est souvent liée à la production de facteurs de croissance ou de cytokines, notamment l'IL-5. Le traitement chirurgical avec ablation de la tumeur entraîne souvent mais pas toujours la disparition de l'HE. Un événement oncogène peut aussi entraîner une surproduction d'IL-5 et explique l'HE observée au cours d'exceptionnelles leucémies aiguës lymphoblastiques. Au cours de certains lymphomes, comme celui de Hodgkin ou certains lymphomes T, une sécrétion inappropriée d'IL-5 est responsable de l'HE.

HE et radiothérapie profonde

L'hyperéosinophilie peut durer plusieurs semaines, jusqu'à six mois.

2. Autres circonstances

Dans d'autres circonstances d'HE réactionnelles, le mécanisme d'induction de l'HE est mal défini ou très hypothétique. C'est le cas dans les situations suivantes.

HE liée à un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Une cause médicamenteuse doit être recherchée, de principe, devant toute HE sanguine. Le plus souvent, l'enquête est délicate et l'implication d'un médicament difficile à établir. L'ancienneté de l'HE comme le lien temporel entre son apparition et l'introduction d'un médicament sont des éléments essentiels du diagnostic. Une grande variété des produits peut être incriminée et la liste ne cesse d'être réactualisée (site internet Theriaque : <http://www.theriaque.org/>). Les médicaments le plus fréquemment impliqués sont les antiépileptiques, les sulfamides, l'allo-purinol, la minocycline, les antirétroviraux et, plus récemment, le ranélate de strontium. Enfin, il faut mentionner, chez les patients hospitalisés, la possibilité, rare, d'éosinophilie liée aux produits de contraste iodés ou à l'héparine.

Les HE médicamenteuses, parfois massives jusqu'à $200 \cdot 10^9/l$ ($200\,000/mm^3$), peuvent être de découverte fortuite et asymptomatique. Dans d'autres situations, elles s'accompagnent de manifestations cliniques parfois sévères, comme dans le **syndrome DRESS** (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), défini par l'association d'une éruption cutanée, d'une HE $1,5 \cdot 10^9/l$ et d'une atteinte viscérale. **Le pronostic vital peut alors être engagé** par hépatite fulminante ou insuffisance rénale aiguë liée à une néphropathie interstitielle immunoallergique. Le délai d'apparition après introduction du médicament en cause est classiquement de deux à huit semaines. Dans de rares cas, les manifestations cliniques et hématologiques peuvent durer plusieurs mois (parfois au-delà de six mois) après l'arrêt du médicament incriminé. Les mécanismes en cause sont variés et ne relèvent pas tous d'un processus allergique. Les études récentes mettent l'accent sur le rôle de la reconnaissance spécifique du médicament par des lymphocytes T, stimulés de façon polyclonale, ainsi que la réactivation de virus du groupe herpes, notamment EBV et HHV-6.

Toute HE médicamenteuse nécessite la surveillance biologique (au moins hebdomadaire) d'une dysfonction rénale (créatininémie) et hépatique (transaminases et TP) jusqu'à disparition de l'HE, même si la présentation clinique est parfois faussement rassurante (simple éruption cutanée).

HE et maladies du système immunitaire

Toute dérégulation de l'homéostasie lymphocytaire induite par des traitements ou liée à un processus pathogène peut avoir un retentissement sur la lignée éosinophile :

- l'HE peut être associée à des signes cliniques ou biologiques d'*autoréactivité* : dans la pemphigoïde bulleuse, dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss), dans la périartérite noueuse ;
- l'HE peut être associée à des signes d'*alloréactivité* : dans le cadre des réactions du greffon *versus* hôte (GVH chronique) ;
- dans le cadre d'un *déficit immunitaire*, on décrit la survenue possible d'une HE (syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome hyper-IgE de Job-Buckley, par exemple).

HE et maladies spécifiques d'organe

L'HE sanguine est ici associée à des pathologies ciblées sur certains tissus ou organes, qui peuvent concerner :

- la *sphère ORL ou bronchopulmonaire* : asthme allergique, rhinite allergique ou non allergique : NARES (*Non Allergic Rhinitis With Eosinophilia*), syndrome de Fernand Widal associant une polyposse naso-sinusienne avec un asthme et en relation avec la prise d'aspirine ou d'AINS, syndrome de Löffler avec des signes cliniques et radiologiques modestes et fugaces liés à une parasitose, à la prise d'un médicament ou idiopathique, pneumonie chronique à éosinophiles ou maladie de Carrington ;
- la *sphère cutanée* : maladie de Kimura ou granulome éosinophile des tissus mous, hyperplasie angiolymphoïde avec HE, autres ;
- la *sphère digestive* : de nombreuses affections du tube digestif, outre les parasitoses, s'accompagnent d'une HE sanguine : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladie coeliaque ; d'autres affections (hémopathies à localisation digestive, vasculaires) doivent être recherchées ; en revanche, aucune cause évidente (atopie ?) n'est retrouvée dans la gastro-entérite à éosinophiles ou dans l'œsophagite à éosinophiles ; souvent, le diagnostic sera confirmé par biopsie.

C. Démarche étiologique en présence d'une HE « primitive »

Il s'agit en fait d'authentiques leucémies chroniques à éosinophiles, dont le diagnostic a été longtemps rendu difficile par l'absence d'anomalie morphologique des PNE leucémiques. Les

progrès de la biologie moléculaires ont permis d'identifier des anomalies moléculaires récurrentes dans certains cas d'HE chroniques inexpliquées autrefois considérées comme des SHE : il s'agit principalement du gène de fusion *FIP1L1-PDGFR*, d'anomalies du gène *PDGFRB* ou du gène *FGFR1* (ces dernières détectables sur un caryotype médullaire standard). Leur identification est d'autant plus importante que leur pronostic est redoutable en l'absence de traitement et que l'imatinib induit dans un grand nombre de cas des rémissions complètes et durables (surtout dans les leucémies à PNE liés à *FIP1L1-PDGFR* ou *PDGFRB*).

Plus rarement, l'HE est associée à une mastocytose systémique avec mutation de *c-KIT* ou à une leucémie myéloïde chronique *BCR-ABL*.

En pratique

- Il faut distinguer l'exploration d'une HE modérée de celle d'une HE majeure. Dans le premier cas, la recherche de manifestations atopiques, un examen parasitologique des selles (avec Scotch-test) et l'enquête médicamenteuse seront le plus souvent suffisantes. En revanche, en l'absence de cause identifiable et devant la persistance de l'HE (après un traitement d'épreuve antiparasitaire), une prise en charge spécialisée devient nécessaire.
- Il est difficile de retenir un schéma unique d'exploration d'une HE majeure en raison de la grande variété des atteintes organiques et des étiologies sous-jacentes. Le bilan comporte deux volets (qui doivent être réalisés dans le même temps) :
 - recherche d'une **étiologie**;
 - **retentissement** de l'HE.
- Une proposition d'examen complémentaires de première intention et deuxième intention figure dans le [tableau 15.3](#).
- Concernant l'attitude thérapeutique, **tous les médicaments imputables seront arrêtés** avant même le résultat des examens complémentaires.
- Dans un second temps (ou d'emblée en l'absence de modification thérapeutique récente) **un traitement d'épreuve antiparasitaire est souvent proposé de façon systématique**. Outre son action sur une éventuelle toxocarose asymptomatique, le traitement antiparasitaire d'épreuve aura pour intérêt l'éradication de l'anguillule chez les patients ayant séjourné en zone endémique et chez lesquels une corticothérapie pourrait être proposée (albendazole, flubendazole, et/ou ivermectine en cas d'exposition à l'anguillule). En l'absence d'étiologie identifiée et de réponse au traitement antiparasitaire, la poursuite des explorations sera alors conduite dans un centre spécialisé.

Tableau 15.3. Examens complémentaires nécessaires dans l'exploration d'une HE chronique

En première intention	Après traitement antiparasitaire d'épreuve	À réaliser en centre spécialisé
NFS avec frottis sanguin Ionogramme sanguin, fonction rénale, CRP Bilan hépatique Électrophorèse des protéides sériques Sérologie VIH, VHB, VHC Examen parasitologique des selles 3 jours de suite Sérologie toxocarose Sérologies parasitaires orientées par la clinique Radiographie de thorax Échographie abdominale Échographie cardiaque	Sérologie HTLV1 Anticorps antinucléaires ANCA Dosage pondéral des immunoglobulines sériques Dosage des IgE totales sériques Dosage de la vitamine B12 sérique Tryptase sérique Scanner thoraco-abdomino-pelvien Biopsie d'organe selon la symptomatologie (digestive, cutanée)	Myélogramme avec caryotype Immunophénotypage lymphocytaire Recherche d'une clonalité T circulante Recherche du transcrit de fusion <i>FIP1L1-PDGFR</i> Biopsie d'organe selon la symptomatologie (digestive, cutanée)

**Points
clés**

- Ne jamais négliger une HE (même modérée, surtout si elle est persistante).
- Toute HE nécessite une enquête méthodique et rigoureuse.
- Les causes d'HE à évoquer en priorité sont : parasites, médicaments, cancer ; atopie pour les HE < 1 giga/l.
- Savoir adapter l'enquête parasitaire et éviter les sérologies inutiles.
- Toute HE chronique inexpliquée nécessite des investigations complémentaires réalisées en milieu spécialisé.

Item 210 – UE 7 – Thrombopénie

- I. Circonstances de découverte de la thrombopénie
- II. Diagnostic positif
- III. Diagnostic différentiel
- IV. Diagnostic de gravité
- V. Diagnostic étiologique
- VI. Quelques situations particulières

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

La thrombopénie se définit comme la baisse du taux sanguin des plaquettes en dessous des valeurs de référence. En pratique, ceci correspond le plus souvent à un taux < 150 giga/l.

I. Circonstances de découverte de la thrombopénie

A. Lors d'un syndrome hémorragique

- Les thrombopénies sévères provoquent un purpura : il est pétéchial (souvent en petites taches, en tête d'épingle), non infiltré, isolé ou ecchymotique, parfois associé à de larges hématomes. La découverte d'un purpura impose la prescription d'un hémogramme. Le taux de plaquettes est habituellement inférieur à 20 giga/l.
- D'autres manifestations hémorragiques sont possibles : épistaxis, hématuries, ménorragies, hémorragies digestives ou méningées. Toutes doivent conduire à réaliser un hémogramme rapidement.

B. En l'absence de syndrome hémorragique

- Découverte fortuite.
- Parfois la thrombopénie est recherchée du fait de sa fréquence dans un contexte pathologique particulier : hépatopathie, maladie auto-immune, grossesse, sepsis grave, traitement héparinique.
- Plus rarement, enfin, la thrombopénie est découverte lors de manifestations thrombotiques : syndrome des antiphospholipides, purpura thrombotique thrombopénique.

II. Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur l'hémogramme : le taux de plaquettes est inférieur à 140 ou 150 giga/l, quel que soit l'âge.

Il est important que le laboratoire signale les alarmes rendues par les automates et en donne l'interprétation. De même, il devra vérifier l'absence d'agrégats plaquettaires sur lame ou de satellitisme plaquettaire (artefact entraînant une adhérence des plaquettes aux polynucléaires).

III. Diagnostic différentiel

Les **fausses thrombopénies** ne doivent pas être méconnues. Il peut s'agir de consommation plaquettaire *in vitro* par activation de l'hémostase entraînant des agrégats plaquettaires voire un caillot.

Les causes principales sont :

- le prélèvement fait sur tube inapproprié ;
- l'activation induite par des difficultés de prélèvement ;
- surtout, l'agrégation à l'EDTA, anticoagulant chélateur du calcium présent dans les tubes à hémogramme : la présence de certains anticorps induit une agrégation plaquettaire en présence d'EDTA, génératrice de fausse thrombopénie.

D'où la règle, en cas de thrombopénie, surtout lorsqu'elle est de découverte fortuite, de confirmer par une seconde détermination à partir d'un prélèvement effectué sur un autre anticoagulant — le plus fréquemment, sera utilisé le tube pour hémostase, contenant du citrate ; la valeur finale devra alors tenir compte d'un facteur de dilution de 10 % conduisant à sous-estimer légèrement les chiffres rendus par l'automate.

IV. Diagnostic de gravité

L'estimation de la gravité conditionne la conduite à tenir : gestion d'urgence et hospitalisation ou démarche diagnostique étiologique en consultation.

Cette appréciation repose sur des critères cliniques et biologiques.

Critères de gravité

Critères cliniques

Les plus importants sont :

- la présence d'un purpura cutanéomuqueux extensif, *a fortiori* s'il est nécrotique ;
- la découverte de bulles hémorragiques endobuccales ;
- l'apparition de signes neurologiques ou d'une céphalée intense et persistante ;
- la présence d'hémorragies au fond d'œil.

Critères biologiques

- Le seuil de gravité peut être situé à 20 giga/l. La découverte d'une thrombopénie < 20 giga/l impose donc l'hospitalisation ou un avis spécialisé urgent.

- Entre 20 et 50 giga/l, les signes hémorragiques sont rares, sauf facteur surajouté : prise de médicaments antiplaquettaires, anomalie fonctionnelle plaquettaire associée, en particulier hémopathie (myélodysplasie, maladie de Waldenström), anomalie de la coagulation associée, traumatisme même minime.
- Les taux de 50 à 150 giga/l sont habituellement asymptomatiques.

V. Diagnostic étiologique

La démarche diagnostique doit tenir compte de la physiopathologie, qui classe les thrombopénies en deux catégories (tableau 16.1) :

- *thrombopénies périphériques* : la production médullaire est normale, mais les plaquettes sont détruites, consommées ou séquestrées ;
- *thrombopénie centrales*, liées à une diminution ou une insuffisance de production médullaire.

En théorie, le myélogramme permet de séparer ces deux entités. En fait, un myélogramme normal n'exclut pas une diminution de production médullaire et ne permet donc pas d'affirmer une origine périphérique. Cet examen ne doit pas être systématique. Il sera réalisé lorsqu'on suspecte une hémopathie, voire en cas de doute avant de mettre en place un traitement susceptible de la masquer (corticoïdes). Il est d'autant plus pratiqué que le praticien est inexpérimenté.

C'est donc l'étude attentive du contexte par l'interrogatoire et l'examen clinique et de l'hémo-gramme qui doit orienter les investigations.

Une question est essentielle : la thrombopénie est-elle isolée ?

Cette notion est à rechercher :

- par l'interrogatoire : prise de médicaments, récente ou ancienne ; certains médicaments sont connus pour être possiblement responsables de thrombopénie : héparines, quinine, quinidine, sulfamides, abciximab ;
- par l'examen clinique : contexte infectieux, grossesse, recherche d'adénopathie, de splénomégalie, d'hépatomégalie ou de signes évoquant une atteinte des autres lignées (syndrome anémique, signes cutanés ou muqueux d'agranulocytose, infiltrats leucémiques divers) ;
- par l'hémo-gramme : en dehors d'une possible anémie ferriprive associée, il permet d'orienter le diagnostic ou, au moins, les examens.

Tableau 16.1. Principales thrombopénies classées en fonction du mécanisme d'apparition

Thrombopénies d'origine périphérique	<ul style="list-style-type: none"> • Par hyperdestruction : <ul style="list-style-type: none"> – purpura thrombopénique immunologique – thrombopénies des maladies auto-immunes – allo-immunisation maternofoetale – thrombopénies médicamenteuses – thrombopénies infectieuses ou post-infectieuses • Par consommation excessive : <ul style="list-style-type: none"> – CIVD, indépendamment de l'origine (hémorragies et thromboses) – microangiopathies thrombotiques (thromboses) • Par séquestration : hypersplénisme, quelle qu'en soit l'origine : hypertension portale, parasitose, hémopathie, infection
Thrombopénies centrales	<ul style="list-style-type: none"> – Aplasie médullaire – Hémopathies malignes : leucémies, myélodysplasie, envahissement lymphomateux – Envahissement métastatique néoplasique – Carences vitaminiques : B12, folates – Mégalo-blastose non carentielle : médicamenteuse ou toxique

A. Thrombopénies périphériques

1. Purpura thrombopénique immunologique, ou auto-immun

Appelé parfois encore, à tort, purpura thrombopénique idiopathique (PTI), c'est le premier diagnostic à évoquer devant une thrombopénie isolée, le caractère isolé étant défini sur les trois critères précédents : interrogatoire, examen clinique, hémogramme. Il n'existe, à ce jour aucun critère diagnostic positif pour poser le diagnostic qui reste donc un diagnostic d'exclusion. Il est de règle d'éliminer aussi une infection par VIH, VHC et VHB.

La recherche d'anticorps anti-plaquettes est de peu d'intérêt.

Le myélogramme est peu contributif et son indication est discutée, sauf lorsqu'on veut éliminer une hémopathie maligne, en particulier avant de mettre en place un traitement par corticoïdes.

La forme la plus fréquente est le PTI aigu de l'enfant, d'apparition brutale et d'évolution habituellement favorable, spontanément ou sous traitement. Les hémorragies y sont rares. Le passage à la chronicité est néanmoins possible, mais cette évolution est plutôt le fait du PTI de l'adulte.

2. Autres thrombopénies par hyperdestruction

Thrombopénies immunologiques lors de maladies auto-immunes

Lupus érythémateux disséminé, syndrome d'Evans qui associe à la thrombopénie immunologique une anémie hémolytique auto-immune.

Thrombopénies par alloanticorps

Post-transfusionnelle ou, dans un contexte néonatal, allo-immunisation fœtomaternelle ou transmission passive d'anticorps anti-plaquettes par une mère elle-même porteuse d'un PTI, même si celui-ci est en rémission.

3. Thrombopénies médicamenteuses

Nous avons évoqué les thrombopénies induites par l'héparine qui sont traitées au chapitre des traitements antithrombotiques (cf. [Item 326, au chapitre 22](#)) et se diagnostiquent par l'anamnèse associée à des tests biologiques spécifiques.

Il faut citer les principaux médicaments autres que les héparines : antiarythmiques, antiépileptiques, antibiotiques.

4. Thrombopénies infectieuses ou post-infectieuses

Elles doivent être recherchées systématiquement par sérologie VIH, VHC, VHB.

Chez l'enfant, des thrombopénies transitoires post-infectieuses sont fréquentes, après CMV, EBV, parvovirus.

5. Thrombopénies par consommation

Dans ces syndromes ou maladies, les plaquettes sont impliquées dans un processus d'hémostase du fait d'une activation excessive de l'hémostase et sont donc consommées.

Dans ce cadre se distinguent les microangiopathies thrombotiques et la CIVD.

Microangiopathies thrombotiques

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), appelé encore syndrome de Moschowitz, associe une fièvre, des troubles de la conscience et des douleurs abdominales. Le bilan bio-

logique révèle une anémie hémolytique par fragmentation, indiquée par la présence de schizocytes, ou hématies en lames, associée à une insuffisance rénale. Le diagnostic repose sur la diminution de l'enzyme ADAMTS13. Des éléments concordants plaident pour la nature auto-immune de cette affection.

Le syndrome hémolytique et urémique est retrouvé chez l'enfant avec diarrhée, oligoanurie, thrombopénie et hémolyse. Il est en général d'origine infectieuse (*Escherichia coli* ou *Shigella*). On peut en rapprocher le HELLP syndrome des femmes enceintes.

Coagulation intravasculaire disséminée

Elle survient dans des circonstances cliniques particulières : sepsis surtout à Gram négatif, pathologies obstétricales, leucémies, cancers, hémolyse aiguë, accidents transfusionnels. La thrombopénie en est un signe essentiel, associé à la baisse du fibrinogène.

6. Thrombopénies par séquestration

Ce sont en général des thrombopénies modérées, souvent associées une neutropénie, elle aussi modérée, voire à une anémie. Elles peuvent se voir dans toutes les maladies où existe une splénomégalie : hépatopathies avec hypertension portale, parasitoses, hémopathies (myélofibrose en particulier). En fonction des étiologies, la thrombopénie peut relever de mécanismes associés : consommation lors de CIVD, origine centrale lors d'hémopathies malignes.

B. Thrombopénies centrales

Elles sont dues à une insuffisance de production médullaire dans un contexte d'hémopathies, malignes ou non. Ces thrombopénies ne sont qu'exceptionnellement isolées — le diagnostic peut alors être très difficile.

Le diagnostic se fait habituellement par le myélogramme, éventuellement la biopsie médullaire.

Les principales maladies en cause sont :

- les aplasies médullaires ;
- les hémopathies malignes : leucémies aiguës, myélodysplasies, syndromes myéloprolifératifs acutisés, envahissement lymphomateux ;
- cancers solides métastasés à la moelle ;
- atteintes médullaires d'origine médicamenteuse ou toxique ;
- mégalo blastoses : carences en folates ou vitamine B12, origine toxique ou médicamenteuse.

C. Thrombopénies constitutionnelles

Elles sont rares et doivent être distinguées des thrombopénies néonatales par sepsis ou allo-immunisation materno-fœtale. Les thrombopénies constitutionnelles sont habituellement modérées et peuvent être diagnostiquées à tout âge.

Plusieurs éléments peuvent orienter vers ce diagnostic :

- la notion de thrombopénie familiale ;
- l'association à une altération des fonctions plaquettaires ;
- l'association à un contexte polymalformatif ou dysimmunitaire.

Les principales sont les amégacaryocytoses congénitales, le syndrome de Wiskott-Aldrich, la maladie de May-Hegglin et les autres dites du groupe de thrombopénies MYH9.

Le diagnostic relève de centres spécialisés.

VI. Quelques situations particulières

A. Thrombopénies chez la femme enceinte

Diverses causes de thrombopénie sont observables au cours de la grossesse : PTI (surtout au premier trimestre), maladies auto-immunes (lupus), infections virales (VIH, CMV, EBV), médicaments. Certaines situations sont spécifiques à la grossesse : thrombopénie gestationnelle, hypertension et pré-éclampsie/éclampsie, HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) et, plus rarement, stéatose hépatique aiguë gravidique.

- La thrombopénie gestationnelle est observée au cours de 5 à 7 % des grossesses normales et représente la vaste majorité des thrombopénies de la grossesse. Il s'agit d'une diminution progressive de la numération plaquettaire au cours du deuxième et du troisième trimestre (hémodilution), habituellement autour de 90–140 giga/l (si <70 giga/l : envisager une autre étiologie). La surveillance est restreinte : recherche d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie, éventuellement d'anticorps antinucléaires et antiphospholipides (qui seront négatifs).
- La pré-éclampsie est associée à une thrombopénie dans un tiers des cas : elle survient habituellement après cinq mois de grossesse, chez les primipares de moins de 20 ans ou plus de 30 ans. On observe une hypertension artérielle plus ou moins forte, des douleurs abdominales, une protéinurie.
- Le HELLP syndrome est rare, grave, survenant au dernier trimestre de la grossesse : il se rapproche du PTI. Anémie hémolytique avec schizocytes, thrombopénie plus ou moins sévère, augmentation des transaminases et des LDH sont recherchées.

B. Thrombopénies chez le nouveau-né

De gravité et d'intensité variables, elles sont observées dans de nombreuses circonstances.

- Une symptomatologie hémorragique avec thrombopénie sévère (<20 giga/l) est observable dans les thrombopénies allo-immunes. La mère développe des anticorps (le plus souvent anti-HPA1a) qui traversent la barrière placentaire et provoquent la thrombopénie, durant deux à quatre semaines. La recherche d'anticorps anti-PLT chez la mère (dirigés contre un antigène paternel) permet le diagnostic.
- Les infections congénitales (CMV, toxoplasmose, VIH), périnatales (*E. coli*, streptocoque B, *Haemophilus*) ou néonatales tardives (sepsis tardif, entérocolite nécrosante, staphylocoques à coagulase négative, bacilles à Gram négatif) s'accompagnent fréquemment d'une thrombopénie, parfois très sévère. Le diagnostic repose sur les prélèvements bactériovirologiques adéquats.
- Une thrombopénie (modérée, inconstante, rarement au premier plan) est décrite dans diverses situations : asphyxie, hypothermie (qui se complique parfois de CVD), insuffisance placentaire (pré-éclampsie, diabète, retard de croissance intra-utérin), mère présentant une maladie auto-immune (lupus, PTI) ou ayant pris des médicaments.

C. Thrombopénies dans un contexte de transfusions sanguines

- La thrombopénie de dilution ne s'observe que lors de transfusions massives (au-delà de dix concentrés érythrocytaires).
- L'accident transfusionnel immédiat peut revêtir plusieurs aspects, de la simple inefficacité transfusionnelle des concentrés érythrocytaires jusqu'aux formes graves, qui s'accompagnent d'un état de choc avec collapsus et se compliquent parfois de CVD (cf. [Item 325, au chapitre 25](#)).

- Le purpura transfusionnel est un accident grave et retardé de la transfusion. Aujourd'hui peu fréquent, il survient cinq à sept jours après transfusion d'un produit sanguin contenant des plaquettes. Le purpura est très thrombopénique et dure sept à dix jours. Il est lié à la présence d'anticorps anti-plaquettes (anti-HPA 1a) apparus lors d'une transfusion ancienne ou d'une grossesse (ils doivent être recherchés pour confirmer le diagnostic).

Points clés

- Un purpura disséminé, pétéchial et ecchymotique, cutané et muqueux doit faire évoquer une thrombopénie.
- Le risque hémorragique d'une thrombopénie est important lorsque les plaquettes sanguines sont en dessous de 20 giga/l. Il est, en règle générale, absent lorsque les plaquettes sont supérieures à 50 giga/l (en dehors d'une thrombopathie associée).
- Une thrombopénie qui ne s'accompagne pas de signes hémorragiques (surtout si elle est importante) doit faire rechercher une « pseudo-thrombopénie » par agglutination *in vitro* liée à l'EDTA.
- L'interrogatoire, l'examen clinique et l'hémogramme (avec le frottis) permettent souvent une orientation pour le diagnostic étiologique.
- Le myélogramme permet de séparer les thrombopénies centrales et les thrombopénies périphériques, mais n'est pas indispensable en première intention, notamment chez l'enfant si la thrombopénie est isolée et se corrige rapidement.
- Les transfusions plaquettaires sont surtout efficaces dans les thrombopénies centrales.
- Une thrombopénie contre-indique de pratiquer sans mesures thérapeutiques les injections intramusculaires, les biopsies percutanées, les ponctions profondes (lombaire, pleurale, péricardique) et les interventions chirurgicales.

Pour en savoir plus

Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. HAS, octobre 2009 : <http://www.has-sante.fr/>

portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf

Item 211 – UE 7 – Purpuras

- I. Diagnostic
- II. Purpuras plaquettaires
- III. Purpuras vasculaires

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

I. Diagnostic

Il s'agit d'un syndrome clinique fait de macules érythémateuses dues à l'extravasation spontanée (ou suite à un traumatisme minime) de globules rouges dans le derme, qui ne s'effacent pas à la vitropression.

Les éléments purpuriques peuvent être d'âge différent. Ils disparaissent sans séquelle en quelques jours, en passant par toutes les couleurs de la biligénie locale (rouge, puis violet, bleu et jaune). Cependant, la répétition de lésions sur le même site est susceptible de laisser place à une dyschromie brunâtre voire à des cicatrices blanchâtres.

Le purpura peut s'accompagner d'un saignement des muqueuses.

Le purpura signe une anomalie de l'hémostase primaire, ce qui correspond sur le plan anatomo-clinique et physiopathologique à une anomalie quantitative ou qualitative des plaquettes ou à une pathologie vasculaire intrinsèque.

Il est classique de décrire plusieurs types de purpuras :

- pétéchiial : éléments punctiformes de la taille d'une tête d'épingle ;
- ecchymotique : placards plus ou moins larges aux contours mal limités ;
- vibices (plus rares) : ecchymoses particulières qui prennent l'aspect de traînées linéaires le long des plis de flexion ;
- nécrotique : pétéchiies ou ecchymoses sont surélevées par une zone de nécrose.

A. Diagnostic de gravité

Le diagnostic de gravité repose :

- sur la présence d'hémorragies au fond d'œil ;
- sur l'éventuel caractère rapidement extensif ou nécrotique (purpura fulminans) ;
- sur l'aspect en cartes de géographie ;
- sur une localisation susceptible d'avoir un retentissement fonctionnel (pharyngé, par exemple) ;
- sur l'existence d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant ;
- sur l'association à une CIVD.

Il faut retenir, également, qu'un purpura fébrile représente une urgence médicale.

B. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel permet d'éliminer :

- les *angiomes* (tumeurs vasculaires), qui s'effacent à la vitropression ;
- les *télangiectasies* (dilatations pulsatiles permanentes de petits vaisseaux de la peau et des muqueuses — dont la maladie de Rendu-Osler constitue un exemple), qui s'effacent à la vitropression ;
- la *maladie de Kaposi*, avec des lésions violacées ou brunâtres en règle nodulaires, souvent associées sur les membres inférieurs à un œdème ;
- mais aussi les *piqûres de puces*, centrées par un point noir.

C. Nuances sémiologiques

Un purpura thrombopénique associe en règle ecchymoses et pétéchies, et n'a aucun volume.

Un purpura thrombopathique est uniquement ecchymotique, pratiquement jamais pétéchial.

A *contrario*, les purpuras d'origine vasculaires sont pour l'essentiel purement pétéchiaux, volontiers infiltrés ce qui les rend palpables. Leur origine est parfois constitutionnelle, mais il est nécessaire d'évoquer une cause infectieuse ou une vascularite systémique et/ou immunologique. Leur diagnostic général nécessite une description très précise du purpura, de ses conditions d'apparition et du tableau clinique global.

Ainsi — et c'est toute la difficulté de la situation clinique —, le raisonnement ne saurait se résumer à l'arbre diagnostique des thrombopénies. Ce dernier est traité à part même s'il fait partie intégrante de la question.

On distingue donc purpuras plaquettaires et purpuras vasculaires.

194

II. Purpuras plaquettaires

A. Purpuras par thrombopénie

Ils sont traités au [chapitre 16 \(Item 210\)](#).

Qu'il soit permis d'insister ici sur le fait qu'une thrombopénie profonde sans purpura est *a priori* liée à une agrégation à l'EDTA et mérite d'être vérifiée sur citrate ou au bout du doigt, et que le tableau classique des PTI ne comporte pas de splénomégalie.

B. Purpuras par thrombopathies constitutionnelles ou acquises

Les plaquettes sont quantitativement normales. Le TS était allongé par la méthode d'Ivy, qui n'appartient plus à la nomenclature.

1. Thrombopathies acquises

Les thrombopathies acquises sont très fréquentes, *prioritairement médicamenteuses*, dépistées par l'interrogatoire et la lecture des ordonnances du patient. Les médicaments antiplaquettaires

en sont de très loin les premiers responsables, bien plus que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les dérivés de la pénicilline, largement cités dans les manuels d'officines de préparation aux concours sans substrat bien tangible...

Les thrombopathies acquises s'observent également dans certaines *maladies systémiques* : surtout la maladie de Waldenström par adsorption non spécifique de l'IgM sur les plaquettes, mais aussi syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasies, insuffisances rénales et myélomes.

2. Thrombopathies constitutionnelles

Les thrombopathies constitutionnelles sont rares et potentiellement graves.

Leur diagnostic repose sur :

- la morphologie plaquettaire, notamment sa taille (dans des cas exceptionnels, la microscopie électronique peut également être contributive);
- l'étude des fonctions plaquettaires : adhérence, agrégation sous l'effet d'inducteurs divers.

On distingue ainsi, schématiquement :

- les anomalies de l'adhérence plaquettaire au sous-endothélium, de type maladie de Jean Bernard-Soulier par anomalie ou déficit de la GPIb-IX;
- les anomalies de l'agrégation plaquettaire, de type maladie de Glanzmann avec défaut de la GPIIb/IIIa;
- les anomalies des pools plaquettaires.

Le facteur Willebrand participant normalement à la liaison entre le GPIb-IX et le sous-endothélium; la maladie de Willebrand s'accompagne également de la perturbation de la fonction d'adhérence au sous-endothélium. Le purpura y est très rarement au premier plan : dans cette affection, les hémorragies amygdaliennes sont les plus évocatrices, les hémorragies utérines les plus fréquentes.

III. Purpuras vasculaires

La question est dominée par les purpuras infectieux et les purpuras immunologiques. Cependant, certains purpuras sont liés à une fragilité capillaire constitutionnelle ou acquise voire à une simple carence en vitamine C. Il est important de les connaître, pour s'orienter rapidement et sans surenchère dans les investigations.

A. Purpura par anomalies constitutionnelles du vaisseau

1. Anomalies héréditaires du collagène

- De type maladie d'Ehlers-Danlos, dans laquelle le purpura s'associe à une hyperlaxité ligamentaire et cutanée avec cicatrisation anormale.
- De type pseudo-xanthome élastique, avec des hémorragies artérielles et parfois des thromboses.

2. Fragilité capillaire constitutionnelle

Fréquente, symptomatique chez la femme jeune, qui se traduit exclusivement par des ecchymoses pour des chocs minimes sans aucun critère de gravité.

B. Purpura par atrophie des tissus de soutien des vaisseaux cutanés

Caractéristique par sa localisation à la face dorsale de la main et de l'avant-bras, sa couleur violine, parfois la présence de stries vasculaires jaunâtres, il peut être lié à l'âge (purpura sénile de Bateman) ou à un traitement corticoïdes au long cours, dont il est rarement alors le seul stigmate (syndrome cushingoïde).

C. Purpura du scorbut

Caractéristique, avec des pétéchies périfolliculaires, des ecchymoses cutanées et/ou muqueuses, le déchaussement dentaire, il est en recrudescence et guérit avec l'apport de vitamine C.

D. Purpura infectieux

Il sera évoqué de principe devant tout purpura fébrile, surtout s'il s'accompagne de signes de choc ou de CIVD.

Il convient de penser à l'endocardite d'Osler et au purpura fulminans.

196

1. Maladies virales éruptives

Les lésions peuvent prendre un aspect purpurique (exanthème purpurique), le plus souvent par l'association d'une thrombopénie à la fragilisation vasculaire. Le lien est immédiat, la situation bénigne.

2. Endocardite d'Osler

L'endocardite d'Osler doit être évoquée de principe devant un purpura fébrile, de localisation conjonctivale et sus-claviculaire.

Il y a souvent d'autres signes cutanés (nodules d'Osler à la face palmaire des doigts, flammèches sous-unguéales) mais cette suspicion, même si le souffle valvulaire cardiaque n'est pas perçu, est suffisante pour lancer sans attendre hémocultures et échographie cardiaque transthoracique voire transœsophagienne. Parfois, le germe peut être trouvé dans une pustule cutanée.

3. Purpura fulminans

Le purpura fulminans constitue une urgence vitale absolue.

Plus fréquent chez l'enfant et le nourrisson et dans un contexte épidémique, il est caractéristique par le contexte fébrile, volontiers associé à une mauvaise tolérance hémodynamique voire un choc avec marbrures des genoux, hypotension sévère, tachycardie et troubles de conscience. Le purpura est nécrotique, souvent extensif avec des ecchymoses en carte de géographie. La CIVD y est fréquente, ainsi que la thrombopénie. L'hémogramme est celui d'une infection bactérienne sévère — le plus souvent à méningocoques, mais ce n'est pas exclusif.

Il s'agit d'une urgence justifiant l'admission immédiate en réanimation ; les chances de survie sont proportionnelles à la rapidité de mise en œuvre des gestes diagnostiques et thérapeutiques : groupage sanguin, abord veineux, remplissage vasculaire, antibiothérapie immédiate à large spectre réorientée par les hémocultures, contrôle de la coagulation et des défaillances viscérales éventuelles. La recherche d'une méningite, systématique, nécessite des précautions particulières du fait du risque hémorragique au point de ponction.

E. Purpuras par vascularite et par un mécanisme immunologique avec complexes immuns

Le purpura est alors assez caractéristique car essentiellement *pétéchial et infiltré* (le « purpura » a un volume sous le doigt) et prédomine largement aux *membres inférieurs*, évoluant volontiers par *poussées*.

Les **vascularites** sont évoquées devant l'association à :

- d'autres lésions cutanées : coccards érythémateux et nodules dermiques complétant le trisyndrôme de Gougerot ; urticaire ; livedo réticulaire des membres inférieurs ;
- et surtout à une atteinte extracutanée : arthralgies, myalgies, syndrome de Raynaud, neuropathie périphérique, glomérulopathie.

Le diagnostic général des vascularites nécessite des tests d'inflammation ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques et l'étude de la fonction rénale, la recherche d'ANCA, d'anticorps antinucléaires, d'anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, de cryoglobuline et la biopsie d'un organe atteint (rein, muscle, nerf, poumon, etc.). L'hémogramme et les tests d'hémostase courants sont nécessaires mais le plus souvent peu contributifs.

La biopsie de peau montre le plus souvent une vascularite leucocytoclasique. En immunofluorescence, on peut observer un dépôt d'immunoglobulines, de fibrinogène et/ou de complément dans ces lésions.

1. Angéite par hypersensibilité aux médicaments

- Antibiotiques (pénicillines, cyclines, sulfamides, etc.).
- AINS.
- Diurétiques thiazidiques voire AVK.

2. Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch par dépôts de complexes immuns à IgA

Purpura vasculaire orthostatique, avec arthralgies et fièvre modérée, susceptible de manifestations voire de complications abdominales et d'atteinte rénale, c'est la vascularite la plus fréquente de l'enfant. Dans le détail :

- après un épisode infectieux, apparition d'un purpura pétéchial pur des membres inférieurs, symétrique, infiltré, évoluant par poussées successives aggravées par l'orthostatisme ;
- le purpura est prurigineux, parfois accompagné par des œdèmes et/ou une urticaire ;
- associé de façon brutale à des arthralgies prédominant aux grosses articulations (encore des membres inférieurs) ;
- parfois compliqué de douleurs abdominales, d'hématurie voire d'insuffisance rénale.

L'évolution est le plus souvent favorable sans séquelle s'il n'y a pas de complications abdominales à court terme (invagination intestinale aiguë, occlusion, perforation) ou rénales à long terme.

La biopsie rénale est indiquée s'il y a hypertension artérielle ou insuffisance rénale, si la protéinurie dépasse 1 g/24 heures ou dure plus de six mois. Elle met en évidence une glomérulopathie segmentaire et focale avec dépôts mésangiaux d'IgA.

3. Purpura vasculaire dysglobulinémique

Il en existe plusieurs formes.

Purpura hyperglobulinémique polyclonal, fréquemment lié à l'existence de complexes immuns circulants

Lupus, polyarthrite, syndrome de Sjögren, sarcoidose, cirrhose. Il évolue par poussées prédominant aux membres inférieurs.

Purpura cryoglobulinémique

Ses manifestations sont favorisées par l'exposition au froid et peuvent s'accompagner d'une neuropathie périphérique et/ou d'une glomérulopathie. Les cryoglobulinémies doivent être cherchées systématiquement en présence d'une lymphoprolifération maligne ou d'une hépatite C. En miroir, leur découverte impose la recherche de ces affections.

Il est classique d'en décrire trois types, les IgM étant très fréquemment au moins partiellement impliquées :

- type I, qui est monoclonal;
- type II, qui associe un composant monoclonal à un autre, polyclonal;
- type III, qui est polyclonal.

Purpura de l'amylose AL

Structure amorphe β -plissée par précipitation de chaînes légères monotypiques, le plus souvent lambda. L'aspect est reconnaissable sur la pièce d'anatomie pathologique par une coloration par le rouge Congo et un dichroïsme vert-jaune en lumière polarisée. Le purpura est évocateur par son siège au cou, aux paupières, aux plis. Le tableau clinique des formes les plus avancées est dominé par des anomalies cardiaques, rénales, neurologiques et un déficit en facteur X circulant (par « trappage » splénique).

Purpura au cours des simples gammopathies monoclonales

Il est alors de physiopathologie complexe et susceptible de s'accompagner d'épistaxis.

4. Angéites nécrosantes, collagénoses

Enfin, un purpura vasculaire est parfois observé dans le tableau des angéites nécrosantes et des collagénoses :

- des vascularites systémiques de l'adulte (périartérite noueuse, maladie de Wegener, maladie de Churg et Strauss, polyangéite microscopique);
- des connectivites auto-immunes : lupus, polyarthrite, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome de Sharp.

Points clés

- Le diagnostic des purpuras est un exercice parfois compliqué, qui demande un examen clinique soigneux, même et surtout dans une atmosphère d'urgence, et ne saurait se résumer à l'exploration d'une éventuelle thrombopénie quand bien même celle-ci serait présente.
- Le purpura peut être isolé ou associé à une organomégalie.
- L'association **purpura + fièvre** constitue une **urgence**.
- Un purpura thrombopénique est ecchymotique et pétéchiial, sans volume. Il faut rechercher des signes de gravité : bulles hémorragiques intrabuccales et signes d'atteintes du système nerveux central. (Attention aux formes frustes!)
- Un purpura vasculaire est pétéchiial et infiltré, sa sémiologie générale est plus riche.
- Il est important de ne pas se focaliser sur le seul hémogramme — même s'il est essentiel : le diagnostic est centré sur le chiffre de plaquettes — et de s'assurer d'un interrogatoire et d'un examen physique attentifs.

Item 198 – UE 7 – Biothérapies et thérapies ciblées

- I. Biothérapies
- II. Thérapies ciblées

Objectifs pédagogiques

- Connaître les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes, des cellules reprogrammées.
- Connaître les principes des thérapies cellulaires et géniques.
- Expliquer les principes d'évaluation des biothérapies.
- Connaître les bases cellulaires et tissulaires d'action des thérapies ciblées.
- Argumenter les principes de prescription et de surveillance.

I. Biothérapies

Les greffes représentent aujourd'hui une thérapeutique majeure dans la prise en charge des hémopathies malignes et, dans une moindre mesure, de certaines hémopathies bénignes. Il convient de différencier les autogreffes des allogreffes de par leur mécanisme d'action, leurs complications et leurs indications. L'autogreffe, relativement peu toxique, repose sur l'effet antitumoral de la chimiothérapie prégreffe, appelée conditionnement. L'allogreffe, elle, repose à la fois sur l'effet antitumoral du conditionnement mais aussi sur une réaction immunologique allogénique appelée « effet greffon contre tumeur » (GVT) — parfois aussi appelée greffon contre leucémie (GVL). Dans les deux situations, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) prélevées chez le patient (autogreffe) ou chez un donneur sain (allogreffe) sont capables de reconstituer une hématopoïèse efficace ([tableau 18.1](#)).

A. Cellules souches hématopoïétiques

1. Définitions et propriétés

Les CSH, présentes en très faible quantité dans l'organisme, sont des cellules multipotentes capables de s'autorenouveler et de se différencier en cellules sanguines spécialisées. Cette dernière propriété les différencie de l'œuf (ou zygote), seule cellule totipotente (capable de donner l'ensemble des cellules de l'organisme) et des cellules souches embryonnaires qui sont pluripotentes.

Les CSH ont pour fonction d'assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes. En situation physiologique, les CSH sont majoritairement quiescentes. Cette quiescence les protège du risque d'accumulation de mutations génétiques lors de la réplication de l'ADN et en partie des agressions extérieures comme les chimiothérapies. En réponse à des signaux de

Tableau 18.1. Cellules souches hématopoïétiques : autogreffe *versus* allogreffe

	Autogreffe	Allogreffe
Effet antitumoral	Cytotoxicité directe (chimiothérapie haute dose)	Cytotoxicité directe Cytotoxicité indirecte : alloréactivité
Sources de cellules souches	Patient lui-même	Fratrie Donneur phéno-identique Sang de cordon
Conditionnement	Myéloablatif	Myéloablatif Atténué
Effets secondaires	Aplasie Stérilité Néoplasies secondaires	Aplasie Néoplasies secondaires GVH aiguë et chronique Nombreuses complications à long terme (endocrinopathies, stérilité, cardiopathies, etc.)
Immunosuppresseurs	Non	Oui
Principales indications	Myélome Lymphomes non hodgkinien	Leucémies aiguës Myélodysplasies de mauvais pronostic Myélofibroses primitives Aplasies médullaires (chez patients jeunes) Autres hémopathies de mauvais pronostic

stress (hémorragie, chimiothérapie aplasante), les cellules souches peuvent sortir de leur état de quiescence, se multiplier rapidement et se différencier pour reconstituer l'hématopoïèse.

Sur le plan phénotypique, les CSH sont caractérisées par l'expression du marqueur de surface CD34, l'absence de marqueur de lignées myéloïde ou lymphoïde et l'absence du marqueur CD38. L'expression du marqueur CD34 permet en pratique quotidienne leur isolement et leur purification grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux.

2. Microenvironnement : notion de niche

Les CSH sont localisées dans la moelle osseuse au sein d'une niche où elles établissent de multiples interactions avec leur microenvironnement (cellules endothéliales, ostéoblastes, cellules souches mésenchymateuses, etc.). Ces interactions se font par le biais de molécules d'adhérence comme les molécules de la famille des intégrines et des cadhérines et par des cytokines et chimiokines. La chimiokine CXCL12, dont le récepteur CXCR4 est exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, joue un rôle majeur dans leur maintien au sein de la niche. L'homéostasie des cellules souches et la balance entre quiescence, prolifération et différenciation est un phénomène complexe, conséquence de signaux intrinsèques (expression de certains gènes) et extrinsèques (chimiokines, cytokines) provenant des cellules de la niche.

3. Circulation : « homing » et mobilisation

Bien que majoritairement localisées dans la moelle osseuse, les CSH circulent de façon physiologique en faible nombre dans la circulation sanguine. Leur capacité à migrer dans la moelle osseuse est appelée le « homing ». Cette propriété fait appel à des chimiokines (notamment à un gradient de CXCL12) et à des molécules d'adhérence (sélectines, intégrines) exprimées préférentiellement par les cellules endothéliales médullaires. La compréhension des mécanismes impliqués dans la circulation des CSH a permis l'élaboration de stratégies de mobilisation.

La mobilisation fait appel en pratique clinique à des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF), parfois associés à un inhibiteur de CXCR4; cette mobilisation peut se faire à distance de toute chimiothérapie (« à l'état basal ») ou en sortie d'aplasie :

- le G-CSF entraîne une expansion des progéniteurs myéloïdes et favorise la mobilisation des cellules souches en activant des protéases clivant les molécules d'adhérence. L'administration de G-CSF est par ailleurs associée à une baisse de la concentration en CXCL12;
- l'axe CXCL12-CXCR4 peut également être ciblé par le plerixafor, inhibiteur spécifique et réversible du récepteur CXCR4. En se fixant sur CXCR4, le plerixafor inhibe la fixation de la cytokine CXCL12 libérant ainsi les cellules souches hématopoïétiques. Le plerixafor est utilisé lors des échecs de recueil avec le G-CSF seul.

B. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Principe

L'autogreffe de CSH, c'est-à-dire l'injection au patient de ses propres cellules souches, a pour objectif de permettre la réalisation de chimiothérapies aplasiantes à forte dose (figure 18.1). En l'absence de greffe, ces chimiothérapies auraient pour conséquence une aplasie très prolongée voire définitive. L'intensification thérapeutique avec autogreffe est un traitement de consolidation, généralement proposé aux patients en bonne réponse à l'issu d'un traitement d'induction, en première ligne de traitement ou en rechute. Son objectif est de limiter le risque de rechute. Compte tenu de la toxicité de cette procédure, l'autogreffe est généralement proposée aux patients de moins de 65 ans en bon état général. Les principales indications sont le myélome et les lymphomes, beaucoup plus rarement les hémopathies aiguës.

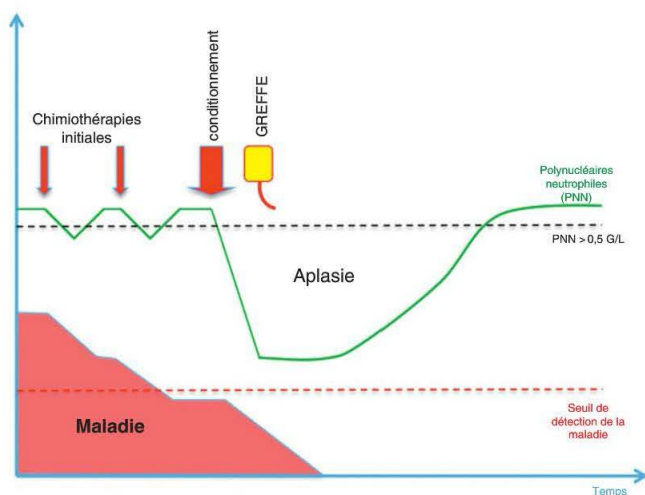


Fig. 18.1. Principe de l'autogreffe. L'efficacité repose sur la cytotoxicité du conditionnement.

2. Recueil des CSH

Les CSH sont obtenues par cytophérèse après une phase de stimulation par des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) parfois associés à une chimiothérapie ou au plerixafor.

Afin de limiter le risque de contamination du greffon par les cellules tumorales, la cytophérèse est réalisée après plusieurs cycles de chimiothérapie. La procédure peut être répétée une à deux fois pour obtenir un nombre suffisant de cellules souches, évalué par le marqueur CD34. Une fois prélevées, les cellules souches sont congelées en azote liquide jusqu'au jour de la greffe.

3. Déroulement de la procédure d'intensification thérapeutique avec autogreffe

La procédure de greffe est uniquement pratiquée dans des services d'hématologie habilités. L'utilisation de chambre à flux laminaire est moins souvent nécessaire. La procédure débute par l'administration du conditionnement (chimiothérapie \pm irradiation corporelle totale).

Les CSH sont réinjectées vingt-quatre à quarante-huit heures après la fin du conditionnement. Cette greffe, pratiquée au lit du patient, se déroule de façon similaire à une transfusion sanguine. Les CSH injectées dans la circulation sanguine vont spontanément migrer dans l'os trabéculaire pour reconstituer une hématopoïèse (propriété de « homing »).

La prise de greffe, qui se traduit indirectement par l'ascension des leucocytes, des plaquettes et l'indépendance transfusionnelle en globules rouges, nécessite en moyenne dix à quinze jours. Dans les pathologies lymphoïdes, les facteurs de croissances granulocytaires sont utilisés pour diminuer la durée de l'aplasie.

4. Effets secondaires

Complications précoces

Toxicité hématologique

L'aplasie chimio-induite expose les patients à différentes complications :

- *risque infectieux* : des mesures d'isolement et une surveillance rapprochée sont nécessaires. Une antibiothérapie probabiliste est débutée dès l'apparition de la fièvre, après réalisation des prélèvements microbiologiques, qui doit être à large spectre, active sur les bacilles à Gram négatif et cocci à Gram positif. Les bêta-lactamines à large spectre sont généralement utilisées en première ligne, éventuellement associées aux aminosides et/ou aux glycopeptides en cas de signe de gravité, de suspicion de résistance ou de point d'appel cutané ;
- *risque hémorragique* : la prise en charge de la thrombopénie repose sur un support transfusionnel afin de limiter le risque d'hémorragie pouvant être grave (hémorragies cérébrales, rétinienues, etc.). Les concentrés plaquettaires doivent être irradiés pour éviter le risque de maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle ;
- *risques liés à l'anémie* : un seuil transfusionnel de 8 g/dl est généralement retenu ; ce seuil est plus élevé chez les patients avec coronaropathie. Comme pour les plaquettes, les concentrés globulaires doivent être irradiés.

Effets secondaires non spécifiques

La chimiothérapie intensive, par son activité cytotoxique sur les tissus à renouvellement rapide, engendre des effets secondaires non spécifiques des conditionnements de greffe. La toxicité digestive est souvent importante. Elle se traduit par des nausées/vomissements, une mucite (en particulier avec les agents alkylants et l'irradiation corporelle totale) et des diarrhées survenant chez 80 % des patients. L'alopécie est systématique mais réversible.

Complications tardives

- Contrairement à la correction rapide du taux des polynucléaires neutrophiles, la reconstitution immunitaire lymphocytaire T est retardée, pouvant nécessiter plusieurs mois. Une prévention des infections opportunistes (*Pneumocystis*, herpes virus) est recommandée jusqu'à obtention d'un nombre de lymphocyte T CD4⁺ supérieur à 500 par mm³. Cette prophylaxie fait appel au cotrimoxazole et au valaciclovir.
- Les chimiothérapies utilisées lors du conditionnement de même que l'irradiation corporelle totale exercent un effet mutagène et exposent le patient à un risque de myélodysplasie, de leucémie aiguë et de néoplasie solide secondaire.
- L'atteinte de la fertilité est quasi-constante, pouvant aller jusqu'à la stérilité ; des mesures de préservation des gamètes (CECOS) doivent être réalisées avant le conditionnement.
- D'autres complications (cardiaques, pulmonaires, rénales) tardives plus rares peuvent survenir en fonction du spectre de toxicité des chimiothérapies de conditionnement utilisées.

C. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Principe

L'allogreffe consiste en l'injection au patient de cellules souches provenant d'un sujet sain. On distingue aujourd'hui les greffes apparentées (dans l'idéal géno-identiques) où le donneur appartient à la fratrie du patient, des greffes non apparentées (dans l'idéal phéno-identiques) où les cellules souches proviennent d'un donneur inscrit sur le fichier international ou du sang de cordon ombilical. L'effet antitumoral repose en partie sur la cytotoxicité du conditionnement mais surtout sur un mécanisme immunologique appelé effet greffon contre tumeur (ou greffon contre leucémie). Cet effet allogénique, indépendant de l'activité antitumorale de la chimiothérapie, a permis de développement de conditionnements non myéloablatifs dits atténués pouvant être proposés à des patients plus âgés.

2. Sources de cellules souches hématopoïétiques

La probabilité d'avoir un donneur intrafamilial HLA-compatible est théoriquement de 25 % pour chaque membre de la fratrie du patient, puisque le système est polyallélique, codominant et transmis en bloc (sauf recombinaison interne rare). Si le patient a n frères et sœurs, la formule de calcul de probabilité de trouver un donneur géno-identique intrafamilial s'écrit donc : $P = 1 - [(1/4)^n]$.

En l'absence de donneur intrafamilial compatible, un donneur phéno-identique est recherché sur le fichier international des donneurs volontaires. Initialement prélevées par ponction médullaire, les cellules souches sont désormais obtenues dans la majorité des cas par cytophérèse. Les greffons obtenus par cytophérèse, plus riche en lymphocyte T que la moelle osseuse, sont associés à la fois à un risque plus élevé de GVH chronique et — en contrepartie — à un risque de rechute moindre.

Le sang de cordon peut constituer dans certaines situations une alternative, notamment en l'absence de donneur HLA-compatible. Le sang de cordon est prélevé après la naissance du nouveau-né par ponction du cordon ombilical clampé à ses deux extrémités puis congelé. Ce type de don est aujourd'hui possible dans de nombreuses maternités habilitées.

3. Déroulement de la procédure de greffe

La greffe allogénique est une procédure lourde, grevée d'une importante toxicité. Elle doit être pratiquée par des équipes hautement spécialisées. Le greffon est administré vingt-quatre à quarante-huit heures après la fin du conditionnement. L'aplasie dure entre deux et trois semaines. Les immunosuppresseurs sont initiés en postgreffe immédiat. Ils visent à limiter

d'une part le risque de rejet de greffe et, d'autre part, celui de maladie du greffon contre l'hôte. Contrairement aux transplantations d'organes solides, les immunosuppresseurs peuvent être, dans la majorité des cas, arrêtés progressivement à distance de la greffe grâce à l'installation d'un phénomène de tolérance immune. Un suivi des patients à vie est indispensable afin de dépister les complications tardives.

4. Complications

Complications à court terme

Toxicités liées à l'aplasie

De façon analogue à l'autogreffe, l'aplasie est une période à risque du fait des cytopénies profondes. Ce risque est encore aggravé par les traitements immunosuppresseurs. Le risque infectieux, notamment fongique, est majeur, nécessitant une hospitalisation en chambre à flux laminaire et une prophylaxie médicamenteuse. Les réactivations virales, notamment de l'EBV et du CMV, sont fréquentes. Une décontamination digestive permet de limiter le risque d'infection bactérienne.

Toxicité sur les muqueuses

L'intensité des conditionnements myéloablatifs est souvent responsable de mucites importantes et de diarrhées, conséquence des lésions intestinales, favorisant les translocations digestives. Certaines chimiothérapies (cyclophosphamide, busulfan) et l'irradiation corporelle totale sont particulièrement toxiques sur les muqueuses.

Maladie veino-occlusive

Elle est caractérisée par une obstruction non thrombotique des capillaires sinusoides hépatiques et est principalement observée dans les allogreffes. L'intensité du conditionnement (notamment l'irradiation corporelle totale) représente le principal facteur de risque. La triade diagnostique associe un ictère, une hépatomégalie douloureuse et une prise de poids. Le tableau évolue progressivement vers une insuffisance hépatocellulaire, un syndrome hépatorénal et une défaillance multiviscérale. La mortalité est proche de 50 %. La prévention peut reposer dans certains cas sur l'héparine à dose préventive. Le traitement curatif est principalement symptomatique avec l'arrêt de tous les médicaments hépatotoxiques et néphrotoxiques. Le défibrotide est souvent efficace, au prix d'un risque hémorragique réel.

Cystite hémorragique

Cette complication fait le plus souvent suite à l'utilisation du cyclophosphamide à forte dose, dont le métabolite, l'acroléine, est toxique pour l'épithélium vésical. Une infection à BK-virus est fréquemment associée. La prophylaxie repose sur l'hyperhydratation lors du conditionnement et l'utilisation d'un chélateur de l'acroléine, l'uromitexan. Le traitement curatif est principalement symptomatique : hyperhydratation, lavages vésicaux, correction d'une éventuelle thrombopénie.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

La maladie du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host*, GVH) est la principale complication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont elle est spécifique. Les critères nécessaires pour la survenue d'une GVH, au nombre de trois, ont été définis par Billingham en 1966 :

- le greffon contient des cellules immunocompétentes;
- l'hôte doit exprimer des antigènes absents chez le donneur;
- l'hôte doit être immunodéprimé, incapable de rejeter le greffon.

La GVH aiguë survient généralement dans un délai de cent jours après la greffe, parfois plus tardivement notamment dans les greffes à conditionnement atténué. Elle associe de façon inconstante une atteinte cutanée (érythème maculo-papuleux pouvant évoluer vers une

desquamation en lambeaux), hépatique (cholestase ictérique) et digestive (diarrhées et douleurs abdominales). Le traitement repose en première intention sur la corticothérapie.

Complications à long terme

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

Apparaissant habituellement après J100 post-greffe, la GVH chronique peut concerner l'ensemble des organes et est la principale cause de morbidité après allogreffe. Son incidence est d'environ 30 % dans les greffes géno-identiques et plus de 50 % dans les greffes phéno-identiques. La symptomatologie varie selon les organes atteints : atteinte cutanée sclérodermoïforme, diarrhées chroniques, tableau de cirrhose biliaire primitive, bronchiolite oblitérante au niveau pulmonaire pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire. Le traitement fait généralement appel à la corticothérapie souvent de façon prolongée.

Risque infectieux

Le risque d'infections, notamment virales et fongiques, est majeur dans les suites de greffe, en particulier chez les patients recevant une corticothérapie pour une GVH.

Néoplasies secondaires

Le risque de néoplasies secondaires au conditionnement et à l'immunosuppression est important et nécessite un suivi à vie des patients. Il existe notamment un risque important de cancers cutanés (carcinome basocellulaire, plus rarement carcinome épidermoïde cutané), de cancers du sein, de syndromes lymphoprolifératifs secondaires à l'EBV, de myélodysplasies et de leucémies aiguës.

Facteurs de risque cardiovasculaire

Les patients allogreffés sont à risque de complications cardiovasculaires (HTA, coronaropathies, dyslipidémie) et de syndrome métabolique.

Cataracte

Elle est observée chez 80 % des patients ayant reçu une irradiation corporelle totale.

Séquelles psychologiques

L'allogreffe est une thérapeutique extrêmement lourde. Un soutien psychologique est indispensable tout au long de la prise en charge et souvent de façon prolongée après la greffe.

Autres

De façon analogue à l'autogreffe, les conditionnements d'allogreffe sont le plus souvent responsables d'une infertilité.

II. Thérapies ciblées

La chimiothérapie a constitué le socle des premiers traitements anticancéreux. Il s'agit d'un traitement peu spécifique et empirique. Grâce aux progrès réalisés dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques des cancers et aux avancées technologiques, des traitements dits « ciblés » ont progressivement vu le jour. Nous verrons dans ce chapitre certains des traitements ciblés actuellement utilisés en hématologie. Ces traitements peuvent être dirigés contre différents types de cibles : oncoprotéines (par exemple, acide tout *trans*-rétinoïque), antigènes tumoraux (par exemple, anticorps monoclonaux), voies de signalisation (par exemple, inhibiteurs de tyrosine kinase et inhibiteurs de mTOR), « machineries intracellulaires » (par exemple, inhibiteurs du protéasome) ou encore enzymes régulant l'expression des gènes (par exemple, agents déméthylants et inhibiteurs de HDAC).

A. Agents différenciants (acide tout *trans*-rétinoïque, ATRA)

Mécanisme d'action

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), ou LAM 3 selon la classification FAB, correspond à l'accumulation dans la moelle osseuse de précurseurs myéloïdes malins bloqués au stade promyélocytaire. La LAP est la conséquence d'une anomalie cytogénétique particulière : la translocation t(15 ; 17) responsable de la fusion des gènes *RARα* (Retinoic Acid Receptor) et *PML* (*Promyelocytic Leukemia*) qui va induire une oncoprotéine chimérique (PML-RARα). RARα est un récepteur nucléaire qui, en l'absence de son ligand (l'acide rétinoïque) réprime la transcription de gènes en recrutant des co-répresseurs et des histones déacétylases. Physiologiquement, l'acide rétinoïque permet de lever la répression de RARα et d'induire l'expression de gènes impliqués dans la différenciation myéloïde. Dans la LAP, les taux physiologiques d'acide rétinoïque ne suffisent pas à lever la répression transcriptionnelle induite par PML-RARα : cette baisse de sensibilité entraîne donc un blocage de différenciation. Sur le plan thérapeutique, l'administration d'acide tout *trans*-rétinoïque (ATRA) à doses pharmacologiques permet de lever l'inhibition induite par PML-RARα et d'induire la différenciation cellulaire (figure 18.2).

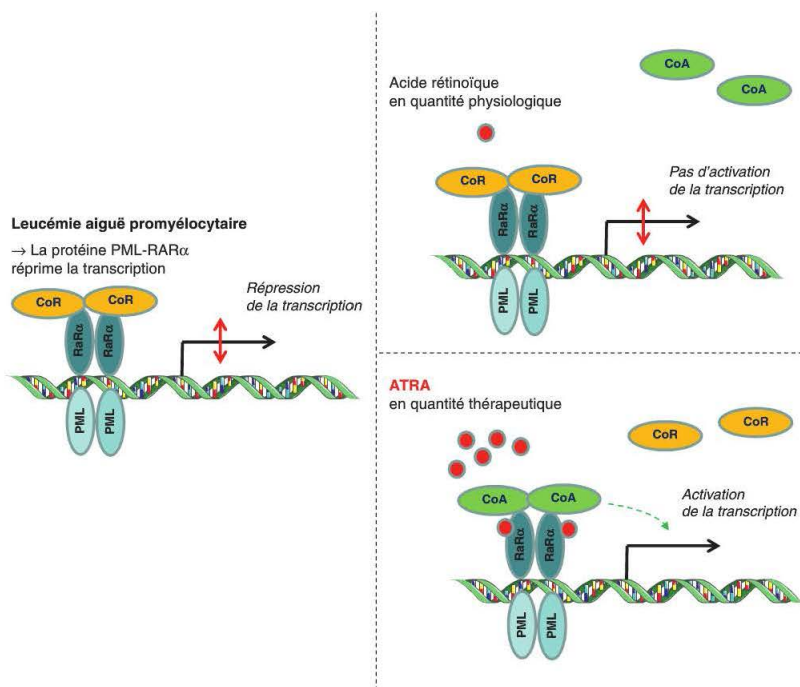


Fig. 18.2. Mécanisme d'action de l'ATRA dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), ou LAM3.

En l'absence d'acide rétinoïque, la protéine PML-RARα réprime la transcription de gènes impliqués dans la différenciation myéloïde. Les concentrations physiologiques d'acide rétinoïque sont insuffisantes pour lever l'inhibition induite par PML-RARα. Des concentrations pharmacologiques d'acide rétinoïque (ATRA) permettent de restaurer la transcription des gènes et d'induire la différenciation cellulaire du promyélocyte en polynucléaire neutrophile. CoR, co-répresseurs ; CoA, co-activateurs.

Indication, administration

L'ATRA fait désormais partie intégrante du traitement de la LAP, dès la première ligne thérapeutique, en association avec la chimiothérapie ou l'arsenic. L'ATRA s'administre par voie orale.

Toxicité, surveillance

Le principal effet indésirable est l'« ATRA syndrome » qui correspond à un syndrome d'activation leucocytaire (secondaire à la différenciation des blastes) entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire et un relargage de cytokines. Cliniquement, ce syndrome peut se traduire par une hyperleucocytose, de la fièvre, des infiltrats pulmonaires, une insuffisance rénale, une rétention hydrosodée et des épanchements des séreuses.

B. Anticorps monoclonaux

Le développement de technologies permettant de produire des anticorps monoclonaux, c'est-à-dire tous identiques et dirigés contre un même épitope, a permis de mettre au point des traitements dirigés spécifiquement contre certains antigènes tumoraux. Ces anticorps peuvent être utilisés libres (« nus ») ou associés à des molécules cytotoxiques (« conjugués »).

1. Anticorps libres

Les mécanismes d'action des anticorps libres *in vivo* sont encore mal élucidés. Les données précliniques suggèrent que ces anticorps pourraient avoir au moins trois mécanismes d'action (figure 18.3) :

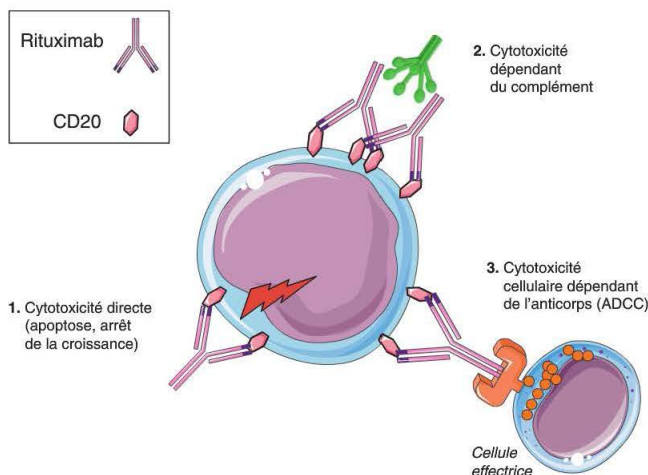


Fig. 18.3. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux libres (exemple du rituximab).

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

- un effet antitumoral direct, probablement proapoptotique;
- la lyse médiée par le complément *via* la formation d'un complexe d'attaque membranaire;
- la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) *via* l'engagement des cellules NK et/ou des macrophages par leurs récepteurs aux Ig (FcR).

Anticorps anti-CD20

Mécanisme d'action

Le premier des anticorps libres à avoir montré une efficacité antitumorale à large échelle est l'anticorps anti-CD20, rituximab. Il s'agit d'un anticorps chimérique (humain/murin) dirigé contre l'antigène CD20, molécule exprimée par les lymphocytes B matures (normaux et tumoraux).

Indication, administration

Le rituximab s'est montré efficace dans le traitement de la plupart des lymphomes B (indolents et agressifs) et la leucémie lymphoïde chronique, seul ou en association avec la chimiothérapie selon les AMM. Cet anticorps s'administre par voie intraveineuse.

Toxicité, surveillance

Son principal effet secondaire est une réaction immédiate, parfois dénommée « syndrome de relargage de cytokines », qui a essentiellement lieu lors de la première perfusion, dont les manifestations s'apparentent à une réaction de type allergique : fièvre, frissons, urticaire, hypotension, éruptions cutanées, dyspnée. La prévention de cette réaction nécessite une pré-médication par antihistaminiques et éventuellement corticoïdes, ainsi qu'une administration lente de l'anticorps.

La toxicité hématologique du rituximab est très modérée, voire inexistante. Il faut noter toutefois, la survenue possible de neutropénies retardées (*late onset neutropenia*) survenant généralement à distance de la fin du traitement. De plus, le traitement n'augmente pas de façon très significative la sensibilité aux infections, en dépit de la lymphopénie B qu'il induit. Cependant, il faut signaler la possibilité de réactivation virale, en particulier des virus des hépatites (avec des cas d'hépatites fulminantes mortelles) et la survenue de rares cas de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) liés au virus JC.

Anticorps anti-CD52

Mécanisme d'action

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé dirigé contre une glycoprotéine de surface appelée CD52. Cette molécule est exprimée à la surface des lymphocytes B et T (normaux et tumoraux) ainsi que sur les monocytes et les macrophages.

Indication, administration

L'alemtuzumab est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) résistante aux agents alkylants et à la fludarabine ou présentant une délétion 17p. Il s'administre par voie parentérale, intraveineuse ou sous-cutanée (trois fois par semaine).

Toxicité, surveillance

Des réactions de type syndrome de relargage de cytokines s'observent surtout avec la voie IV. Pour limiter ce phénomène, la voie sous-cutanée est habituellement privilégiée et l'administration se fait à doses progressivement croissantes lors de la mise en route du traitement.

Le traitement par alemtuzumab s'accompagne d'un risque accru d'infections opportunistes (cytomégalovirus, *herpes simplex virus*, *Pneumocystis jirovecii*). Ce risque nécessite des mesures prophylactiques. De plus, le risque de réactivation du cytomégalovirus (CMV) nécessite de monitorer la charge virale par PCR pendant toute la durée du traitement et jusqu'à deux mois après la fin du traitement en cas de sérologie positive.

2. Anticorps conjugués

Les anticorps monoclonaux peuvent également être utilisés comme transporteurs pour délivrer de façon ciblée des molécules toxiques aux cellules tumorales, afin d'augmenter leur efficacité et leur spécificité. Ces immunoconjugués (IC) peuvent transporter des radio-isotopes, des toxines ou des molécules cytotoxiques (figure 18.4) :

- anticorps conjugués à un radio-isotope :
 - parmi les radio-immunoconjugués, le tositumomab marqué à l'iode-131 et l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90, qui ciblent tous les deux la molécule CD20, ont montré une efficacité dans les lymphomes non hodgkiniens B ;
 - en France, l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans les lymphomes folliculaires en consolidation après une première ligne thérapeutique ou en traitement de rattrapage ;
- parmi les anticorps conjugués à un cytotoxique : le gemtuzumab ozogamicine et le brentuximab vedotine.

Gemtuzumab ozogamicine

Mécanisme d'action

Le gemtuzumab ozogamicine est une IgG4 humanisée reconnaissant le CD33, couplé à un antibiotique cytotoxique, la calichéamicine. Le CD33 est exprimé à la surface de la plupart des blastes myéloïdes mais pas sur les cellules hématopoïétiques normales. Lors de la liaison au CD33, le complexe est internalisé. La calichéamicine induit alors des cassures doubles brins de l'ADN. Dans un essai de phase III, cette molécule a permis d'améliorer la survie dans un sous-groupe de LAM. Le gemtuzumab ozogamicine s'administre par voie intraveineuse.

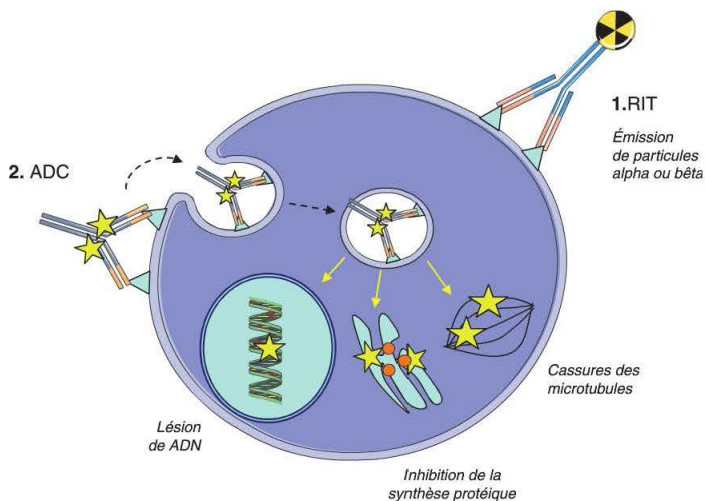


Fig. 18.4. Mécanismes d'action des immunoconjugués.

1. Les anticorps conjugués à un radio-isotope (radio-immunothérapie, RIT) amènent au contact de la cellule tumorale une source radioactive pour la détruire. 2. Les anticorps conjugués à une drogue (ADC, *Antibody Drug Conjugates*) se fixent à la cellule tumorale avant d'être internalisés. La drogue est ensuite libérée à l'intérieur de la cellule tumorale pour exercer son action cytotoxique.

Indication, administration

Le gemtuzumab ozogamicine n'a pas encore d'AMM mais peut être utilisé dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation chez les patients présentant une LAM CD33⁺ en rechute.

Toxicité, surveillance

- Comme pour les autres anticorps, des réactions lors de la première perfusion peuvent survenir et nécessitent une prémédication.
- Le gemtuzumab ozogamicine peut induire des cytopénies (neutropénie et thrombopénie surtout).
- Il peut entraîner une toxicité hépatique et un risque de maladie veino-occlusive, dont l'incidence varie en fonction du schéma d'administration.

Brentuximab vedotine**Mécanisme d'action**

Le brentuximab vedotine est un immunoconjugué dirigé contre la molécule CD30 couplé à un inhibiteur des microtubules, le monométhyl-auristatin E (MMAE).

Indication, administration

Le brentuximab vedotine est indiqué dans le traitement des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes anaplasiques en rechute ou réfractaires après un traitement de chimiothérapie (ces lymphomes exprimant le CD30). Il s'administre par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

Toxicité, surveillance

- La toxicité hématologique du brentuximab vedotine est modérée.
- Une toxicité neurologique (neuropathies périphériques) est fréquente, semblable à celle observée avec les autres poisons du fuseau.

C. Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)**1. Inhibiteurs de BCR-ABL****Mécanisme d'action**

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est caractérisée par une anomalie cytogénétique causale, la translocation t(9;22) formant le chromosome Philadelphie (Ph). Cette translocation va donner naissance à un gène de fusion (*BCR-ABL*) qui code une protéine à activité tyrosine kinase constitutive. L'activité de cette protéine est suffisante pour induire la leucémogénèse. Des inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase (ITK) ont été développés, au premier rang desquels l'imatinib, rapidement suivi par des ITK de deuxième (dasatinib, nilotinib) puis troisième génération (bosutinib, ponatinib). Ces ITK bloquent l'activité de la protéine BCR-ABL en empêchant la fixation de l'ATP sur l'enzyme, rendant ainsi impossible la phosphorylation de son substrat (figure 18.5).

Indications, administration

Les ITK dirigés contre BCR-ABL sont utilisés dès la première ligne thérapeutique dans la LMC en phase chronique. Ce traitement permet d'obtenir des taux élevés de réponses cytogénétiques complètes et moléculaires majeures. Sous traitement, le risque de transformation en leucémie aiguë est très faible et la survie globale excellente. Des mutations acquises au niveau du gène *BCR-ABL* peuvent conduire à un échappement thérapeutique. Le changement d'ITK peut alors parfois permettre de retrouver une efficacité thérapeutique. Ces traitements s'administrent par voie orale.

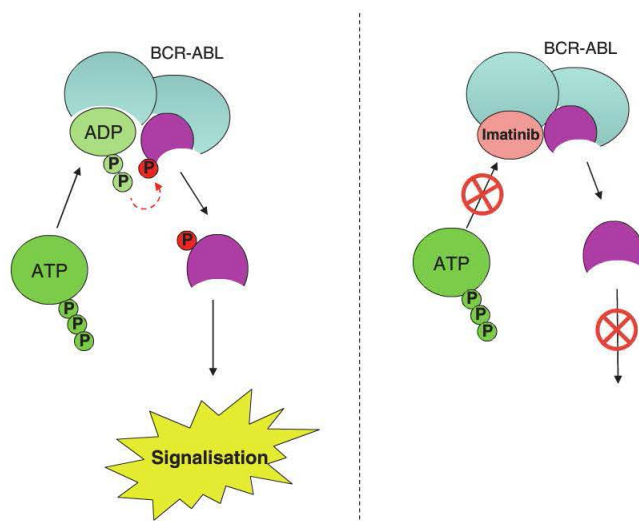


Fig. 18.5. Mécanisme d'action de l'imatinib.

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

Toxicité

- Certains effets indésirables sont communs aux différents ITK comme la toxicité digestive, cutanée, ou hématologique.
- D'autres effets indésirables sont plus spécifiques comme les œdèmes avec l'imatinib, les épanchements pleuraux et l'hypertension artérielle pulmonaire avec le dasatinib, les accidents vasculaires ischémiques et les atteintes pancréatiques avec le nilotinib.

Précautions d'emploi, surveillance

En plus de la recherche des effets indésirables, la surveillance s'attachera à vérifier deux choses importantes :

- l'observance thérapeutique;
- les interactions médicamenteuses. Celles-ci sont nombreuses en raison du métabolisme par le cytochrome P450 (isoenzyme CYP3A4). Les substances inhibant ou activant l'activité de l'isoenzyme peuvent donc modifier le métabolisme de l'imatinib et donc ses concentrations plasmatiques. Le patient devra en être averti et devra éviter toute automédication.

2. Inhibiteurs de JAK2

Mécanisme d'action

JAK2 (*Janus Kinase 2*) est une kinase impliquée dans la transduction du signal des récepteurs de cytokines. La mutation de JAK2 V617F (substitution d'une valine en une phénylalanine au codon 617) est observée dans la quasi-totalité des maladies de Vaquez et à peu près la moitié des thrombocythémies essentielles et des myélofibroses primitives (MFP) (cf. [Item 314](#), au chapitre 6). Elle induit une activation constitutive de cette voie de signalisation indépendamment de toute stimulation extrinsèque (cytokines hématopoïétiques). L'activation de JAK2 induit la

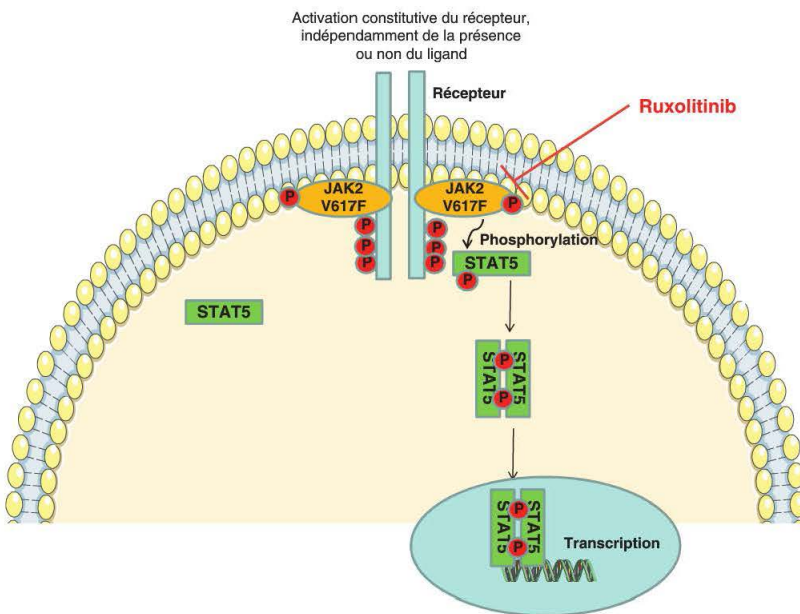


Fig. 18.6. Mécanisme d'action du ruxolitinib.

La mutation de JAK2 induit la phosphorylation et la dimérisation de STAT qui migre dans le noyau et active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération. En inhibant JAK2, le ruxolitinib bloque cette voie de signalisation.

phosphorylation et la dimérisation de STAT qui migre dans le noyau et active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération (figure 18.6). Le ruxolitinib est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 (dans sa forme normale et mutée).

Indication, administration

Le ruxolitinib est indiqué dans la myélofibrose pour le traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la maladie. En plus de soulager les symptômes, ce traitement a montré qu'il augmentait la survie globale. Le ruxolitinib s'administre par voie orale, en continu, deux fois par jour.

Toxicité, surveillance

Les principaux effets indésirables sont hématologiques (anémie, thrombopénie). À noter également, la possibilité d'un effet « rebond » à l'arrêt du traitement.

3. Perspectives

D'autres ITK sont en développement pour le traitement des hémopathies malignes. Dans certaines hémopathies lymphoïdes B, la voie du BCR (récepteur B) joue un rôle important dans la survie des cellules tumorales. Des ITK ciblant des molécules de signalisation en aval du BCR ont été développés, en particulier des inhibiteurs de BTK et de PI3K. Ces inhibiteurs, au premier rang desquels l'ibrutinib (inhibiteur de BTK) et l'idelalisib (inhibiteur de PI3K), semblent avoir une efficacité très prometteuse dans la LLC et dans certains lymphomes B.

D. Inhibiteurs de mTOR

Mécanisme d'action

La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR peut être activée à la suite de la liaison de certains ligands à leurs récepteurs membranaires (figure 18.7). Cette voie de signalisation est impliquée dans la prolifération, la croissance et la survie cellulaire. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR est activée en permanence dans de nombreux cancers. mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) est une sérine-thréonine kinase située en aval de cette voie d'activation qui va notamment participer à la régulation du cycle cellulaire. Le premier inhibiteur de mTOR développé a été la rapamycine (ou sirolimus), un antibiotique ayant des propriétés immunosuppressives, antifongiques et cytostatiques. D'autres inhibiteurs de mTOR ont ensuite été développés, notamment l'évérolimus et le temsirolimus.

Indication, administration

Le temsirolimus, un analogue de la rapamycine, est indiqué dans le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire. Il s'administre par voie intraveineuse, en perfusions hebdomadaires.

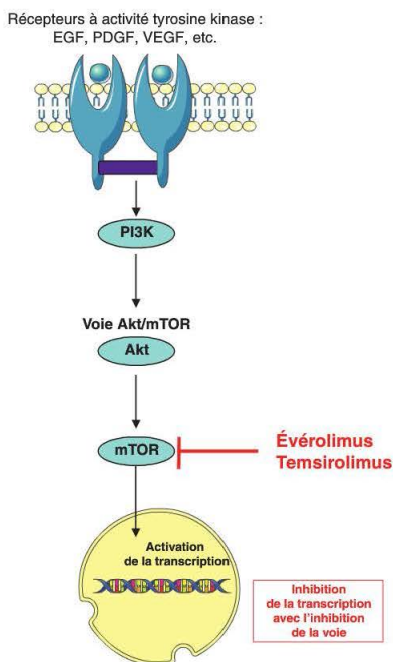


Fig. 18.7. Les inhibiteurs de mTOR bloquent la signalisation en aval de la voie PI3K/AKT/mTOR.

Toxicité, surveillance

Les principales toxicités observées avec le temsirolimus sont cutanéomuqueuses (rash, mucite), digestives (nausée, vomissements), hématologiques (thrombopénies), lipidiques (hyperlipidémie) et hépatiques (cytolyse).

E. Inhibiteurs du protéasome**Mécanisme d'action**

Le protéasome est un complexe enzymatique multicatalytique présent dans toutes les cellules eucaryotes, dont le rôle principal est la dégradation des protéines fixant l'ubiquitine. Le système ubiquitine-protéasome joue un rôle primordial dans l'homéostasie intracellulaire et dans le renouvellement des protéines fonctionnelles. Plusieurs des protéines dégradées par le protéasome sont impliquées dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire, l'apoptose, la transcription de facteurs de croissance et de leurs récepteurs, et la transduction du signal. La voie NFκB est également très dépendante du protéasome. À l'état basal, le facteur de transcription NFκB est lié à son inhibiteur IκB. Sous l'effet de stimulus (externes ou internes), l'inhibiteur IκB est ubiquitylé puis détruit par le protéasome, libérant ainsi NFκB. Une fois activé, NFκB pénètre dans le noyau et induit la transcription de facteurs de croissance et de survie. Le bortezomib est un puissant inhibiteur, spécifique et réversible, du protéasome. L'inhibition du protéasome par le bortezomib va entraîner un arrêt du cycle cellulaire, induire l'apoptose, et bloquer la voie NFκB (en empêchant la dégradation d'IκB) (figure 18.8). L'effet antitumoral est particulièrement efficace dans les tumeurs ayant une activité NFκB augmentée comme le myélome multiple. Le bortezomib va également agir sur les cellules du microenvironnement (en inhibant notamment les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse).

Indications, administration

Le bortezomib est indiqué dans le traitement du myélome multiple. Il s'administre par voie parentérale, intraveineuse ou (de préférence) sous-cutanée.

Toxicité, surveillance

Les principales toxicités sont :

- neurologique : le bortezomib peut entraîner des neuropathies périphériques dose-dépendantes et cumulatives pouvant nécessiter une adaptation de dose voire un arrêt du traitement; l'administration du bortezomib par voie sous-cutanée réduit cette toxicité par rapport à l'administration intraveineuse, c'est pourquoi cette voie est actuellement privilégiée;
- hématologique : le bortezomib entraîne surtout des thrombopénies.

F. Immunomodulateurs de la famille des IMiD® (thalidomide, lenalidomide et pomalidomide)**Mécanisme d'action**

Le thalidomide, un dérivé synthétique de l'acide glutamique, a été développé et commercialisé en Allemagne au milieu des années cinquante pour ses vertus sédatives et antiémétiques, notamment chez les femmes enceintes. Au début des années soixante, il fut retiré du marché en raison de son caractère tératogène. À la fin des années quatre-vingt-dix, le thalidomide fit l'objet d'un regain d'intérêt en raison de ses propriétés antitumorales et antiangiogéniques. Il a notamment montré une efficacité chez les patients présentant un myélome en rechute ou réfractaire. Depuis, d'autres médicaments de la même classe (IMiD®) ont été développés (lenalidomide, pomalidomide) afin d'obtenir une meilleure efficacité et/ou une moindre toxicité. Les mécanismes d'action des IMiD® sont multiples (figure 18.9) : action antitumorale directe, action antiangiogénique, action immunomodulatrice et action sur le microenvironnement tumoral. La cible intracellulaire des IMiD® est une protéine identifiée sous le nom de Cereblon.

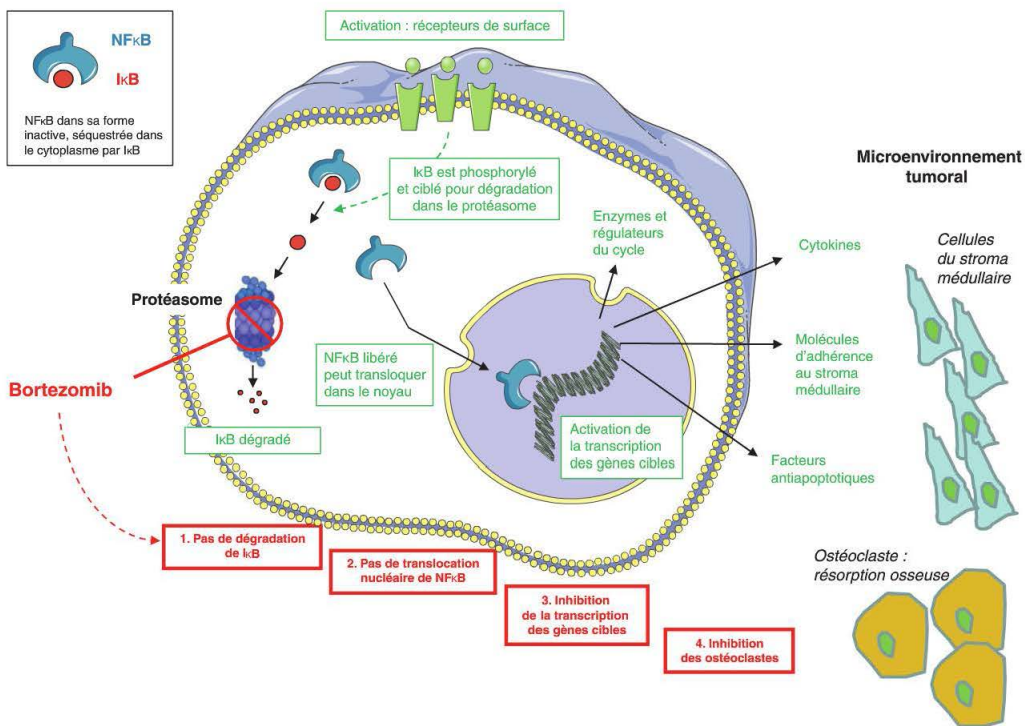


Fig. 18.8. Mécanisme d'action du bortezomib.

L'inhibition du protéasome par le bortezomib va empêcher la dégradation d'IκB (1) et donc la translocation nucléaire de NFκB (2), inhiber la transcription des gènes cibles de ce dernier (3), entraîner un arrêt du cycle cellulaire et induire l'apoptose (en inhibant la dégradation de certaines protéines de régulation), agir sur les cellules du microenvironnement (ostéoclastes, en particulier) (4).

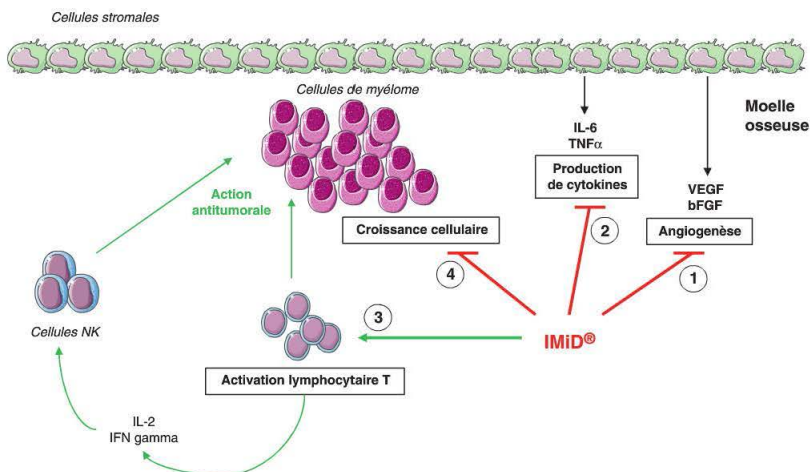


Fig. 18.9. Mécanisme d'action des IMiD®.

Les IMiD® inhibent l'angiogenèse (1), bloquent les signaux de survie provenant du microenvironnement en limitant l'adhérence de la cellule myélomateuse au stroma médullaire et en bloquant la sécrétion de certaines cytokines (2) : IL-6, TNFα (*Tumor Necrosis Factor*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*); ils ont une activité immunomodulatrice en favorisant l'expansion des lymphocytes T et NK (3), et ont un effet antitumoral propre en inhibant la croissance tumorale (4).

Indications, administration

Les IMiD® sont indiqués dans le traitement du myélome multiple et de certaines myélodysplasies (avec délétion 5q). Les IMiD® s'administrent par voie orale.

Toxicité, surveillance

- Le risque tératogène des IMiD® nécessite une contraception stricte.
- Des complications thromboemboliques sont fréquentes, nécessitant la prescription d'un traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire ou antiagrégant plaquettaire.
- Enfin, la toxicité hématologique nécessite une surveillance régulière de l'hémogramme.

G. Agents ciblant la régulation épigénétique

L'expression des gènes est régulée par des mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones. Ces mécanismes épigénétiques peuvent participer à l'oncogenèse en réprimant l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. Des molécules ciblant les enzymes impliquées dans le contrôle épigénétique des gènes (ADN méthyltransférase et histone déacétylase) ont été développées.

1. Agents déméthylants

Mécanisme d'action

La méthylation de l'ADN (îlots CpG des régions promotrices) induit une répression transcriptionnelle des gènes situés en aval. L'hyperméthylation semble jouer un rôle important dans

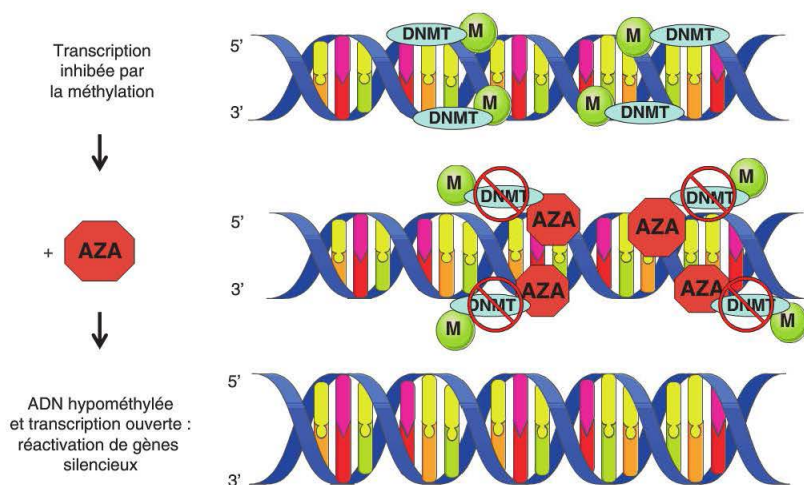


Fig. 18.10. Mécanisme d'action de la 5'-azacytidine.

L'azacytidine inhibe les DNMT (*DNA methyltransferase*) et permet ainsi de déméthylater les régions d'ADN anormalement hyperméthylées dans les cellules lymphomateuses. Cette déméthylation permet la réexpression de gènes suppresseurs de tumeurs.

l'oncogénèse et la progression tumorale en inhibant l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. La méthylation de l'ADN est régulée notamment par les ADN méthyl transférases (DNMT) (figure 18.10). Des agents déméthylants tels que l'azacytidine permettent d'inactiver les DNMT et ainsi de réexprimer certains gènes suppresseurs de tumeurs.

Indications, administration

L'azacytidine est indiquée dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque, des LMMC et des leucémies aiguës myéloïdes (avec moins de 30 % de blastes) non éligibles à l'allogreffe. L'administration d'azacytidine se fait par voie sous-cutanée pendant sept jours consécutifs tous les mois.

Toxicité, surveillance

Les principaux effets indésirables observés sont :

- des réactions au point d'injection ;
- une toxicité hématologique responsable de cytopénies.

2. Inhibiteurs de HDAC

Mécanisme d'action

L'acétylation des histones et de protéines non-histones est impliquée dans l'activation transcriptionnelle alors que leur déacétylation est associée à la répression génique. La régulation de l'acétylation se fait par les histones acétyl-transférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC), les premières permettant de rendre la chromatine accessible à la transcription et les deuxièmes compactant la chromatine en la désacétylant. Tout comme pour la méthylation, des anomalies au niveau des HDAC ont été mises en évidence au sein des cellules tumorales (en particulier dans les lymphomes T et les lymphomes de Hodgkin) et représentent donc des

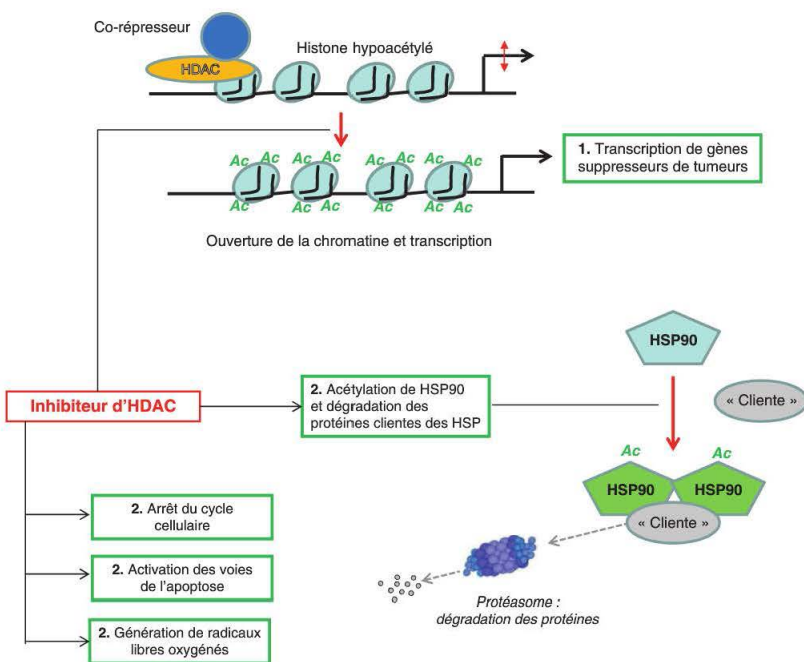


Fig. 18.11. Mécanisme d'action des HDACi.

Les HDACi induisent l'acétylation des histones (1), ce qui permet de restaurer la transcription de gènes suppresseurs de tumeurs, et l'acétylation de protéines non histones (2), ce qui permet d'induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales.

(D'après Schrupp DS. Clin Cancer Res, 2009 ; 15 : 3947–57.)

cibles thérapeutiques potentielles. En induisant l'acétylation des histones et de protéines non histones (facteurs de transcription, protéines de stress, tubuline, etc.), les inhibiteurs des HDAC (HDACi) restaurent la transcription de gènes suppresseurs de tumeurs, induisent un arrêt du cycle cellulaire, activent les voies d'apoptose, entraînent la production de radicaux libres et diminuent l'action protectrice des HSP (*Heat Shock Proteins*) (figure 18.11). Le principal HDACi utilisé en hématologie est la romidepsine.

Indications, administration

La romidepsine a été approuvée par la FDA pour le traitement des lymphomes T périphériques et cutanés. Cette molécule bénéficie également d'une autorisation temporaire d'utilisation en France. Elle s'administre par voie intraveineuse.

Toxicité, surveillance

Les principaux effets indésirables de la romidepsine sont digestifs (nausées), infectieux et hématologiques (thrombopénie essentiellement).



Hémostase

Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante

- I. Hémostase primaire
- II. Coagulation
- III. Fibrinolyse
- IV. Exploration de l'hémostase

L'hémostase est un processus permettant de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. Elle se décompose en trois temps : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. L'hémostase primaire comporte une vasoconstriction, puis l'adhérence plaquettaire, puis l'agrégation plaquettaire. La coagulation est une séquence d'activations enzymatiques en cascade, initiée par un récepteur cellulaire, le facteur tissulaire. Les éléments intervenant ensuite sont les facteurs de coagulation qui sont des proenzymes, devenant actifs sous l'effet du facteur de coagulation activé qui les précède dans la cascade. La dernière étape est la transformation du fibrinogène en fibrine, qui constitue la trame du caillot hémostatique. Enfin, la fibrinolyse vise à détruire le caillot de fibrine ainsi formé. Ces différentes étapes sont régulées par la présence d'inhibiteurs. L'exploration de l'hémostase fait appel à des tests semi-globaux et à des dosages spécifiques de facteurs de coagulation.

Le système de l'hémostase a pour rôle de maintenir le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. Son rôle est donc d'arrêter les hémorragies et d'éviter les thromboses. Hémorragies et thromboses constituent pour l'organisme deux urgences qui peuvent être de risque vital immédiat. Le processus d'hémostase devra donc être rapidement déclenché et exécuté, localisé et régulé afin d'éviter qu'une activation excessive, locale ou systémique n'engendre une thrombose vasculaire ou une coagulopathie de consommation.

S'il est classique de considérer que le système d'hémostase se déroule en trois temps (hémostase primaire puis coagulation puis fibrinolyse), les trois phénomènes se déclenchent en fait simultanément et sont étroitement imbriqués, des cellules, des protéines et des phospholipides participant simultanément à chacune des phases. Néanmoins, il est plus pratique d'exposer le déroulement du processus d'hémostase en conservant ce schéma en trois phases.

I. Hémostase primaire

Cette première phase était appelée « temps vasculoplaquettaire », terme inutile et incomplet : l'hémostase primaire met aussi en jeu des protéines plasmatiques.

Elle aboutira à la formation du premier thrombus à prédominance plaquettaire. Quatre acteurs interviennent principalement : deux types de cellules, les plaquettes et les cellules endothéliales, et deux facteurs plasmatiques, le facteur Willebrand (vWF) et le fibrinogène.

A. Cellules et facteurs impliqués

1. Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales constituent une monocouche tapissant la paroi vasculaire qui est un lieu d'échange permanent, sélectif, contrôlé entre le secteur intravasculaire et extravasculaire. À l'état physiologique, l'endothélium a des propriétés antiplaquettaires, anticoagulantes et donc antithrombotiques qui peuvent être modifiées lors de circonstances pathologiques.

2. Plaquettes

Les plaquettes circulent à l'état non activé. Elles portent à leur surface des récepteurs, dont les plus importants sont la glycoprotéine GPIb, le complexe glycoprotéinique GPIIb/IIIa (ou intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) et le récepteur de la thrombine. Ces glycoprotéines permettent aux plaquettes de se lier spécifiquement à certaines protéines comme le vWF et le fibrinogène. Dans certaines circonstances, les plaquettes sont capables de s'activer en changeant de forme et en libérant le contenu de leurs granules de stockage (par exemple, vWF, ADP, etc.).

3. Facteur Willebrand

Le vWF est une grosse protéine multimérique, circulant complexée avec le facteur VIII (FVIII, facteur antihémophilique A) ; sa taille est régulée par une métalloprotéinase, l'ADAMTS13. Le vWF constitue une sorte de ciment entre le sous-endothélium et les plaquettes auxquelles il se lie par l'intermédiaire de la GPIb et de la GPIIb/IIIa. Pour exercer ce rôle, le vWF change de forme et s'allonge, ce qui lui permet d'augmenter le nombre de sites de liaison aux plaquettes.

4. Fibrinogène

Le fibrinogène est synthétisé par le foie. L'agrégation plaquettaire consistera en l'établissement de ponts de molécules de fibrinogène entre les GPIIb/IIIa de différentes plaquettes.

B. Déroulement du processus

Le déroulement de l'hémostase primaire comprend, schématiquement, trois temps : un temps vasculaire, un temps d'adhérence plaquettaire et l'agrégation plaquettaire.

1. Temps vasculaire

Le temps vasculaire comporte une vasoconstriction quasi immédiate favorisée par des médiateurs d'origine plaquettaire, endothéliale ou neurovégétative. Cette vasoconstriction a pour effet de réduire voire d'arrêter le flux sanguin (cas des petites veines) et donc de réaliser l'hémostase.

2. Adhérence plaquettaire

L'adhérence est une interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium auquel elles vont se fixer. La fixation se fait essentiellement par l'intermédiaire du vWF qui établit un pont entre les glycoprotéines Ib plaquettaires et le sous-endothélium. Le collagène du sous-endothélium joue également un rôle important dans l'adhérence plaquettaire en se fixant à des glycoprotéines plaquettaires et au vWF.

3. Agrégation plaquettaire

Les glycoprotéines IIb/IIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire, changent de forme et cette modification permet la fixation du fibrinogène en présence de calcium et l'agrégation. Celle-ci repose donc sur l'interaction des plaquettes entre elles, médiée par le fibrinogène qui crée un thrombus initial, lequel sera consolidé ensuite par les réactions de coagulation et la formation de la fibrine.

II. Coagulation

La coagulation qui aboutira au caillot définitif succède à l'hémostase primaire et met en jeu, elle aussi, des cellules et des facteurs plasmatiques.

A. Cellules et facteurs impliqués

1. Éléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler qu'en présence de cellules ou des composants qui en sont issus. Les cellules les plus importantes dans la coagulation sont les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes et les cellules périvasculaires. La coagulation a lieu à la surface des plaquettes activées, dont la membrane expose alors des phospholipides anioniques au niveau desquels les facteurs de la coagulation vont pouvoir se fixer.

2. Facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs

Les facteurs de coagulation sont des proenzymes, toutes synthétisées par le foie. Ils circulent sous forme non active. Ainsi, le FVII (ou proconvertine) et le FII (ou prothrombine) sont des proenzymes qui sont transformées, lors de l'activation de la coagulation, en formes actives : FVIIa (ou convertine) et FIIa (ou thrombine). Chaque facteur à l'état activé peut soit activer un autre facteur, soit intervenir différemment dans une étape de la coagulation. Seuls deux facteurs ne sont pas des proenzymes : le FV et le FVIII, lesquels doivent préalablement être activés par la thrombine, afin d'exercer un rôle de cofacteur pour les enzymes que sont le FXa et le FIXa, respectivement. Quatre facteurs de la coagulation (FII, FVII, FIX et FX) et deux inhibiteurs (protéine C et protéine S : PC et PS) nécessitent la présence de la vitamine K pour être actifs.

B. Activation de la coagulation

1. Schéma classique et historique

Le schéma classique et historique de la coagulation comporte deux voies d'activation :

- la *voie intrinsèque*, dans laquelle la coagulation est déclenchée par un activateur de la phase contact. Physiologiquement, le système du « contact », appelé ainsi car activé lors du contact du sang avec une surface mouillable comme le verre (ou le kaolin, la silice ou l'acide ellagique utilisés dans les tests de laboratoire), et comprenant notamment le FXII, ne joue pas de rôle significatif. En effet, le déficit en FXII n'est associé à aucun risque de saignement;
- la *voie extrinsèque*, qui est activée par le récepteur cellulaire du FVII, le facteur tissulaire (FT) — correspondant à la thromboplastine utilisée dans les tests de laboratoire.

Cette conception duelle de la coagulation reflète assez justement les mécanismes mis en jeu *in vitro*, c'est-à-dire lors de l'exploration de la coagulation au laboratoire. C'est donc en se fondant sur ce schéma qu'on raisonne pour interpréter les tests de coagulation usuels en clinique : temps de céphaline + activateur (TCA), temps de Quick. En revanche, cela ne correspond pas réellement à ce qui survient *in vivo* au décours d'une lésion vasculaire.

2. Conception actuelle de la coagulation *in vivo*

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est l'expression à la surface des cellules d'une protéine membranaire, appelée « facteur tissulaire » (FT). Certaines cellules, en contact permanent avec le flux sanguin, n'expriment le FT que lorsqu'elles sont activées : c'est le cas des monocytes et des cellules endothéliales. D'autres l'expriment de façon constitutive et donc permanente : ce sont des cellules périvasculaires (fibroblastes, myocytes, cellules mésenchymateuses) qui ne sont pas en contact avec le flux sanguin en l'absence de rupture de la continuité vasculaire. Le FT fixe le FVII circulant, qu'il soit inactif (FVII) ou actif (FVIIa). Il est admis en effet qu'il existe à l'état basal dans le plasma de tout sujet sain une toute petite quantité de FVII déjà activé. Celui-ci, en présence de FT, clive le FVII complexé au FT, et cette action déclenche la coagulation d'autant plus efficacement qu'une grande quantité de complexes FT/FVIIa est formée rapidement.

Dès lors, la cascade de réactions enzymatiques de la coagulation déclenchée par le FT aboutit à la formation d'une enzyme, la thrombine, qui transforme le fibrinogène soluble en réseau de fibrine insoluble. La génération de thrombine provient tout d'abord d'une voie directe initiée par le complexe FT/FVIIa, puis d'une voie d'amplification (figure 19.1).

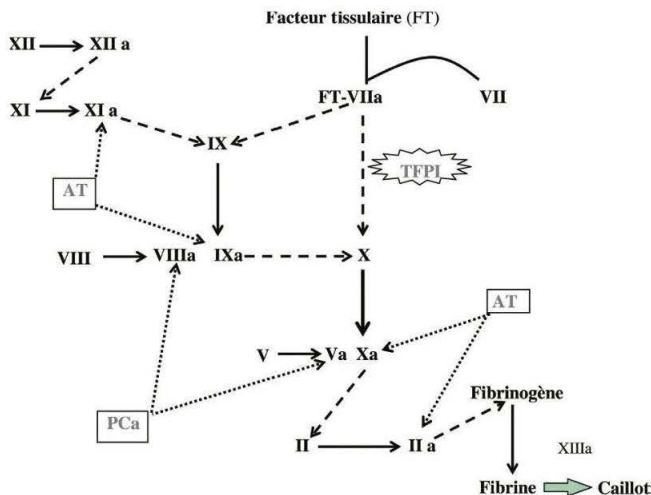


Fig. 19.1. Coagulation *in vivo*.

Les flèches pleines correspondent à des modifications biochimiques des facteurs induites par les enzymes. Les flèches en tirets représentent les cibles moléculaires des enzymes. Les flèches en pointillé correspondent à des mécanismes inhibiteurs.

AT, antithrombine ; TFPI, inhibiteur de la voie du TF ; PCa, protéine C activée.

Voie directe d'initiation FT/FVIIa-dépendante

Dans ce cas, l'activation du FX est assurée directement par le FT/FVIIa, après formation d'un complexe ternaire FT/FVIIa/FX. Le FXa est ensuite inclus dans un complexe appelé « prothrombinase » qui comprend, outre le FXa, le FVa, des phospholipides cellulaires (qui peuvent être issus des plaquettes et sont alors appelés « facteur 3 plaquettaire ») et du calcium. Le complexe prothrombinase active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa).

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids de fibrinogène.

Cette voie « directe » est rapidement mise en jeu au décours d'une brèche vasculaire. Elle conduit souvent à une génération de thrombine insuffisante avec la mise en place d'un caillot hémostatique peu solide, et une seconde voie d'activation est donc nécessaire. Les premières traces de thrombine générée par la voie directe vont activer le FXI et les facteurs antihémostatiques, FVIII et FIX.

Voie d'amplification et de propagation

Le FVIIa complexé au FT active aussi le FIX en FIXa. Le FIXa, en présence d'un cofacteur catalyseur, le FVIII préalablement activé, forme un complexe avec les phospholipides et le calcium qui active le FX en FXa. Ce complexe activateur du FX, appelé « tenase » par les Anglo-Saxons, amplifie de façon très efficace la génération de thrombine. Cette voie d'amplification est mise en jeu grâce aux traces de thrombine générée par la voie directe, qui active le FVIII (et donc la formation de la ténase), le FV (et donc la formation de la prothrombinase) et les plaquettes, source de phospholipides procoagulants.

La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse donc sa propre génération : elle favorise non seulement l'activation du FVIII en FVIIIa, du FV en FVa, mais aussi celle du FXI en FXIa, qui peut alors activer le FIX en FIXa. Ces trois boucles de rétroactivation sont essentielles à une hémostase efficace avec la formation d'un caillot solide, comme en atteste le syndrome hémorragique constaté chez les patients déficitaires en FVIII (hémophilie A), mais aussi en FV ou en FXI.

Fibrinoformation

Elle résulte de ces deux voies d'activation. La thrombine protéolyse le fibrinogène en libérant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrine ainsi formés polymérisent spontanément et forment un premier réseau de fibrine, instable, fragile et soluble. L'activation par la thrombine du FXIII, générant du FXIIIa, permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine ; le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et stable, emprisonnant des globules rouges, d'où l'aspect du thrombus rouge qui termine la coagulation.

C. Inhibition de la coagulation

Le système de la coagulation est régulé par trois systèmes inhibiteurs empêchant une extension inutile et potentiellement dangereuse de ce processus.

1. Antithrombine

L'antithrombine, anciennement appelée antithrombine III, agit en se couplant en rapport équimolaire à la thrombine qu'elle inhibe. Son action est augmentée par les molécules d'héparane sulfate présentes à la surface de l'endothélium ou par les héparines (utilisées comme anticoagulants) qui, en se liant à elle, la modifient et la rendent plus active. L'antithrombine est aussi un inhibiteur du FXa et partiellement du FIXa et du FXIa. Les déficits en antithrombine s'accompagnent de maladie thromboembolique veineuse parfois sévère et de révélation assez précoce.

2. Système protéine C/protéine S

La protéine C (PC) est une proenzyme vitamine K-dépendante. Il existe à la surface des cellules endothéliales un récepteur spécifique de la PC (EPCR, *Endothelial Protein C Receptor*). La PC peut être transformée en PC activée (PCa) par la thrombine préalablement fixée à la thrombomoduline, protéine récepteur, elle aussi exprimée à la surface des cellules endothéliales. L'action de la PCa est amplifiée par son cofacteur, la protéine S (PS), synthétisée elle aussi par le foie en présence de vitamine K. La PCa est un inhibiteur très puissant des FVa et FVIIIa.

Ce fonctionnement du système de la PC illustre parfaitement les capacités d'adaptation de l'endothélium au risque thrombotique : à l'état de repos, l'endothélium exprime à sa surface la thrombomoduline qui permet à la thrombine de générer un anticoagulant, la PCa. À l'état activé, la cellule endothéliale internalise la thrombomoduline et exprime à sa surface le FT, facteur déclenchant la coagulation. Les déficits en PC ou PS sont associés à un risque majoré de thromboses veineuses, observation soulignant l'importance de ce système inhibiteur.

3. Tissue Factor Pathway Inhibitor

Le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) est un inhibiteur naturel de la voie d'initiation de la coagulation. Sa présence explique en partie que l'activation directe par le FVIIa du FX *in vivo* soit limitée et souligne l'importance de la voie d'amplification dépendant du complexe ténase associant les facteurs antihémophiliques. En effet, dès les premières traces de FXa formées, le TFPI fixe et inhibe le FXa et constitue ensuite un complexe quaternaire FT/FVIIa + TFPI/FXa dans lequel le FVIIa est inhibé. On ne connaît pas à ce jour de pathologie prothrombotique associée à un déficit en TFPI.

III. Fibrinolyse

Il s'agit d'un processus physiologique qui empêche l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine une fois l'endothélium réparé. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique peut donc restituer la perméabilité du vaisseau.

La fibrinolyse repose sur la transformation du plasminogène, proenzyme inactive d'origine hépatique, en plasmine, qui est une enzyme protéolytique puissante mais non spécifique. Le plasminogène a une forte affinité pour le réseau de fibrine. La plasmine est donc formée au contact de ce réseau et détruit préférentiellement la fibrine, mais elle peut aussi dégrader le fibrinogène ou certains facteurs de coagulation. Ceci explique la nécessité d'une régulation très précise de la fibrinolyse dont l'activation pathologique peut avoir des conséquences parfois dramatiques (fibrinolyse aiguë).

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- le t-PA, ou activateur tissulaire du plasminogène (t-PA, *tissue Plasminogen Activator*), synthétisé de façon quasi exclusive par les cellules endothéliales et libéré sur le site du caillot ;
- l'urokinase, ou u-PA (u-PA, *urokinase-type Plasminogen Activator*), qui ne circule pratiquement pas à l'état libre. Seule circule dans le sang une proenzyme appelée pro-urokinase ou scu-PA, appelée ainsi car ne comprenant qu'une simple chaîne peptidique (sc, *single chain*). L'activation de la pro-urokinase en urokinase se fait essentiellement au niveau du caillot et peut être favorisée par le système contact.

La fibrinolyse comporte deux types d'inhibiteurs : les inhibiteurs plasmatiques de la plasmine, principalement l' α_2 -antiplasmine (ou antiplasmine rapide), mais aussi l' α_2 -macroglobuline et des inhibiteurs du t-PA et/ou de l'u-PA ; ces inhibiteurs portent le nom de PAI (*Plasminogen Activator Inhibitor*) : PAI-1, inhibiteur principal du t-PA, et PAI-2, présent surtout chez la femme enceinte car synthétisé par le placenta et qui inhibe préférentiellement l'urokinase.

IV. Exploration de l'hémostase

L'étude de l'hémostase est extrêmement importante en clinique. Les tests d'hémostase sont utilisés pour le diagnostic étiologique d'un syndrome hémorragique ou pour essayer d'évaluer le risque hémorragique avant une intervention chirurgicale. Certains tests sont utilisés dans le cadre de thromboses à répétition, pour déterminer la cause de ces maladies invalidantes et graves puisque certaines peuvent entraîner la mort par embolie pulmonaire.

On ne dispose d'aucun test d'étude global de l'hémostase : on aura donc recours à des tests qui exploreront soit l'hémostase primaire, soit la coagulation, soit la fibrinolyse.

A. Tests explorant l'hémostase primaire

1. Numération plaquettaire

Cet examen est capital : il fait partie de tout bilan d'hémostase. Les automates de numération sont actuellement d'une grande reproductibilité. Le nombre normal de plaquettes est de 150 à 400 giga/l (150 000 à 400 000/mm³). Il faut savoir que chez certains individus, il peut exister une agrégation anormale des plaquettes en présence d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), anticoagulant utilisé dans les tubes à hémogramme. Ces fausses thrombopénies à l'EDTA ne sont responsables d'aucune pathologie mais induisent des résultats erronés (fausses thrombopénies). Ainsi, devant toute thrombopénie, l'absence d'agrégats *in vitro* doit être vérifiée. Actuellement, les automates permettent de la détecter. En cas d'agrégats, un contrôle effectué sur tube citraté ou hépariné ou capillaire est nécessaire et indique, après correction d'un éventuel facteur de dilution, le taux plaquettaire réel.

L'analyse morphologique des plaquettes sur frottis sanguin à la recherche d'amas plaquettaires, d'une anomalie de taille, est indispensable en cas de thrombopénie ou de thrombopathie.

2. Temps de saignement et temps d'occlusion plaquettaire

Le temps de saignement est le temps nécessaire à l'arrêt d'une hémorragie localisée au niveau d'une plaie cutanée superficielle. Il est aujourd'hui réalisé selon la méthode d'Ivy avec une incision faite sur la face antérieure de l'avant-bras sous une pression de 40 mm Hg. La méthode de Duke (incision à l'oreille), non fiable, doit être abandonnée.

Le temps de saignement selon la méthode Ivy apporte un certain nombre de renseignements, mais il n'est pas infallible. Il peut être perturbé par des erreurs techniques et doit être réalisé par un expérimentateur entraîné. En pratique, cet examen vulnérant a un intérêt limité et il est souvent prescrit inutilement. Il ne peut en aucun cas être considéré comme un examen d'évaluation du risque hémorragique (périopératoire notamment), mais il peut s'inscrire dans une démarche diagnostique à condition de bien en poser les indications et d'en connaître les limites.

Le temps d'occlusion plaquettaire (TOP), réalisé sur sang total avec un appareil spécifique (le PFA-100®), est un test global d'hémostase primaire très sensible aux déficits en vWF. Il peut donc être utilisé pour le dépistage de cette maladie ou de certaines thrombopathies.

3. Dosage du facteur Willebrand

Cet examen est important. Il existe deux méthodes de dosage du vWF : une méthode immunologique qui quantifie le vWF par son antigénicité grâce à des anticorps spécifiques (on parle alors de mesure du vWF : Ag); l'autre méthode est fonctionnelle et quantifie le vWF par son activité cofacteur de la ristocétine. La ristocétine est un antibiotique non utilisé en thérapeutique qui entraîne une agrégation des plaquettes en présence de vWF. On parle de mesure du vWF : RCo. En clinique, l'étude du « complexe Willebrand » doit comporter systématiquement un dosage du vWF : RCo, du vWF : Ag et de l'activité coagulante du FVIII (FVIII : C) dont le vWF est la molécule porteuse.

4. Autres tests

Étude des fonctions plaquettaires par agrégométrie photométrique

Dans certains cas, il est nécessaire, pour étudier les fonctions plaquettaires, d'avoir recours à des tests *in vitro* qui sont du ressort d'un laboratoire spécialisé. Le test de référence est l'agrégométrie, qui consiste à étudier l'agrégation plaquettaire en présence d'inducteurs spécifiques : ADP, collagène, ristocétine, thrombine, acide arachidonique, notamment. Ces tests sont indispensables au diagnostic d'une thrombopathie.

Étude des récepteurs membranaires plaquettaires par cytométrie en flux

La cytométrie en flux est une technique permettant d'identifier certaines cellules après les avoir marquées avec des anticorps spécifiques. Elle permet de quantifier les récepteurs membranaires essentiels que sont les GPIIb/IIIa (indispensables à l'agrégation) ou GPIb (indispensables à l'adhérence), ou de mesurer l'état d'activation plaquettaire.

B. Tests explorant la coagulation (tableau 19.1)

Toutes les réactions enzymatiques de la coagulation nécessitent la présence de calcium. Les prélèvements de sang sont donc en pratique collectés dans des tubes contenant du citrate qui chélate le calcium et empêche une coagulation immédiate. Puis, lors de la réalisation des tests de coagulation, du calcium est ajouté au plasma.

Les deux tests majeurs explorant l'activation de la coagulation sont le TCA et le temps de Quick, auquel on peut ajouter le dosage du fibrinogène.

228

1. Temps de céphaline + activateur

Cet examen consiste à activer la voie intrinsèque de la coagulation par différentes substances : le kaolin (TCK, temps de céphaline kaolin), ou plus souvent la silice micronisée ou l'acide ellagique. Dans ce test, la céphaline est un phospholipide qui remplace celui des plaquettes. Le TCA n'est donc pas modifié en cas de thrombopénie ou de thrombopathie.

Chez l'adulte, la valeur normale moyenne du TCA est de 30 à 34 secondes habituellement, mais elle doit être définie dans chaque laboratoire. On considère que le TCA est anormal lorsque le rapport temps du malade/temps du témoin (M/T) est supérieur à 1,2. Un laboratoire doit donc toujours rendre un temps témoin pour permettre une interprétation adéquate du test.

Chez l'enfant, on admet que le TCA est plus long, avec une limite supérieure normale du rapport M/T de 1,3.

Tableau 19.1. Valeurs normales des tests de coagulation

Paramètre	Valeur de référence	Anormal si :
TCa	30–36 s	$M > 1,2 \times T$ ($1,3 \times T$ chez enfant)
TQ (TP)	10–13 s (70–150 %)	$M > 1,2 \times T$ ($1,3 \times T$ chez enfant)
Fibrinogène	2–4 g/l	< 2 g/l ou > 4 g/l
Facteurs coag.	70–150 %	< 60 %
F. Willebrand	50–150 %	< 50 %
Temps de saignement (Ivy)	4 à 8 min.	> 10 min. (nombreuses causes d'erreur)
Temps de lyse des euglobulines	> 3 h	$< 1,5$ h
D-dimères latex	Négatif	Positivité (exprimée en +, ++, +++)
D-dimères ELISA	< 500 ng/ml	> 500 ng/ml

M, mesure ; T, témoin.

Le TCA explore les facteurs du système contact (FXII et FXI, kininogène de haut poids moléculaire, prékallikréine), du complexe antihémophilique (FIX, FVIII), du complexe de la prothrombinase (FX, FV), la prothrombine (FII) et le fibrinogène (ex-FI).

2. Temps de Quick

Il consiste à mesurer le temps écoulé jusqu'à formation de fibrine après addition à un plasma citraté d'un excès de thromboplastine calcique contenant du FT, des phospholipides et du calcium. Normalement, la formation d'un caillot est initiée en 12 à 13 secondes, qui correspondent donc au temps de Quick d'un sujet sain.

Il est habituel — et jugé regrettable par certains — d'exprimer après étalonnage le temps de Quick en pourcentage (70 à 100 % correspondant aux valeurs normales). Le test est improprement dénommé alors taux de prothrombine (TP), alors qu'il ne reflète pas seulement les variations de la prothrombine. Le temps de Quick est allongé si le rapport temps de Quick du malade/temps de Quick du témoin est supérieur à 1,2. Cela correspond en règle à un écart par rapport au temps du témoin supérieur à 2 secondes avec une valeur de TP inférieure à 70 %. Le temps de Quick explore les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène.

3. Dosage du fibrinogène

Le dosage fonctionnel du fibrinogène est très fréquemment réalisé car les déficits peuvent être associés à de nombreuses pathologies : insuffisance hépatocellulaire, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), syndrome de défibrination. Ce dosage dérive du temps de thrombine (cf. *infra*) et permet donc de quantifier le fibrinogène fonctionnel, ou fibrinogène procoagulant. Le taux normal de fibrinogène est de 2 à 4 g/l. Certains déficits sont acquis (CIVD), d'autres sont constitutionnels (afibrinogénémie congénitale). Dans certains cas, on objective une anomalie qualitative, le fibrinogène étant présent en quantité normale ou subnormale mais fonctionnellement déficitaire (dysfibrinogénémie).

4. Temps de thrombine

Cet examen simple consiste à apprécier le temps de formation du caillot en présence de thrombine. Il est allongé dans la plupart des anomalies du fibrinogène, mais aussi en cas de présence, accidentelle ou non, d'héparine dans l'échantillon biologique.

5. Tests plus spécialisés : dosages séparés des facteurs de la coagulation

Il est possible de doser individuellement chacun des facteurs de la coagulation (par exemple, dosage du FVIII ou du FIX permettant le diagnostic de l'hémophilie A ou B).

Le dosage des facteurs du complexe prothrombinique (FII, FV, FVII, FX) est fréquemment demandé, cet examen ayant un intérêt dans le diagnostic des insuffisances hépatocellulaires (tous ces facteurs sont diminués) et des hypovitaminoses K (FV normal). Toutefois, en pratique, le dosage du FII et du FV suffit à distinguer ces deux syndromes pathologiques.

Méthode fonctionnelle, méthode antigénique

La quasi-totalité des tests utilisés en coagulation explorent les propriétés fonctionnelles des facteurs de coagulation. On mesure donc des activités en première intention. Dans certaines circonstances, notamment

quand l'activité d'un facteur est diminuée, on peut mesurer aussi la quantité de protéine circulante par une méthode immunologique, laquelle ne donne aucune information sur la fonctionnalité de la molécule. Si un facteur est présent mais inactif (anomalie qualitative), on peut retrouver un taux antigénique normal et un dosage fonctionnel perturbé.

6. Dosage des inhibiteurs de la coagulation

Au décours de thromboses veineuses profondes récidivantes ou observées sans cause favorisante, il est licite de doser les inhibiteurs de la coagulation afin de rechercher un déficit, notamment s'il existe des antécédents familiaux thrombotiques. Tous les inhibiteurs peuvent être dosés par une méthode fonctionnelle ou antigénique : antithrombine, PC, PS.

On peut aussi évaluer la sensibilité d'un patient à la PCa qui, normalement, en inactivant le FVa et le FVIIIa, allonge significativement le TCA quand elle est ajoutée au plasma. Le test effectué est donc appelé « *recherche de résistance à la PCa* » et le résultat est exprimé par un rapport « TCA avec PCa/TCA sans PCa » qui est normalement supérieur à 2. Une résistance à la PCa témoigne le plus souvent de la présence d'un FV Leiden qui sera confirmé en biologie moléculaire.

7. Études par biologie moléculaire

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre certaines anomalies de la coagulation, et parfois d'en faire le diagnostic.

Les principales applications de la biologie moléculaire sont :

- la recherche de mutations responsables d'hémophilie A ou B ; ceci peut permettre le diagnostic de conductrice d'hémophilie ou un diagnostic anténatal ;
- la recherche de la mutation du FV responsable de la résistance à la PCa (R506Q ou FV Leiden) ; le FV ainsi muté ne peut plus être protéolysé par la PCa, ce qui entraîne un risque majoré de thrombose ;
- la recherche de polymorphisme 20210A du gène de la prothrombine : cette anomalie plus récemment mise en évidence est aussi un facteur de risque de thrombose veineuse, mais il n'existe pour la dépister aucune méthode de coagulation fiable ; le diagnostic fait donc directement appel à la biologie moléculaire.

C. Tests explorant la fibrinolyse

1. Temps de lyse des euglobulines, ou test de von Kaulla

Cet examen de base permet de dépister les hyperfibrinolyse. La méthode nécessite la formation initiale d'un caillot ne contenant que les euglobulines, celles-ci comprenant notamment le fibrinogène et les activateurs de la fibrinolyse. Le caillot des euglobulines se lyse spontanément en trois à quatre heures. Un raccourcissement important (une heure voire une demi-heure) du temps de lyse des euglobulines témoigne d'une hyperfibrinolyse sévère. Il est possible de doser de façon spécifique les activateurs du plasminogène, le t-PA, l'u-PA et les inhibiteurs (PAI-1, PAI-2).

2. Dosage du plasminogène sanguin

Ce dosage n'a pas un grand intérêt. Certains déficits en plasminogène pourraient être associés à des thromboses.

3. Produits de dégradation du fibrinogène et D-dimères

L'action de la plasmine sur la fibrine entraîne la formation de PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène). Cet examen n'est donc pas spécifique, puisqu'il ne différencie pas la dégradation du fibrinogène de celle de la fibrine. C'est la raison pour laquelle il a été remplacé par le dosage des D-dimères, produits de dégradation spécifiques de la fibrine. Ils sont donc présents en excès s'il y a activation de la coagulation et de la fibrinolyse.

Le dosage des D-dimères est utilisé dans le diagnostic d'exclusion des thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire. Ce dosage a une très bonne valeur prédictive négative : un patient pour lequel les D-dimères sont peu élevés (< 500 ng/ml) avec une technique sensible (ELISA) n'a pas de thrombose veineuse (sensibilité > 95 %).

Item 212 – UE 7 – Syndrome hémorragique d'origine hématologique

- I. Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique en présence d'un syndrome hémorragique
- II. Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?
- III. Diagnostic d'un syndrome hémorragique acquis ou constitutionnel dû à une pathologie de l'hémostase primaire
- IV. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une anomalie acquise de la coagulation
- V. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une pathologie constitutionnelle de la coagulation

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un syndrome hémorragique d'origine hématologique.
- Interpréter les examens courants d'hémostase.

Un syndrome hémorragique peut être observé dans des contextes variés (médicaux, chirurgicaux, obstétricaux) chez l'enfant, l'adulte ou le vieillard.

Le syndrome hémorragique est parfois révélateur d'une pathologie sous-jacente ou peut être expliqué par un désordre spécifiquement hématologique et affectant le plus souvent l'hémostase.

Quel que soit le contexte, l'interrogatoire et l'examen clinique orientent la prescription des examens biologiques nécessaires au diagnostic biologique et, dans la plupart des cas, au traitement.

I. Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique en présence d'un syndrome hémorragique

A. Interrogatoire

Essentiel, l'interrogatoire doit préciser :

- les antécédents hémorragiques personnels ;
- la date de début (en postnatal, dans l'enfance, à l'âge adulte) ;
- le type de saignement (cutané, muqueux, viscéral, articulaire) ;
- le caractère spontané ou provoqué : saignements après des gestes invasifs ou une chirurgie (extraction dentaire, intervention ORL ou tout autre acte vulnérant) ayant nécessité une reprise chirurgicale, et/ou une transfusion, etc. ;
- chez la femme, des ménorragies en déterminant leur abondance ;
- des antécédents d'anémie et/ou de traitement par le fer ;

- des antécédents hémorragiques familiaux en établissant un arbre généalogique si plusieurs sujets sont atteints ;
- les traitements médicamenteux récents, tout particulièrement ceux interférant avec l'hémostase (antiplaquettaires et antithrombotiques).

B. Examen clinique

Il doit rechercher :

- un saignement cutané (purpura pétéchial, ecchymoses), muqueux (bouche, pharynx), profond (hématome musculaire) ou articulaire (hémarthrose) ;
- des signes évoquant une anémie, une carence martiale ;
- des signes en faveur d'une pathologie sous-jacente : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, infection, maladie dite « de système » ou auto-immune (lupus, notamment), hémopathie maligne, cancer.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent parfois de distinguer une pathologie de l'hémostase primaire d'une maladie de la coagulation ([tableau 20.1](#)) et d'orienter vers une étiologie constitutionnelle ou acquise.

L'association d'un purpura pétéchial à des d'ecchymoses est très évocatrice d'une thrombopénie sévère (cf. [Items 210 et 211](#), aux [chapitres 16 et 17](#)).

II. Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?

En dehors de la numération plaquettaire (cf. [Item 210](#)), le temps de céphaline + activateur ou TCA (appelé aussi TCK si l'activateur du contact utilisé est le kaolin) et le temps de Quick (ou TQ, improprement dénommé TP ou taux de prothrombine), sont les deux examens biologiques le plus fréquemment prescrits pour le dépistage d'une maladie hémorragique, qu'elle soit acquise ou constitutionnelle.

Fréquemment, un allongement du TCA et/ou du TQ implique la prescription d'autres analyses biologiques afin de préciser le trouble de l'hémostase.

A. Temps de céphaline + activateur (TCA)

Le TCA mesure le temps de coagulation après recalcification d'un plasma citraté appauvri en plaquettes et activation de la phase contact de la coagulation. La céphaline se substitue dans ce test aux phospholipides procoagulants plaquettaires. Les valeurs de référence chez l'adulte sont habituellement comprises entre 30 et 40 secondes (selon le réactif utilisé). Un allongement significatif du TCA est défini par un rapport temps malade/temps témoin supérieur à 1,2.

Tableau 20.1. Éléments d'orientation vers une pathologie de l'hémostase primaire ou de la coagulation

Atteinte de l'hémostase primaire	Atteinte de la coagulation
Hémorragies cutanéomuqueuses Purpura pétéchial et/ou ecchymotique Saignements spontanés et/ou provoqués Saignement précoce	Hémorragies touchant les tissus profonds (articulation, muscle, etc.) Saignement provoqué par un traumatisme minime Saignement retardé

Le TCA allongé permet de dépister :

- lorsqu'il est isolé :
 - un déficit en facteur antihémophilique : FVIII (facteur antihémophilique A), FIX (facteur antihémophilique B);
 - ou un déficit en facteur XI;
- un déficit en facteur XII, non hémorragique;
- lorsqu'il est associé à un allongement du TQ, un déficit en facteur FX, FV, FII et/ou fibrinogène.

Le TCA détecte également les anticoagulants circulants qu'ils soient dits « lupiques » ou spécifiques d'un facteur de la coagulation (autoanticorps).

L'allongement du TCA peut être d'origine médicamenteuse et dû à la présence non signalée ou accidentelle dans le prélèvement d'héparine non fractionnée, à rechercher systématiquement.

L'allongement d'un TCA peut révéler :

- une anomalie à risque hémorragique (déficit en FVIII, IX ou XI);
- une anomalie à risque thrombotique (du type anticoagulant circulant lupique);
- un déficit asymptomatique, ne prédisposant pas à l'hémorragie (déficit en facteur XII).

B. Temps de Quick (TQ)

Le temps de Quick explore la voie directe (dite « extrinsèque ») de la coagulation. Il mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, après recalcification et activation par une thromboplastine (source de facteur tissulaire et de phospholipides pro-coagulants). Le temps de Quick est rendu insensible à la présence d'héparine par ajout d'un inhibiteur de celle-ci. Très court par rapport au TCA (12 à 13 secondes chez le sujet normal), le résultat du temps de Quick doit être comparé au temps du témoin normal, mais il est souvent exprimé en pourcentage de la normale (« taux de prothrombine »). L'expression en INR est à réserver aux surveillances des traitements par AVK.

Un allongement du TQ permet de dépister :

- s'il est isolé, un déficit en facteur VII, très exceptionnellement constitutionnel ou correspondant à un début d'hypovitaminose K; le facteur VII ayant la demi-vie la plus courte (six à huit heures) est le premier abaissé dans ce cas;
- s'il est associé à un allongement du TCA : un déficit isolé en facteur II, V, X ou un déficit combiné affectant ces facteurs mais aussi le facteur VII, et parfois le fibrinogène.

C. Temps de saignement (TS)

Le TS est un examen vulnérant et d'un intérêt pratique aujourd'hui très discuté bien qu'il explore l'hémostase primaire dans sa globalité. Le TS est opérateur-dépendant avec une reproductibilité et une sensibilité médiocres. De plus, le résultat obtenu n'est pas prédictif du risque hémorragique. Le TS est allongé (supérieur chez l'adulte à 10 minutes selon la méthode d'Ivy) en cas de thrombopénie franche (en règle < 70 giga/l), de déficit en facteur Willebrand ou de thrombopathie constitutionnelle ou acquise, notamment induite par des médicaments. Mais le TS est allongé aussi en cas d'anémie franche (hématocrite < 30 %) ou de déficit profond en fibrinogène (< 0,5 g/l).

Il a été proposé de remplacer le TS par la mesure d'un temps d'occlusion *in vitro* à l'aide d'un appareil (PFA-100® ou PFA-200®). Cette méthode d'analyse effectuée avec du sang total citraté est toutefois, comme le TS, inefficace pour prédire un risque de saignement mais semble assez sensible pour le dépistage d'un déficit en facteur Willebrand. Néanmoins, l'intérêt clinique de cette méthode reste limité et s'avère assez coûteux.

III. Diagnostic d'un syndrome hémorragique acquis ou constitutionnel dû à une pathologie de l'hémostase primaire

Les maladies de l'hémostase primaire incluent les thrombopénies qui sont fréquentes (cf. [Item 210, au chapitre 16](#)), les thrombopathies, le plus souvent acquises, et la maladie de Willebrand, la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase. Elles entraînent des syndromes hémorragiques parfois sévères et essentiellement cutanéomuqueux.

A. Thrombopathies

Une thrombopathie est évoquée devant des saignements cutanéomuqueux inexpliqués, associés à une numération plaquettaire normale, un TCA et un TQ normaux.

236

1. Thrombopathies acquises

- Thrombopathies médicamenteuses, très fréquentes :
 - médicaments inhibant les fonctions plaquettaires : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, thiénoopyridines (clopidogrel, prasugrel) et apparentés (ticagrelor);
 - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine;
 - pénicillines à doses élevées.
- Certaines hémopathies : gammopathies monoclonales, syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasies.

2. Thrombopathies constitutionnelles

Beaucoup plus rares, elles sont plus facilement évoquées chez l'enfant et s'il existe des antécédents familiaux de saignement.

Leur diagnostic porté grâce à l'étude fonctionnelle des plaquettes relève de centres spécialisés : thrombopathies affectant l'adhérence (syndrome de Bernard-Soulier), la sécrétion (déficit enzymatique ou en granules plaquettaires) ou l'agrégation plaquettaire (thrombasthénie de Glanzmann).

B. Maladie de Willebrand

Elle est habituellement recherchée devant des saignements cutanéomuqueux inexpliqués ou dans le cadre d'une enquête familiale.

1. Maladie de Willebrand constitutionnelle

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase.

Elle est due à un déficit quantitatif ou qualitatif du facteur Willebrand, protéine qui permet l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium ; un déficit en FVIII est en général associé car le facteur Willebrand a pour autre fonction de stabiliser le facteur VIII dans le plasma. La maladie de Willebrand est transmise dans la majorité des cas selon un mode autosomal dominant (déficit quantitatif ou qualitatif) et très rarement autosomal récessif (déficit profond) et affecte les deux sexes.

Le taux plasmatique du vWF est compris chez le sujet normal entre 50 et 150 %. Il est plus bas chez les sujets de groupe O pour lesquels il peut être voisin de 50 %, voire inférieur.

Diagnostic

L'expression clinique de la maladie de Willebrand est très hétérogène :

- cliniquement, en cas de déficit en vWF 50 %, les saignements rencontrés sont :
 - cutanés : ecchymoses ;
 - muqueux : épistaxis, gingivorragies, méno-métrorragies ;
- ils peuvent être spontanés ou provoqués lors d'extraction dentaire ou après amygdalectomie et sont de gravité variable selon le déficit : ils sont très sévères dans le type 3 (déficit sévère, voire complet en vWF), exceptionnel.

Dans les formes les plus fréquentes (type 1), les signes biologiques typiques sont les suivants :

- diagnostic d'orientation :
 - syndrome hémorragique cutanéomuqueux avec :
 - nombre de plaquettes normal ;
 - allongement du TCA, variable selon le taux de FVIII plus ou moins abaissé ;
 - le temps de saignement et le temps d'occlusion plaquettaire, s'ils sont pratiqués, sont allongés mais peuvent aussi être normaux ;
- confirmation du diagnostic :
 - dosage de l'activité cofacteur du vWF (vWF:RCo) ;
 - taux antigénique (vWF:Ag) ;
 - dosage du FVIII (VIII:C).

Ces analyses permettent de caractériser le type de déficit présenté par le malade :

- le déficit quantitatif, ou type 1, le plus fréquent, caractérisé par un taux de vWF:RCo abaissé (50 %) dans les mêmes proportions que le vWF:Ag et le VIII:C ;
- le déficit qualitatif, de type 2, est caractérisé par un taux de vWF : RCo plus bas que le vWF:Ag et le VIII:C ;
- le type 3 est très rare, homozygote, avec des taux de vWF 1 %.

La caractérisation phénotypique permet dans une étape ultime d'identifier les sous-types rares mais repose sur des tests très spécialisés.

Enfin, dans certains cas, le déficit en facteur Willebrand est acquis et non constitutionnel.

Traitement

Les modalités de traitement de la maladie de Willebrand constitutionnelle sont les suivantes :

- contre-indication de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants, sauf avis spécialisé ;
- pas d'injection intramusculaire ;
- pas de chirurgie ni de geste invasif sans traitement approprié ;
- administration de desmopressine (DDAVP) en première intention dans le déficit de type 1 par voie intraveineuse ou intranasale après un test thérapeutique évaluant l'efficacité de ce médicament — chez les « bons répondeurs » au DDAVP : augmentation très rapide (30 minutes) des taux du vWF (3 à 6). La réponse de chaque malade à ce médicament doit être systématiquement évaluée (épreuve thérapeutique). L'administration de desmopressine peut être répétée douze ou vingt-quatre heures après une première injection,

mais avec une efficacité moindre. L'effet s'épuise au bout de trois injections en général (tachyphylaxie). Une restriction hydrique est essentielle pour prévenir la survenue d'une hyponatrémie;

- administration de concentrés de facteur Willebrand purifié, par voie intraveineuse, indiquée dans tous les cas où la desmopressine n'est pas efficace ou insuffisante.

2. Maladie de Willebrand acquise

Elle peut être évoquée chez le sujet âgé et en l'absence d'antécédents familiaux. Il convient de rechercher systématiquement :

- une hypothyroïdie;
- une cardiopathie valvulaire (par exemple, un rétrécissement aortique);
- une dysprotéïnémie monoclonale, plus souvent de type IgM;
- une thrombocythémie essentielle;
- une angiodysplasie digestive;
- un autoanticorps, souvent difficile à mettre en évidence.

C. Saignements secondaires à une anomalie vasculaire

Ils doivent être distingués de ceux dus à une maladie de l'hémostase primaire.

Cliniquement, les hémorragies cutanéomuqueuses d'origine vasculaire sont associées à une numération des plaquettes et des tests fonctionnels plaquettaires normaux. Le TS, s'il est pratiqué, est classiquement non allongé.

Les anomalies vasculaires peuvent être :

- secondaires, avec un purpura souvent infiltré contrairement au purpura thrombopénique (cf. [Item 211, au chapitre 17](#)) :
 - chez l'enfant : purpura rhumatoïde;
 - chez l'adulte : purpura vasculaire d'origine immunologique (dysprotéïnémie monoclonale), infectieuse ou métabolique (diabète);
- primitives, dues à :
 - une maladie de Rendu-Osler, ou télangiectasie hémorragique héréditaire, de transmission autosomale dominante : épistaxis, hémorragies digestives et télangiectasies au niveau des doigts, du nez, des lèvres et de la bouche;
 - un syndrome d'Ehler-Danlos, affection génétique rarissime du tissu élastique.

IV. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une anomalie acquise de la coagulation

Les pathologies hémorragiques acquises de la coagulation surviennent dans des circonstances très variées et sont en règle facilement évoquées. Elles regroupent l'insuffisance hépatocellulaire, les coagulopathies de consommation avec les CIVD (coagulations intravasculaires disséminées), à distinguer des exceptionnelles fibrinolyse aiguës primitives, l'hypovitaminose K et les plus rares inhibiteurs acquis de la coagulation, dominés par l'hémophilie acquise.

Dans tous les cas, il est essentiel d'éliminer une prise d'anticoagulant (et notamment d'anticoagulant oral direct comme le dabigatran ou le rivaroxaban), qui peut entraîner des modifications majeures de la coagulation avec un syndrome hémorragique (cf. [Item 326, au chapitre 22](#)).

A. Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire entraîne :

- une *coagulopathie*, dont les signes dépendent de la gravité de l'atteinte hépatique quelle qu'en soit l'origine (hépatite, cirrhose éthylique, etc.), qui résulte d'un déficit de synthèse des protéines de la coagulation (activateurs et inhibiteurs) et d'une clairance diminuée pour certains d'entre eux;
- des *anomalies variables* avec, selon les cas :
 - un allongement du TQ :
 - par diminution précoce du taux de FVII;
 - diminution plus tardive du FII et FX;
 - diminution du FV, signe de gravité témoignant d'une hépatopathie sévère;
 - diminution du fibrinogène dans les insuffisances hépatiques sévères par baisse de la synthèse et hyperfibrinolyse;
 - un allongement du TCA, avec un taux de FVIII normal, voire élevé dans les cas sévères;
 - un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (ou test de von Kaulla) traduisant une hyperfibrinolyse;
 - une thrombopénie le plus souvent modérée, majorée par un hypersplénisme en cas d'hypertension portale.

B. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Mécanisme, étiologie

Une CIVD est la conséquence d'une activation diffuse de la coagulation.

Elle est le plus souvent liée à une expression en excès de facteur tissulaire (FT) ([tableau 20.2](#)) :

- par les monocytes (infection);
- par les cellules endothéliales lésées (choc, polytraumatisme, infection, accidents transfusionnels *via* les complexes antigènes-anticorps);
- par les lésions d'organes riches en FT (placenta, prostate, poumon);
- par les cellules tumorales (poumon, pancréas, prostate, cellules leucémiques).

Cette surexpression de FT se traduit par une génération incontrôlée de thrombine qui entraîne une consommation des facteurs de coagulation, avec une réaction fibrinolytique variable (génération de plasmine).

Tableau 20.2. Principales étiologies des CIVD

Pathologies médicales	Infections sévères, virales, bactériennes (à bacilles gram-négatifs), parasitaires (paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i>) Cancers (poumon, pancréas, prostate), leucémies (LAM3) Accidents transfusionnels et hémolyses sévères intravasculaires
Pathologies obstétricales	Hématome rétroplacentaire Embolie amniotique Toxémie gravidique, éclampsie Mort fœtale <i>in utero</i> Môle hydatiforme Placenta prævia
Chirurgies et traumatismes	Chirurgies lourdes (pulmonaire, cardiaque avec circulation extracorporelle, prostatique, etc.) Polytraumatismes et brûlures étendues
Autres causes	Morsures de serpents Embolies graisseuses Malformations vasculaires (hémangiomes, anévrismes, vascularites)

D'autres causes sont exceptionnelles : embolie graisseuse, morsure de serpent venimeux, déficit homozygote en PC ou PS.

Aspects cliniques

Une CIVD aiguë peut entraîner des manifestations hémorragiques et/ou thrombotiques :

- des saignements cutanéomuqueux spontanés (purpura, ecchymoses), plus rarement viscéraux, souvent provoqués par un geste vulnérant (chirurgie, ponction), un accouchement ou un traumatisme;
- des microthromboses touchant de gros organes (rein, foie, poumon) avec des conséquences fonctionnelles parfois sévères (défaillance multiviscérale);
- une atteinte cutanée extensive et nécrotique (purpura fulminans), qui peut se voir dans certaines infections bactériennes (bacilles à Gram négatif, méningocoque) ou chez le nouveau-né lors de rares déficits homozygotes en protéine C ou S.

Aspects biologiques

- Il n'existe aucun signe biologique pathognomonique de CIVD et aucune anomalie n'est retrouvée de façon constante. Les résultats sont variables selon la sévérité de la CIVD.
- Les anomalies les plus caractéristiques sont :
 - la thrombopénie;
 - l'hypofibrinogénémie.
- Ces anomalies peuvent être absentes dans une CIVD compensée, mais la diminution relative du taux de fibrinogène et du nombre des plaquettes entre deux prélèvements a alors la même valeur diagnostique.
- L'allongement du TCA et du TQ est variable, souvent modéré, voire absent au début.
- La diminution variable des facteurs affecte plus sévèrement le FV (substrat de la thrombine) que les FII, VII et X.
- L'hyperfibrinolyse secondaire est variable et se traduit par :
 - une augmentation des PDF (et des D-dimères) qui sont souvent, en pratique, les seuls marqueurs d'hyperfibrinolyse mesurés chez les patients pour lesquels une CIVD est suspectée;
 - un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (test de von Kaulla), sous trois heures, variable; mais ce test est réalisé de façon inconstante en pratique.
- L'utilisation d'un score établi à partir de tests simples (plaquettes, fibrinogène, TQ en secondes et taux de D-dimères ou de PDF) éventuellement répétés peut être utile pour le diagnostic de CIVD (figure 20.1).

Diagnostic différentiel : la fibrinolyse aiguë primitive

La fibrinolyse aiguë primitive est facilement éliminée dans la plupart des cas.

Exceptionnelle, elle est due à la libération massive d'activateurs du plasminogène lors de certaines chirurgies (hépatique ou pulmonaire notamment) ou de cancers. Elle peut être associée à une hémorragie grave avec un saignement en nappe.

Les signes cliniques sont essentiellement hémorragiques et le tableau biologique typique associe :

- une hypofibrinogénémie sévère ($< 1 \text{ g/l}$);
- un allongement du temps de Quick avec un taux de facteur V bas puis effondré;
- une numération plaquettaire normale;
- le taux de D-dimères de peu d'appoint car ils sont élevés dans les pathologies où se rencontrent les hyperfibrinolyse;
- un temps de lyse des euglobulines très court ($< 30 \text{ minutes}$).

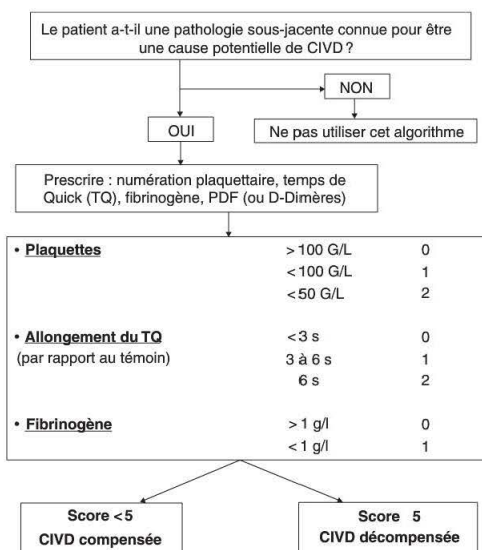


Fig. 20.1. Algorithme pour le diagnostic d'une CVD.

(Comité de standardisation sur les CVD de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost, 2007 ; 5 : 604–6.)

Traitement

Le traitement d'une CVD est avant tout celui de l'étiologie sous-jacente.

En cas d'hémorragie grave, le traitement symptomatique peut nécessiter :

- l'apport de concentrés plaquettaires ;
- l'injection de concentrés de fibrinogène ou de plasma frais congelé.

C. Hypovitaminose K

Une carence en vitamine K entraîne une synthèse de protéines vitamine K-dépendantes (FII, VII, IX, X, PC, PS) non fonctionnelles. Bien qu'elle affecte à la fois des activateurs procoagulants et des inhibiteurs de la coagulation, elle se traduit essentiellement par des saignements.

Étiologie

Les causes diffèrent selon l'âge :

- *chez le nouveau né*, l'hypovitaminose K est secondaire à l'immaturité hépatique éventuellement associée à une carence d'apport maternelle. Elle se manifeste dès quelques jours de vie par des saignements digestifs, du cordon, et parfois intracrâniens. Elle est aujourd'hui rare grâce à l'apport systématique de vitamine K1 *per os* à la naissance ;
- *chez l'adulte*, elle peut être due à :
 - l'absorption thérapeutique (antivitamine K) ou accidentelle (empoisonnement) de produits bloquant le métabolisme de la vitamine K ;

- rarement à une carence d'apport, pouvant survenir lors de dénutritions sévères (anorexie) ou d'alimentation parentérale exclusive sans compensation;
- un déficit d'absorption, secondaire à une obstruction des voies biliaires (cholestase) ou à une malabsorption (résection intestinale étendue, maladie cœliaque);
- une destruction de la flore intestinale par une antibiothérapie qui peut aussi entraîner une hypovitaminose K.

Diagnostic biologique

- TQ et TCA sont allongés avec une diminution du taux des facteurs II, VII et X mais avec un facteur V et un fibrinogène normaux. Le facteur IX est, lui aussi, abaissé mais cette donnée est inutile au diagnostic.
- La numération plaquettaire est normale.

Traitement

- L'administration de vitamine K par voie orale ou IV lente corrige les anomalies de la coagulation en six à douze heures.
- En cas de saignements graves (cf. [Item 326, au chapitre 23](#)), en plus de l'apport de la vitamine K en IV lente, une perfusion de complexe prothrombinique (ou PPSB) est nécessaire pour corriger rapidement le déficit.

D. Inhibiteurs anti-VIII acquis

Les anticorps interférant avec la coagulation s'accompagnent soit d'un risque thrombotique (cf. *infra*, Anticorps antiphospholipides) soit d'un risque hémorragique. Dans ce dernier cas, ils sont dirigés spécifiquement contre un facteur de la coagulation. Le facteur VIII est la protéine de coagulation la plus fréquemment inhibée par un autoanticorps et le malade présente alors une hémophilie acquise.

242

1. Hémophilie acquise

Étiologie

Les hémophilies acquises affectent majoritairement les sujets très âgés ou, plus rarement, les femmes jeunes dans le *post-partum* ou à distance d'un accouchement. Dans 30 % des cas, il n'y a pas d'étiologie retrouvée. Un anticorps anti-VIII peut être associé à une pathologie auto-immune, un cancer ou une hémopathie maligne.

Pour les patients âgés, aucune cause sous-jacente n'est identifiée dans la moitié des cas.

Diagnostic

- Le diagnostic d'une hémophilie acquise est évoqué devant des saignements inexpliqués : hématomes, ecchymoses, plus rarement hémorragie digestive ou rétroperitonéale, hématurie chez un patient n'ayant pas d'antécédent hémorragique significatif.
- Le TCA est constamment allongé et non corrigé par l'apport de plasma témoin normal.
- Le taux de FVIII est diminué (souvent 5 %), parfois effondré (< 1 %).
- Les autres paramètres de l'hémostase sont classiquement normaux.
- Dans le plasma du malade, il existe un anticorps anti-facteur VIII : sa recherche doit être demandée au laboratoire devant toute découverte d'un déficit en facteur VIII particulièrement chez l'adulte.

Traitement

Le traitement d'une hémophilie acquise a deux objectifs :

- contrôler les saignements par l'apport de complexes prothrombiniques activés ou de facteur VII activé recombinant;
 - inhiber la synthèse de l'anticorps par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs.
- En dépit de ce traitement, la mortalité est élevée, voisine de 30 %.

2. Autres inhibiteurs de la coagulation

Anti-FIX, anti-FV, anti-FII sont très rares voire anecdotiques.

V. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une pathologie constitutionnelle de la coagulation

Les pathologies hémorragiques constitutionnelles de la coagulation sont dominées par l'hémophilie due à un déficit en FVIII ou en FIX. Plus rarement, elles concernent une autre protéine de la coagulation et sont diagnostiquées à un âge variable, parfois chez l'adulte.

A. Hémophilie

L'hémophilie est due à un déficit en FVIII (hémophilie A), touchant un garçon pour 5 000 naissances, ou à un déficit en FIX (hémophilie B), cinq fois moins fréquent.

L'hémophilie est transmise selon un mode récessif lié au sexe, les gènes des FVIII et IX étant localisés sur le chromosome X.

Seuls les garçons sont donc atteints (sauf cas exceptionnel) et les femmes sont conductrices. Environ 30 % des cas sont dus à une mutation *de novo*, sans antécédent familial.

La gravité du syndrome hémorragique dépend de la sévérité du déficit en FVIII ou FIX : le déficit peut être sévère (taux < 1 %), modéré (taux entre 1 et 5 %) ou mineur (taux entre 5 et 30 %). Si le taux de FVIII ou de FIX est compris entre 30 et 50 %, l'hémophilie est dite fruste, car le plus souvent de découverte fortuite et asymptomatique. En règle, la sévérité de l'hémophilie et le taux de facteur VIII ou IX sont similaires chez les sujets atteints d'une même famille.

1. Manifestations cliniques

Elles sont dominées par les saignements provoqués par un choc parfois minime. Le diagnostic d'hémophilie sévère se fait habituellement à l'âge de la marche :

- les hémarthroses sont les manifestations les plus typiques : elles touchent surtout les genoux, les coudes et les chevilles ; récidivantes, elles peuvent entraîner une arthropathie évolutive dont la forme la plus évoluée est la destruction articulaire avec malformations et rétractions tendineuses conduisant à une invalidité sévère ;
- les hématomes des tissus sous-cutanés ou affectant les muscles :
 - ils peuvent être graves de par leur volume ou leur localisation, avec un risque fonctionnel ou vital : hématome du plancher de la bouche (risque d'asphyxie), de la loge antérieure de l'avant-bras (risque de syndrome de Volkmann), du creux axillaire ou du creux poplité (risque de compression vasculaire), rétro-orbitaire (risque de cécité) ;
 - un hématome du psoas est parfois difficile à évoquer lorsqu'il est révélateur d'une hémophilie, pouvant simuler une appendicite aiguë ; le plus souvent il faut avoir recours à une échographie pour confirmer le diagnostic ;
- les hématomes intracrâniens sont très rares, mais parfois révélateurs chez le nouveau-né.

2. Diagnostic d'une hémophilie

Il est en règle assez aisé ; associé à la symptomatologie clinique, il repose sur la mise en évidence :

- d'un allongement isolé du TCA, sans anticoagulant circulant (allongement corrigé après addition de plasma témoin normal), avec un temps de Quick et un temps de saignement normaux ;
- d'un déficit isolé en FVIII ou FIX (le taux de FXI est normal).

En cas de déficit en FVIII, il convient aussi de vérifier que le taux plasmatique de facteur Willebrand est normal (vWF : Ag et vWF:Co 50 %).

3. Principes du traitement d'un hémophile et surveillance

Tous les hémophiles doivent être suivis par un centre spécialisé et posséder une carte précisant notamment le type et la sévérité de la maladie, ainsi que le(s) médicament(s) habituellement utilisé(s) pour traiter et prévenir les saignements.

Les gestes vulnérants (injections intramusculaires), les situations à risque (sports violents), les médicaments modifiant l'hémostase (aspirine et autres médicaments antiplaquettaires) sont à proscrire. Toute ponction veineuse ou injection sous-cutanée (pour une vaccination, par exemple) nécessite une compression prolongée et un pansement compressif.

Le patient et sa famille doivent bénéficier d'une éducation précise et encadrée afin de connaître la maladie et les modalités de traitement. De même, un conseil génétique et une démarche visant à permettre un diagnostic anténatal sont à proposer chez les conductrices d'hémophilie sévère.

Le traitement substitutif repose sur l'injection de concentrés de FVIII ou de FIX d'origine plasmatique ou recombinante. Le rythme des injections et la posologie dépendent de l'indication (saignement, chirurgie ou prophylaxie), du poids corporel et de la demi-vie du facteur injecté (proche de huit heures pour le FVIII et douze heures pour le FIX).

Deux risques principaux sont associés à ces traitements substitutifs :

- le risque majeur actuellement est celui d'un inhibiteur anti-FVIII ou anti-FIX, particulièrement élevé chez l'hémophile A sévère, au décours des premières injections ; l'inhibiteur est suspecté en cas d'inefficacité du traitement et systématiquement recherché lors du suivi du patient ;
- le risque infectieux est devenu aujourd'hui exceptionnel, même avec les facteurs d'origine plasmatique, mais nécessite cependant la surveillance des sérologies virales (hépatite B, C, et VIH) ; il est considéré comme nul avec les FVIII et IX recombinants.

Chez l'hémophile A, dans les formes mineures, l'utilisation de la desmopressine (DDAVP) permet souvent de corriger de façon transitoire le déficit en FVIII. Tout comme pour la maladie de Willebrand, il convient de vérifier que le patient est bon-répondeur à ce médicament qui n'est utilisable que pour des saignements mineurs ou des interventions chirurgicales associées à un risque de saignement relativement faible.

B. Autres déficits constitutionnels de la coagulation, en dehors de l'hémophilie

Ils sont exceptionnels (prévalence des homozygotes $1/10^6$, sauf pour le déficit en FVII un peu plus fréquent) et caractérisés par une expression clinique et biologique variables. En règle, seuls les homozygotes sont symptomatiques.

Points
clés

- L'interrogatoire est fondamental pour distinguer : les syndromes hémorragiques secondaires à un trouble acquis d'un déficit constitutionnel ; une maladie de l'hémostase primaire d'une coagulopathie.
- Une maladie de Willebrand est suspectée sur : un allongement du temps de céphaline activée, un temps de Quick normal, éventuellement un allongement du TS et du temps d'occlusion plaquettaire.
- Une maladie de Willebrand est confirmée par la diminution de l'activité du facteur Willebrand (cofacteur de la ristocétine) associée à un déficit en facteur Willebrand antigène et en FVIII:C.
- Une maladie de Willebrand est le plus souvent révélée par des saignements cutanés ou muqueux (ménorragies chez la femme jeune).
- Les thrombopathies sont le plus souvent acquises et d'origine médicamenteuse. Les thrombopathies constitutionnelles sont rares mais peuvent être graves.
- Le taux de facteur V est discriminant pour distinguer une hypovitaminose K (où il est normal) d'une insuffisance hépatocellulaire (où il est abaissé).
- Une CIVD survient dans un contexte clinique évocateur et entraîne des anomalies de l'hémostase qui sont évolutives, associant lorsqu'elle est décompensée une diminution des plaquettes et du taux de fibrinogène et une augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF).
- Une hémophilie constitutionnelle sévère affecte le garçon à l'âge de la marche. Le temps de céphaline + activateur est le meilleur examen de dépistage en objectivant un allongement.
- Une hémophilie acquise peut affecter le sujet âgé ou une femme jeune dans le *post-partum*. Le diagnostic est évoqué par un allongement du TCA, non corrigé par l'addition de plasma normal, et il est confirmé par la mise en évidence d'un taux de FVIII diminué et par la mise en évidence d'un anticorps dirigé contre le facteur VIII.

Item 224 – Place du laboratoire dans le diagnostic et la prise en charge de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

- I. Apport du dosage des D-dimères pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire
- II. Indications et limites du bilan de « thrombophilie »

Objectifs pédagogiques

Parmi les objectifs pédagogiques de l'item 224 relatifs à la thrombose veineuse profonde (TVP) et à l'embolie pulmonaire (EP), les trois suivants impliquent un rôle spécifique du laboratoire d'hématologie :

- Diagnostiquer une TVP et/ou une EP — le dosage des D-dimères présente un intérêt réel dans certains cas.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du malade — ce qui implique de connaître les analyses biologiques devant être prescrites, dans quelle situation et comment les interpréter.
- Connaître les indications et les limites d'un bilan de « thrombophilie ».

Dans ce chapitre, ne sont abordés que le premier et le dernier de ces objectifs ; les points relatifs aux traitements sont traités en détail dans le [chapitre 22](#) relatif aux antithrombotiques (Item 326).

I. Apport du dosage des D-dimères pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire

- Les D-dimères, produits de la dégradation de la fibrine, sont aussi des marqueurs indirects de la coagulation, présents chez le sujet sain à une concentration plasmatique inférieure à 500 ng/ml. Des valeurs plus élevées témoignent toujours d'une activation de la coagulation et de la fibrinolyse, présente en cas de thrombose, mais aussi lors de très nombreuses situations médicales, chirurgicales, lors de la grossesse et en *post-partum*, sans valeur diagnostique dans ces cas ([tableau 21.1](#)).

Tableau 21.1. Circonstances fréquemment associées à un taux de D-dimères élevé en dehors de la maladie thromboembolique veineuse

- Sujets âgés > 80 ans
- Grossesse
- Cancer
- Syndrome et pathologie inflammatoire
- Chirurgie récente
- Infections sévères
- Artériopathies
- Insuffisance coronaire
- CIVD*

* Dans ce cas, le dosage des PDF est plus utile au diagnostic de CIVD avec la numération des plaquettes et le dosage du fibrinogène (cf. Item 212, au chapitre 20).

- Le dosage des D-dimères a une excellente valeur prédictive négative chez les patients ambulatoires pour lesquels la probabilité clinique de diagnostic de TVP/EP n'est pas forte. Dans ces cas, un taux plasmatique inférieur au seuil (habituellement 500 ng/ml) permet d'exclure le diagnostic de TVP/EP et dispense de réaliser des examens d'imagerie.
- Si la probabilité clinique de TVP/EP est haute ou si la situation médicale du patient est fréquemment associée à des taux de D-dimères élevés (tableau 21.1), les examens d'imagerie doivent être prescrits d'emblée.
- Enfin, la mesure du taux de D-dimères après arrêt de l'anticoagulation a été proposée afin d'évaluer le risque de récidence. Toutefois, l'intérêt pratique de cette approche n'a pas été formellement démontré.

II. Indications et limites du bilan de « thrombophilie »

Une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est favorisée par des facteurs de risque acquis ou, plus rarement, constitutionnels.

Une « thrombophilie » est considérée comme un état prothrombotique associé à au moins un facteur biologique de risque acquis ou constitutionnel affectant le plus souvent l'équilibre de la coagulation et favorisant la MTEV.

A. Facteurs biologiques de risque acquis

Ils sont dominés par les anticorps dits « antiphospholipides » spécifiques de complexes associant des phospholipides anioniques (retrouvés *in vivo* sur la cellule endothéliale et la plaquette activées) et des protéines qui peuvent être la β_2 -glycoprotéine I (β_2 GPI) mais aussi la prothrombine, l'annexine V ou la protéine C.

Les événements cliniques évocateurs surviennent le plus souvent chez l'adulte avec :

- des thromboses artérielles ou veineuses, ces dernières affectant les membres inférieurs mais aussi d'autres vaisseaux (veines splanchniques, cérébrales, rénales, etc.);
- des accidents obstétricaux, fausses couches précoces (≥ 3), mort fœtale tardive inexpliquée.

D'autres manifestations sont possibles : thrombopénie, livedo réticulaire, valvulopathie cardiaque inexpliquée, etc.

Le diagnostic est affirmé par :

- la mise en évidence d'un allongement isolé du TCA non corrigé par l'addition d'un plasma normal et sans autre anomalie de la coagulation associée (sauf parfois un allongement

Tableau 21.2. Circonstances et pathologies pour lesquelles la recherche d'anticorps antiphospholipides est indiquée

- Thrombose artérielle inexpliquée
- TVP ou EP récidivantes
- Thrombose veineuse de siège atypique : splanchnique, cérébrale, cave supérieure ou inférieure, rénale, etc.
- Lupus systématique
- Fausse couches précoces ≤ 12 semaines d'aménorrhée (au moins 3 pertes fœtales)
- Mort fœtale *in utero* tardive inexpliquée (2^e et 3^e trimestre de grossesse)
- Éclampsie ou pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin inexpliqué
- Thrombopénie persistante inexpliquée
- Sérologie syphilitique dissociée
- Livedo réticulaire ou racemosa
- Valvulopathie (végétation, épaississement) inexpliquée avant 45 ans
- Chorée non familiale, hémorragie surrénalienne bilatérale inexpliquée, microangiopathie thrombotique

du TQ), ces éléments évoquant un anticoagulant circulant de type lupique qui sera confirmé par des tests de laboratoire spécifiques, réalisables si le patient ne prend pas d'anticoagulant;

- la découverte d'IgG ou d'IgM anticardiolipide et/ou anti- β_2 GPI par méthode ELISA.

Les anticorps antiphospholipides peuvent être associés à de multiples circonstances ou pathologies (tableau 21.2) en dehors des thromboses; leur détection impose la recherche notamment d'un lupus systémique (Item 190).

B. Facteurs de risque constitutionnels de thrombose

Cinq facteurs héréditaires de risque (FHR) sont clairement associés avec la MTEV : les déficits en antithrombine, protéine C (PC) et protéine S (PS), ainsi que les polymorphismes du gène du facteur V (FV Leiden) et du gène de la prothrombine (FII20210A).

Ils entraînent une majoration du risque thrombotique veineux variable selon l'anomalie et le statut génétique. Le déficit en antithrombine est le plus thrombogène (même à l'état hétérozygote) mais le plus rare. Les polymorphismes du FV et du FII sont très fréquents mais peu thrombogènes à l'état hétérozygote. Le risque thrombotique augmentant lorsque plusieurs de ces FHR sont associés, lorsqu'un bilan de thrombose est indiqué, tous les FHR doivent être recherchés.

1. Dans quel cas les rechercher?

- Après un premier épisode de thrombose veineuse (TV) profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire (EP) idiopathique avant 60 ans, *a fortiori* s'il existe des antécédents familiaux, pour adapter la durée du traitement anticoagulant.
- Chez les femmes en âge de procréer que l'accident thromboembolique soit spontané ou provoqué, compte tenu de l'impact potentiel du résultat sur la prise en charge des grossesses ultérieures et le risque thrombotique associé à la prise d'œstroprogestatifs.
- Au décours d'une TV insolite inexpliquée (cérébrale, splanchnique, du membre supérieur).
- Devant toute récurrence de TV proximale ou d'EP, ou de TV distale idiopathique, sans insuffisance veineuse notamment.
- Les examens sont inutiles au décours d'une TV profonde après 60 ans, en cas de TV superficielle, de premier épisode de TV distale ou en cas de thromboses artérielles sauf cas particulier.

2. Quand prescrire les examens ?

- La PC et la PS peuvent être dosées sous héparine, à distance de tout traitement par AVK (après au moins trois semaines d'arrêt) ou d'une prise d'anticoagulant direct (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). La PS doit être dosée en dehors d'une grossesse et après au moins deux cycles suivant l'arrêt d'un traitement œstroprogestatif (déficit acquis).
- Les analyses de biologie moléculaire (FV Leiden et FII20210A) sont réalisables sans restriction. Elles nécessitent un consentement éclairé signé du patient.

Il importe de savoir aussi que :

- à la phase aiguë d'une TV, l'antithrombine peut diminuer sous héparine;
- un déficit en inhibiteur ne peut être affirmé qu'après avoir contrôlé sa persistance avec un autre dosage à distance du premier;
- en plus de la recherche de ces FHR, un hémogramme (à la recherche d'un syndrome myéloprolifératif) et une recherche d'anticorps antiphospholipides sont le plus souvent nécessaires.

Item 326 – UE 10 – Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique

- I. Héparines
- II. Antivitamine K
- III. Anticoagulants oraux directs

Objectifs pédagogiques

- Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (connaître les posologies).

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui pour prévenir ou traiter les thromboses repose sur deux classes d'anticoagulants : les héparines et molécules apparentées qui ont une action quasi immédiate, mais ne sont disponibles que sous forme injectable, et les antivitamine K qui ont une action retardée et sont administrables *per os*.

Ces deux classes thérapeutiques sont, encore aujourd'hui, les principales molécules utilisées dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques.

Les anticoagulants oraux directs (AOD), récemment disponibles, sont des inhibiteurs réversibles directs de la thrombine et du Xa, qui ont l'avantage d'être administrables *per os* et qui ne nécessitent aucune surveillance biologique mais aux indications encore restreintes.

I. Héparines

Les héparines sont des polysaccharides sulfatés de taille variable qui exercent leur activité anticoagulante de façon indirecte en se liant à l'antithrombine par l'intermédiaire d'une séquence spécifique pentasaccharidique. La liaison entre cette séquence pentasaccharidique et l'antithrombine induit un changement de conformation de l'antithrombine et accélère l'inactivation des enzymes de la coagulation. Si les chaînes d'héparine ont une longueur importante (au-delà de 18 monosaccharides), la thrombine et le FXa sont inactivés de façon équivalente, alors que lorsque la longueur des chaînes est plus courte, le FXa sera principalement inactivé.

Ainsi, les formes utilisables en thérapeutique sont les suivantes :

- les héparines non fractionnées (HNF), d'origine porcine, exerçant leur action anticoagulante par leur activité anti-Xa et anti-IIa ;
- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique des HNF, plus homogènes en masse moléculaire, constituées essentiellement de chaînes courtes, ce qui leur confère une activité anti-Xa prédominante ;
- le pentasaccharide (fondaparinux, Arixtra®), obtenu par synthèse, à activité exclusivement anti-Xa.

A. Pharmacocinétique et mode d'administration

La comparaison des propriétés pharmacocinétiques des différentes héparines est importante et permet de comprendre les limites d'utilisation et la surveillance biologique éventuellement nécessaire (tableau 22.1).

B. Surveillance biologique

1. Surveillance de l'efficacité biologique du traitement par HNF et HBPM

Compte tenu de la grande variabilité de réponse individuelle aux HNF, un traitement par HNF à doses curatives doit être surveillé quotidiennement par le TCA (cible habituellement entre 2 à 3 fois le temps du témoin, normes ajustées par chaque laboratoire) ou la mesure de l'héparinémie (activité anti-Xa, cible : 0,3 à 0,7 UI/ml). Cette mesure doit être effectuée au minimum quatre heures après l'instauration du traitement ou le changement de dose puis à n'importe quel moment en cas de perfusion IV continue, mais doit être effectuée à la moitié du temps qui sépare deux injections en cas de traitement par voie sous-cutanée.

Compte tenu de la faible variabilité interindividuelle (hors poids corporels extrêmes et sous réserve d'une fonction rénale normale), un traitement par HBPM ne nécessite aucune surveillance de son efficacité. Les cas particuliers nécessitant la surveillance biologique d'un traitement curatif par HBPM sont les suivants :

- poids extrême (obèse ou 50 kg);
- insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min); les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère;
- risque hémorragique ou survenue d'une manifestation hémorragique;
- un déficit en facteur XII ou la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprotrombinase peut justifier une mesure de l'héparinémie, le monitoring par le TCA n'étant pas possible en cardiologie, réanimation, chirurgie vasculaire.

Le prélèvement sanguin pour dosage de l'héparinémie doit être réalisé quatre heures après la troisième injection s'il s'agit d'un traitement curatif par HBPM administré deux fois par jour et au moins après la deuxième injection si l'HBPM est administrée une fois par jour. La valeur attendue dépend de l'HBPM injectée et des modalités d'administration.

2. Surveillance de la numération plaquettaire

Quel que soit le type d'héparine administrée (HNF ou HBPM), la surveillance du taux de plaquettes est indispensable (sauf en cas de traitement préventif par HBPM dans un contexte médical ou lors d'une grossesse) afin de dépister une thrombopénie induite par l'héparine, complication thromboembolique rare (0,5 à 1 % des cas) mais grave nécessitant l'arrêt immédiat.

Tableau 22.1. Mode d'administration et propriétés pharmacocinétiques des héparines

	HNF	M	Fondaparinux
Voie d'administration	Sous-cutanée ou IV	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Biodisponibilité	30 %	90 %	100 %
Élimination	Cellule endothéliale et rénale	Rénale	Rénale
Demi-vie (SC)	4 h	3–6 h	17–21 h
Demi-vie (IV)	1 h 30		

diat de l'héparine ou de l'HBPM et le relais par un autre anticoagulant à action rapide, tel que le danaparoiide de sodium (Orgaran®).

Il est donc indispensable de réaliser une numération plaquettaire :

- avant le traitement (afin de déterminer le taux de plaquettes de base);
- puis deux fois par semaine pendant les trois premières semaines et une fois par semaine si le traitement est prolongé.

3. Surveillance biologique du fondaparinux

Le fondaparinux ne nécessite aucune surveillance de son efficacité ni de la numération plaquettaire.

Contre-indications aux héparines

- Contre-indications pour HNF, HBPM et fondaparinux :
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients;
 - saignement évolutif cliniquement actif;
 - endocardite aiguë bactérienne.
- Contre-indications communes aux HBPM et HNF :
 - antécédent de thrombopénie induite par l'HNF ou les HBPM;
 - hémorragie intracérébrale;
 - anesthésie péridurale ou rachianesthésie lors d'un traitement curatif.
- Contre-indications spécifiques aux HBPM :
 - clairance de la créatinine 30 ml/min.
- Contre-indications spécifiques au fondaparinux :
 - insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine 30 ml/min;
 - très grande prudence si clairance de la créatinine 50 ml/min.

C. Prescrire et surveiller un traitement héparinique à visée prophylactique antithrombotique chez un sujet à risque

Il est recommandé de lire attentivement le dictionnaire *Vidal* : chaque héparine est un produit original et il existe aujourd'hui cinq HBPM disponibles dans cette indication ainsi que le fondaparinux. Il est conseillé de connaître les posologies et les modalités de traitement d'au moins un de ces médicaments ([tableau 22.2](#)).

1. Traitement préventif des TVP en milieu médical

En prévention de TVP en cas d'affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, etc.), on peut utiliser l'HNF, les HBPM ou le fondaparinux. Parmi les HBPM, l'énoxaparine (Lovenox®) et la dalteparine (Fragmine®) ont l'AMM dans cette indication. Le fondaparinux (2,5 mg) est également autorisé dans cette indication.

Les indications de l'AMM concernent les patients de plus de 40 ans, hospitalisés pour une durée de plus de trois jours en raison d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë, d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque thromboembolique veineux (par exemple, âge supérieur à 75 ans, cancer, antécédent thromboembolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif).

Tableau 22.2. Utilisation de l'énoxaparine (exemple d'HBPM) et du fondaparinux en traitement préventif en milieu médical et chirurgical

		Enoxaparine	Fondaparinux
		1 injection/j	1 injection/j
Médecine		4 000 UI/0,4 ml SC/j 7–14 jours	2,5 mg/0,5 ml SC/j 7–14 jours
Chirurgie	Risque thrombotique modéré	2 000 UI/0,2 ml SC/j	2,5 mg/0,5 ml SC/j
	Durée de traitement	Débuté 2 heures avant 10 jours	Débuté 6 heures après 10 jours
	Risque thrombotique élevé	4 000 UI/0,4 ml SC/j	2,5 mg/0,5 ml SC/j
	Durée de traitement	Débuté 12 heures avant l'intervention Prothèse totale de genou : 10 à 15 jours Prothèse totale de hanche, fracture de hanche : 4 à 6 semaines	Débuté 6 heures après l'intervention Prothèse totale de genou : 5 à 9 jours Prothèse totale de hanche, fracture de hanche : 35 jours
Surveillance biologique	De l'anticoagulation	Aucune	Aucune
	De la numération plaquettaire	Obligatoire en chirurgie	Aucune

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF en raison :

- d'une plus grande facilité d'emploi (une injection par jour);
- d'une réduction du risque hémorragique;
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

La durée de prescription recommandée est de sept à quatorze jours.

Une prophylaxie par compression veineuse élastique est également préconisée en association au traitement anticoagulant.

À titre d'exemple, l'énoxaparine est administré à la dose de 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml en une injection par voie sous-cutanée par jour, et le fondaparinux à la dose de 2,5 mg par jour en sous-cutanée.

Si un traitement par HNF est nécessaire en raison de contre-indications aux traitements par HBPM ou fondaparinux, l'héparine calcique (Calciparine®) est administrée par voie sous-cutanée à la dose de 5 000 UI toutes les douze heures.

La seule surveillance biologique indispensable est celle de la numération plaquettaire deux fois par semaine pendant les trois premières semaines et une fois par semaine si le traitement est prolongé pour l'HNF, afin de dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine. Aucune surveillance de la numération plaquettaire n'est nécessaire pour le fondaparinux. Elle n'est pas obligatoire pour les HBPM en milieu médical.

2. En milieu chirurgical

En pathologie chirurgicale, l'HNF est abandonnée (*sauf insuffisance rénale sévère, risque d'hémorragie important*) au profit des HBPM qui sont d'une utilisation plus commode, voire du fondaparinux en chirurgie orthopédique.

Il est indispensable de tenir compte du niveau de risque : faible (pas de prophylaxie), modéré ou élevé qui dépend du risque individuel (existence d'une obésité, d'une thrombophilie, d'antécédents de thromboses) et du type de chirurgie (chirurgie carcinologique ou orthopédique à risque thrombotique élevé).

Si le risque est modéré, l'HBPM est administrée par voie sous-cutanée une fois par jour à la dose de 2 000 à 3 000 UI anti-Xa par jour en débutant deux heures avant l'intervention pour une durée totale de huit à dix jours, c'est-à-dire tant que dure le risque thrombogène. Les dosages diffèrent selon les HBPM. On utilisera ainsi par exemple énoxaparine 2 000 UI par jour (Lovenox® 20 mg), dalteparine 2 500 UI par jour (Fragmine® 2 500), tinzaparine 2 500 UI par jour (Innohep® 2 500), nadroparine 2 850 UI par jour (Fraxiparine® 0,3 ml). Le fondaparinux peut être utilisé dans la prévention thromboembolique lors de la chirurgie abdominale à la dose de 2,5 mg par jour débuté six heures après l'intervention en l'absence de saignement actif.

Si le risque est élevé, essentiellement en cas de chirurgie du genou ou de la hanche, les HBPM sont utilisées à 4 000 à 5 000 UI par jour. Pour chaque HBPM existe ainsi un conditionnement « faible risque » (2 000 à 3 000 UI) et « haut risque » (4 000 à 5 000 UI). Par exemple, l'énoxaparine en chirurgie orthopédique est administrée en sous-cutané une fois par jour à la dose de 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml par jour en débutant douze heures avant l'intervention pour une durée totale de huit à dix jours. Dans certains cas (chirurgie de la hanche), le traitement doit être prolongé jusqu'à cinq à six semaines après l'intervention.

Le fondaparinux peut être utilisé dans la prévention thromboembolique lors de la chirurgie orthopédique à la dose de 2,5 mg par jour débuté six heures après l'intervention en l'absence de saignement actif et poursuivie cinq à six semaines en cas de chirurgie de la hanche.

D. Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée

On a le choix entre une héparine standard, une HBPM ou le fondaparinux.

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF en raison :

- d'une plus grande facilité d'emploi (une à deux injections par jour selon le médicament choisi, absence de surveillance plaquettaire systématique pour le fondaparinux);
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

1. Traitement par HNF

Le traitement par HNF est recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clearance de la créatinine ≤ 30 ml/min) et pour les patients instables ou susceptibles de bénéficier d'une intervention nécessitant un arrêt temporaire du traitement anticoagulant.

L'HNF peut être administrée en perfusion continue ou par voie sous-cutanée. Dans les deux cas, la dose administrée est de 400 à 800 UI/kg/24 heures. La dose probatoire est uniquement adaptée au poids du patient : elle est généralement de 500 UI/kg/24 heures; cette posologie est systématiquement à ajuster selon les résultats du TCA, pratiqué quatre à six heures après le début de la perfusion ou à mi-chemin entre deux injections sous-cutanées, ou de l'héparinémie. Le TCA doit être maintenu entre 2 et 3 fois la valeur du témoin selon les normes du laboratoire ou l'héparinémie doit être comprise entre 0,3 et 0,7 UI/ml. Si l'héparine est administrée en perfusion IV continue, il est recommandé d'administrer un bolus IV de 50 à 70 UI/kg avant de débiter la perfusion pour atteindre plus rapidement le niveau d'anticoagulation optimal. Il est recommandé de contrôler le TCA ou l'héparinémie tous les jours.

Il est également nécessaire de surveiller la numération des plaquettes deux fois par semaine (dépistage des thrombopénies induites par l'héparine) pendant vingt et un jours puis une fois par semaine si le traitement est prolongé.

2. Traitement par HBPM

L'HBPM peut être administrée en une ou deux injections sous-cutanées par jour suivant les héparines utilisées. Si le médicament est administré en deux injections par jour, la dose est comprise entre 80 et 100 UI/kg par injection (voir les RCP de chaque produit : la dose dépendant de

L'HBPM). Si le médicament est administré en une injection par jour, la dose est de 160 à 175 UI/kg par injection (voir les RCP pour les recommandations spécifiques à chaque HBPM). Il n'est pas proposé de surveillance biologique spécifique pour évaluer l'effet anticoagulant/antithrombotique sauf chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal modéré, l'enfant ou lors de la grossesse ou en cas de risque hémorragique particulier. L'héparinémie est alors mesurée sur un prélèvement sanguin effectué trois à cinq heures après l'injection : les valeurs attendues varient selon chaque HBPM et le type de traitement (une ou deux fois par jour); consulter les RCP de chaque médicament pour connaître les héparinémies cibles pour chaque HBPM. Par exemple, l'énoxaparine est administrée deux fois par jour à raison de 100 UI/kg deux fois par jour et la tinzaparine 175 UI/kg par jour. Bien entendu, les niveaux d'activité anti-Xa obtenus à la quatrième heure par exemple, seront nécessairement très différents selon qu'on a opté pour le premier ou pour le second schéma (activité anti-Xa quatre heures après énoxaparine : 1,2 0,34 U/ml; après tinzaparine : 0,87 0,3 U/ml). Vous devez connaître les modalités de traitement et de surveillance pour au moins une HBPM. La surveillance biologique nécessite une numération des plaquettes deux fois par semaine (dépistage des thrombopénies héparino-induites) pendant vingt et un jours puis une fois par semaine si le traitement est prolongé. Les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine 30 ml/min). Utiliser de l'héparine standard dans ce cas.

3. Traitement par fondaparinux

En l'absence de contre-indication, le fondaparinux pourra être prescrit et administré à la dose de 7,5 mg par jour, en sous-cutanée, sans surveillance biologique. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

Si le poids du patient est inférieur à 50 kg, la dose est de 5 mg par jour; elle est de 10 mg par jour si le poids est supérieur à 100 kg.

Sauf contre-indication, les AVK sont introduits entre le premier et le troisième jour après le début du traitement par l'héparine, de sorte que la durée totale d'héparinothérapie n'excède pas huit à dix jours (évitant ainsi la survenue de thrombopénie induite par l'héparine).

II. Antivitamine K

Les antivitamine K (AVK) sont utilisés dans la prévention primaire et secondaire de TVP et dans la prévention d'embolies systémiques. Les AVK sont des molécules difficiles à utiliser pour les raisons suivantes :

- la fenêtre thérapeutique est étroite;
- il existe une grande variabilité de réponse individuelle en raison de facteurs génétiques et environnementaux;
- il existe de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires;
- les méthodes de contrôles biologiques sont difficiles à standardiser;
- le maintien dans la zone d'équilibre nécessite une bonne coopération entre le patient et le médecin et une bonne compréhension du traitement par le patient.

A. Mécanisme d'action

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (protéine C et protéine S), réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines.

B. Formes pharmaceutiques

Sont disponibles en France deux familles d'AVK :

- les dérivés de l'indanedione : fluindione (Prevican®) ;
- les coumariniques : acénocoumarol (Sintrom®) et warfarine (Coumadine®).

Ces différentes molécules ont des délais et des durées d'action différentes (tableau 22.3).

C. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Les AVK sont absorbés par voie digestive. Dans le plasma, ils sont fortement liés à l'albumine (90 à 99 %). Seule la forme libre est active et métabolisée par le foie.

Son élimination est urinaire sous formes de métabolites inactifs.

La demi-vie des AVK est présentée dans le tableau 22.3.

Le délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs inhibés et varie entre six heures (facteur VII et protéine C) et deux ou trois jours (facteurs X et II). Ainsi, l'équilibre d'un traitement par AVK est atteint au bout de huit jours en moyenne.

D. Surveillance biologique d'un traitement par AVK (tableau 22.4)

La surveillance biologique se fait sur l'*International Normalized Ratio* : INR = (Temps de Quick du malade/Temps de Quick du témoin)^{ISI} avec ISI : index de sensibilité internationale défini par le fabricant de thromboplastine, réactif permettant de réaliser le temps de Quick.

La surveillance de l'INR permet de comparer les résultats entre différents laboratoires qui utilisent des automates et des réactifs différents.

Tableau 22.3. Principales caractéristiques des AVK utilisées en France

Durée d'action	DCI	Nom commercial	Demi-vie	Délai d'action	Dose par comprimé	Posologie moyenne
Courte	Acénocoumarol	Sintrom®	8 h	18–24 h	4 mg	4–8 mg/j
		Minisintrom®			1 mg	
Moyenne	Fluindione	Prevican®	31 h	24–48 h	20 mg	20–40 mg/j
Longue	Warfarine	Coumadine®	35–45 h	36 h	2 ou 5 mg	4–10 mg/j

Tableau 22.4. Valeurs des INR cibles selon les indications

	INR cible
Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire	2 à 3
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique	2 à 3
Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène	2 à 3
Valvulopathie mitrale	3 à 4,5
Prothèse valvulaire mécanique*	2,5 à 4,5*

* L'INR cible varie en fonction du type de valve et de sa position (mitrale ou aortique).

E. Interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques

Pour une même dose d'AVK, l'effet anticoagulant augmente si l'apport en vitamine K diminue : diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la vitamine K, traitement antibiotique oral (modification de la flore intestinale, source de synthèse de vitamine K endogène). Inversement, certains médicaments (barbituriques, par exemple) diminuent l'effet des AVK.

Les légumes verts sont riches en vitamine K (salade, épinards, choux-fleurs et brocolis). Informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier, mais les restrictions (aliments interdits) sont inutiles.

De nombreux médicaments potentialisent ou inhibent l'effet anticoagulant des AVK. En cas de doute, consulter impérativement les résumés des caractéristiques de produits (RCP) des médicaments utilisés. En pratique, chez un malade traité par AVK, toute introduction d'un nouveau médicament doit conduire à un contrôle de l'INR quarante-huit à soixante-douze heures après.

Il existe des facteurs génétiques de résistance ou de sensibilité aux AVK.

Contre-indications absolues aux AVK

- Hypersensibilité connue au médicament ou à sa famille.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Allaitement (indanediones).
- Grossesse : risque tératogène entre 6 SA et 9 SA et risque hémorragique à partir de 36 SA ; donc autorisé uniquement au deuxième trimestre de grossesse si l'héparine est impossible.
- Association avec :
 - acide acétylsalicylique 3 g par jour ;
 - miconazole ;
 - millepertuis ;
 - phénylbutazone.

F. Prescrire et surveiller un traitement par antivitamine K

Le traitement par AVK est utile mais potentiellement dangereux : environ 0,5 % de décès par hémorragie et 3 % d'hémorragie grave pour 100 patients par année. Il faut donc toujours évaluer le rapport bénéfice/risque.

La prescription d'un traitement par AVK nécessite une information et une éducation du patient. L'indiscipline, le manque de compréhension, certains handicaps mentaux sont des contre-indications au traitement.

Il est habituellement proposé d'utiliser un AVK à demi-vie longue pour une meilleure stabilité de l'efficacité.

La dose moyenne d'équilibre varie selon les patients. Il est recommandé de commencer le traitement avec une dose de 20 mg pour Préviscan® (1 cp.), de 5 mg pour Coumadine® (cp. à 2 mg et à 5 mg) et 4 mg pour Sintrom® (cp. à 4 mg et à 1 mg). Cette dose s'administre en une prise, le soir de préférence. Le premier contrôle de l'INR est effectué deux à trois jours après la première prise. Il permet surtout de dépister une hypersensibilité. Il faut ensuite augmenter ou diminuer la dose par 25 % selon le médicament et vérifier l'INR trois à cinq jours après chaque modification de dose.

Trouver la dose moyenne d'équilibre demande au minimum une semaine et parfois beaucoup plus. Pendant cette période, les contrôles d'INR ont lieu tous les trois jours. Quand la dose

d'équilibre est trouvée, les contrôles sont espacés, tous les quinze jours puis au moins une fois par mois. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'alterner deux doses différentes un jour sur deux, par exemple 1 cp. de Préviscan® un jour et 1 cp. et demi le jour suivant.

Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'augmentation de l'INR, qui ne doit pas dépasser 5.

Il est nécessaire de donner au patient un carnet de surveillance de traitement par AVK, dans lequel il note la dose d'AVK prescrite et les résultats d'INR. Par ailleurs, une éducation appropriée du patient est nécessaire et fournit les explications indispensables : la notion d'une interdiction de toute injection intramusculaire et de toute prise médicamenteuse sans avis médical, le conseil d'un régime alimentaire équilibré et régulier.

La durée du traitement est classiquement d'au moins trois mois en cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire.

Savoir prescrire le relais héparine-antivitamine K

- Au cours du traitement d'une maladie thromboembolique, compte tenu de leur délai d'action, les AVK sont prescrits en relais d'une héparinothérapie initiale. En l'absence de contre-indication, ils sont introduits en même temps que l'héparinothérapie ou un à trois jours après son début.
- Commencer le traitement comme indiqué ci-dessus, sans modifier la dose d'héparine administrée. Effectuer le premier contrôle de l'INR quarante-huit à soixante-douze heures après l'introduction de l'AVK pour détecter une éventuelle hypersensibilité aux AVK. L'INR cible ne sera pas atteint lors de ce premier contrôle. Si c'est le cas, il y a risque de surdosage à l'équilibre.
- Modifier la dose d'AVK par 25 % de la dose journalière et contrôler l'INR trois à cinq jours plus tard.
- L'INR doit être dans la fourchette désirée (2 à 3 ou 3 à 4,5 selon l'indication : cf. [tableau 22.4](#)) sur deux contrôles consécutifs avant d'arrêter le traitement héparinique qui doit être, jusque-là, poursuivi à dose inchangée.
- Équilibrer un traitement AVK demande huit jours au minimum. Après cette phase d'équilibration, les contrôles seront espacés toutes les semaines puis tous les quinze jours puis tous les mois. Il ne faut pas hésiter, même en phase d'équilibre, à proposer un INR dès lors qu'une situation de déséquilibre aura été anticipée, notamment chez le sujet très âgé.

III. Anticoagulants oraux directs

Les nouveaux anticoagulants oraux (ou AOD, pour anticoagulants oraux directs) sont des inhibiteurs synthétiques, spécifiques et réversibles d'un facteur de la coagulation. Les molécules actuellement commercialisées en France sont : le dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim), qui inhibe le facteur IIa (thrombine), le rivaroxaban (Xarelto®, Bayer Ortho-McNeill) et l'apixaban (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb), qui inhibent le facteur Xa.

Aucun n'a actuellement d'antidote.

A. Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des AOD permettent de comprendre leurs limites d'utilisation et les interactions médicamenteuses possibles ([tableau 22.5](#)).

B. Indications

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont utilisés en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux au décours des prothèses totales de hanche (PTH) ou de genou (PTG) programmées. Le dabigatran et le rivaroxaban sont utilisés dans la prévention de

Tableau 22.5. Caractéristiques pharmacologiques des AOD

		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible		IIa	Xa	Xa
Prodrogue		Dabigatranétexilate	Non	Non
Biodisponibilité		7 %	80 %	50 %
Concentration maximale		2 h	2–4 h	3–4 h
Demi-vie		12–17 h	7–11 h	12–15 h
Métabolisme		Substrat de PgP	CYP3A4, substrat de PgP	CYP3A4, substrat de PgP
Élimination	Rénale	80 %	70 % (35 % sous forme active)	25 %
	Hépatique	20 %	30 %	55 %
Interactions médicamenteuses		Inhibiteurs et inducteurs de PgP Contre-indication : quinidine	Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 et de PgP	Inhibiteurs et inducteurs de CYP3A4 et de la PgP
		AINS	Aspirine	Anticoagulants

l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire avec facteurs de risque. Le rivaroxaban est administré dans le traitement des TVP et la prévention de ses récides.

260

C. Posologie d'administration

Les doses et le nombre de prises par jour varient en fonction de l'indication et du risque hémorragique associé et/ou des médicaments associés (tableau 22.6). Par exemple, en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault, entre 30 et 50 ml/min), les posologies du dabigatran sont diminuées : 110 mg deux fois par jour dans la prévention des AVC, 150 mg (soit deux gélules à 75 mg) en une prise par jour dans la prévention des TVP post-PTH et post-PTG.

Contre-indications aux AOD

- Saignements, troubles de l'hémostase, lésion susceptible de saigner (ulcère, etc.).
- Atteinte hépatique (*Child Pugh* B ou C) et/ou risque hémorragique.
- Grossesse, allaitement.
- Interactions médicamenteuses.
- Insuffisance rénale 30 ml/min ; sauf pour l'apixaban : insuffisance rénale 15 ml/min.

D. Surveillance biologique

Aucune surveillance biologique n'est nécessaire de façon systématique. En raison de leur mécanisme d'action, les AOD peuvent interférer avec de nombreux tests de la coagulation, et ce de façon très variable, les rendant ininterprétables.

Tableau 22.6. Posologie des AOD

	Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
Dosage	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention AVC		150 mg × 2/j			20 mg en 1 prise/j		10 mg en 2 prises/j
Prévention des TVP post-PTH/PTG	2 × 110 mg en 1 prise/j		10 mg en 1 prise/j			5 mg en 2 prises/j	
Traitement curatif des TVP et préventif des récurrences de TVP	Pas d'AMM fin 2013		De J1 à J21 : 30 mg en 2 prises/j À partir de J22 : 20 mg en 1 prise/j			Pas d'AMM fin 2013	

PTH, prothèse totale de hanche; PTG, prothèse totale de genou.

En cas d'intervention chirurgicale urgente et/ou d'hémorragie, un dosage spécifique de la concentration des AOD est possible par des tests spécifiques.

Points clés

- La fonction rénale est le premier paramètre à évaluer avant le choix de la molécule anticoagulante. Les sujets très âgés sont à considérer, jusqu'à preuve du contraire, comme ayant potentiellement une fonction rénale limite, par rapport au sujet jeune.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, les HBPM sont contre-indiquées de façon absolue en curatif et déconseillées en préventif; le fondaparinux est toujours contre-indiqué. L'héparine non fractionnée sera utilisée.
- En l'absence de contre-indication, l'utilisation des AOD est possible selon les AMM.
- Dans le cadre d'un traitement préventif de TVP : utiliser les HBPM en l'absence d'insuffisance rénale sévère; le fondaparinux 2,5 mg par jour est utilisé si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min. Aucune surveillance biologique cherchant à évaluer l'efficacité antithrombotique du médicament n'est nécessaire. En cas d'insuffisance rénale sévère : traitement par calciparine (5 000 UI deux fois par jour).
- Dans le cadre d'un traitement curatif de TVP : commencer préférentiellement par HBPM ou fondaparinux à 7,5 mg par jour (si contre-indication : utiliser l'HNF). Aucune surveillance biologique de l'efficacité n'est nécessaire, sauf cas particuliers. Surveillance de la numération plaquettaire si HBPM ou HNF. Relais par AVK le plus tôt possible. Surveiller l'INR quarante-huit à soixante-douze heures après la première prise. Poursuivre le traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux à la même dose jusqu'à INR dans la zone thérapeutique. Surveiller l'INR deux fois par semaine lors de l'instauration du traitement AVK puis une fois par semaine puis tous les quinze jours puis une fois par mois.
- En cas de modification de la dose d'un traitement associé, d'arrêt d'un médicament associé, d'introduction d'un nouveau médicament ou en cas de pathologie intercurrente : vérifier rapidement l'INR.

Item 326 – UE 10 – Accidents des anticoagulants

- I. **Syndrome hémorragique sous anticoagulant**
- II. **Autres complications des héparines**

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un accident des anticoagulants.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Les traitements anticoagulants, en premier lieu les antivitamine K (AVK), permettent de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques dans de nombreuses situations. En France, près de 600 000 patients, soit 1 % de la population, étaient traités par AVK en 2002. La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement fréquent et grave, ce qui en fait une situation redoutée et dont la prise en charge doit être bien codifiée. Le surdosage en AVK est la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène en France (17 000 par an). L'incidence annuelle des saignements majeurs imputée aux AVK est estimée à 7 %, celle des saignements fatals à 1 %. Près de 60 % des hémorragies intracrâniennes survenant sous AVK sont fatales. Les événements hémorragiques ne sont pas l'apanage des seuls AVK, puisqu'on les observe aussi avec les héparines non fractionnées (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban et apixaban). L'incidence des accidents hémorragiques et des décès liés au traitement héparinique varie selon les études de 0 à 7 % (0 à 2 % de décès) avec les HNF et de 0 à 3 % (0 à 0, 8 % de décès) avec les HBPM. L'incidence des événements hémorragiques et leur mode de prise en charge varient en fonction du type d'anticoagulant.

I. Syndrome hémorragique sous anticoagulant

A. Diagnostiquer un accident des anticoagulants

La priorité est de reconnaître la gravité de l'hémorragie.

Celle-ci est définie par la présence d'un des critères suivants :

- abondance du saignement, appréciée notamment sur le retentissement hémodynamique (examen clinique, prise de pression artérielle) et l'hématocrite; le patient présente une instabilité hémodynamique si la pression artérielle systolique (PAS) est < 90 mm Hg ou diminuée de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou si la PAM est < 65 mm Hg, ou devant tout signe de choc;

- localisation pouvant engager un pronostic vital (système nerveux central, hémopéritoine) ou fonctionnel (œil, syndrome des loges);
- hémorragie non contrôlable par des moyens usuels;
- nécessité d'une transfusion de concentrés érythrocytaires;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent.

B. Conduite à tenir en cas de surdosage aux AVK

Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de l'AVK utilisé, de l'indication — en particulier en cas de valve mécanique pour laquelle une correction totale de l'INR est redoutée — et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, etc.). Les mesures de correction proposées sont progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose. La conduite à tenir est fonction de l'INR, de la présence d'une hémorragie et de sa gravité.

1. Mesures correctrices en cas de surdosage asymptomatique

Les mesures correctrices recommandées aujourd'hui (www.has-santé.fr) en cas de surdosage asymptomatique aux AVK sont fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible et sont résumées dans le [tableau 23.1](#).

Dans tous les cas :

- un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain;
- en cas de persistance d'un INR supratherapeutique (trop élevé), les attitudes précédemment décrites seront reconduites;
- la cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.

2. En présence d'une hémorragie grave

La présence d'une hémorragie grave, ou potentiellement grave (traumatisme crânien), définie selon les critères précédemment cités nécessite une prise en charge hospitalière. La conduite à tenir recommandée inclut les étapes suivantes :

- nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire : à discuter rapidement avec les chirurgiens et les radiologues (et après administration de l'antidote);

Tableau 23.1. Surdosage aux AVK : conduite à tenir

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5	INR cible $\geq 3,5$
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Diminuer la dose d'AVK	—
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation sont recommandés

- restauration d'une hémostasie normale dans un délai le plus bref possible (quelques minutes) : objectif d'un INR inférieur à 1,5. Pour cela, il faut :
 - arrêter la prise d'AVK ;
 - administrer en urgence un antidote rétablissant immédiatement une coagulation normale, à savoir un concentré de PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B) appelé aussi CCP, concentré de complexe prothrombinique, correspondant à la fraction coagulante extraite du plasma et contenant de la proconvertine ou facteur VII, de la prothrombine ou facteur II, du facteur Stuart ou facteur X, et du facteur antihémophilique B ou facteur IX (25 UI/kg, 1 mL/kg) et de la vitamine K (10 mg) *per os* ou en intraveineuse lente. Le PPSB corrige immédiatement le déficit de coagulation, mais de façon non durable du fait de la demi-vie courte des facteurs injectés. L'effet antidote de la vitamine K est plus tardif (six à douze heures selon le mode d'administration) mais plus prolongé ;
 - assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de concentré érythrocytaire si besoin) ;
 - reprendre les AVK dans un délai établi en fonction du risque thrombotique et de l'indication initiale de l'AVK. En cas d'administration de vitamine K à dose élevée, il faut s'attendre à ce que le patient devienne résistant aux AVK pendant au moins une semaine. Si existe un risque thrombotique, le recours à un médicament anticoagulant de type HNF ou HBPM sera donc proposé, en adaptant la durée de ce traitement à l'état de résistance du patient.

C. Conduite à tenir en cas de saignement par ou sous héparine

Le risque hémorragique du traitement par HBPM est presque aussi important que celui induit par une HNF. Ce risque est lié à la dose administrée et il est aggravé en cas d'insuffisance rénale même modérée, en raison d'une possible accumulation du médicament. L'antidote est le sulfate de protamine dont 1 ml neutralise 100 U d'HNF. La neutralisation d'une HBPM par le sulfate de protamine est incomplète car il neutralise principalement l'activité anti-IIa. Après administration de sulfate de protamine chez un malade traité par HBPM, il persiste ainsi une activité anti-Xa résiduelle, laquelle n'est pas neutralisable. Un surdosage important en protamine induit un risque de saignement. La protamine peut entraîner une bradycardie et une hypotension.

Dans le calcul de la dose, il faut tenir compte de la dose d'héparine administrée et de la quantité d'héparine encore en circulation au moment où l'hémorragie est détectée.

Il convient de rappeler que la demi-vie de l'HNF est d'environ une heure et demie lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, et celle des HBPM par voie sous-cutanée est d'environ quatre heures. Le fondaparinux, pentasaccharide de synthèse, ne peut pas être neutralisé par le sulfate de protamine. Aucun antidote spécifique n'est disponible pour ce produit.

D. Anticoagulants oraux directs

Ces nouvelles molécules (dabigatran, rivaroxaban et apixaban), comme les héparines, le fondaparinux et les AVK, induisent un risque hémorragique.

Aucun antidote spécifique n'est disponible à ce jour, mais certains sont en cours de développement. En cas de geste invasif urgent ou d'accident hémorragique grave, la dialyse peut être proposée pour le dabigatran. Le rivaroxaban et l'apixaban ne sont pas dialysables. En cas d'accident hémorragique grave il peut être proposé d'avoir recours à des agents prohémostatiques (CCP et CCP active) dont l'efficacité n'est cependant pas encore formellement démontrée.

II. Autres complications des héparines

A. Thrombopénie induite par l'héparine

Dans environ 0,5 à 1 % des traitements par HNF et plus rarement sous HBPM, l'héparine peut entraîner une thrombocytopénie immunologique.

Le système immunitaire produit des anticorps dirigés le plus souvent contre le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire (F4P). Les anticorps se lient aux plaquettes qui sont fortement activées, s'agrègent et libèrent des microparticules, riches en phospholipides procoagulants. Les plaquettes, recouvertes d'anticorps, sont ensuite éliminées, ce qui explique la thrombopénie. Les anticorps activent aussi les monocytes et les cellules endothéliales qui synthétisent le facteur tissulaire et libèrent également des microparticules procoagulantes. Il en résulte une aggrégation intravasculaire des plaquettes et une activation systémique de la coagulation avec risque élevé de thromboses artérielles et veineuses (présentes dans un cas sur deux). Ce tableau clinico-biologique survient typiquement entre le cinquième et le vingt et unième jour d'un traitement par héparine (au sens large). Il doit être évoqué devant toute chute des plaquettes de plus de 50 %. Le risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) survient plus fréquemment avec les HNF qu'avec les HBPM et est actuellement considéré comme inexistant avec le fondaparinux. Le diagnostic doit être confirmé dans tous les cas par la mise en évidence d'anticorps anti-PF4 en ELISA et/ou par des tests fonctionnels montrant l'activation des plaquettes en présence d'héparine.

La thrombocytopénie s'associe à un risque élevé de thromboses artérielles et veineuses, ce qui justifie l'arrêt immédiat du traitement en cours par l'héparine et nécessite la prescription d'un traitement antithrombotique de substitution. Deux molécules peuvent être utilisées dans cette indication : le danaparoiide de sodium (Oragaran®) ou l'argatroban (Arganova®). Sous ce traitement antithrombotique, la surveillance sera clinique (bonne évolution avec amélioration des thromboses, en l'absence de toute nouvelle manifestation thrombotique voire hémorragique) et biologique (surveillance de la numération plaquettaire, surveillance de l'efficacité thrombotique de la substitution).

266

Le dépistage de cette complication repose sur la numération des plaquettes chez tout patient traité par une HNF et sous HBPM. Cela suppose une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par héparine. Selon les recommandations actuelles, la surveillance de la numération plaquettaire est indispensable lorsque l'héparine est utilisée en curatif, et, pour le préventif, en situation postopératoire, et ce à raison de deux numérations plaquettaires par semaine pendant trois semaines puis d'une numération plaquettaire hebdomadaire, jusqu'à l'interruption du traitement. Hors chirurgie, en préventif, cette surveillance peut être proposée, notamment dans des situations jugées à risque.

B. Ostéoporose

Un traitement prolongé de plusieurs mois peut entraîner une ostéoporose. Le phénomène semble plus fréquent et important avec l'HNF qu'avec l'HBPM.

Points
clés

- Le syndrome hémorragique est l'accident des anticoagulants à redouter.
- Il faut connaître les critères de gravité d'une hémorragie nécessitant une prise en charge hospitalière et une normalisation rapide de l'hémostase. Les critères de gravité sont : l'abondance du saignement, appréciée notamment sur le retentissement hémodynamique, la localisation pouvant engager le pronostic vital, l'absence de contrôle par les moyens usuels, la nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

- Pour une hémorragie sous AVK, la conduite à tenir dépend de l'INR cible et de l'INR mesuré au moment de l'épisode. En cas d'hémorragie grave, il faut arrêter les AVK et utiliser de la vitamine K et du PPSB. La vitamine K ne doit jamais être administrée par voie intramusculaire mais *per os* ou en intraveineuse lente.
- Pour une hémorragie sous héparine, il faut savoir que le sulfate de protamine neutralise totalement les HNF, partiellement les HBPM et n'a pas d'efficacité sur le fondaparinux.
- Toute thrombopénie et/ou thrombose inexpliquée sous héparine impose de rechercher une thrombopénie induite par l'héparine, complication plus fréquente sous HNF.

Pour en savoir plus

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. HAS, avril 2008.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf



Hémoblogie Transfusion

Transfusion sanguine

- I. Contexte
 - II. Question de la nécessité du sang et des substituts possibles
 - III. Chaîne transfusionnelle
 - IV. Circuit du don du sang (du donneur au receveur)
 - V. Hémovigilance
 - VI. Coût des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang, analyse risque/bénéfice
 - VII. Systèmes de sécurité et surveillance
- Annexe – Notions de base sur les systèmes de groupes sanguins et tissulaires et les anticorps dirigés contre ces groupes

I. Contexte

La transfusion sanguine consiste en l'administration d'un ou plusieurs produits sanguins qualifiés de « labiles », de durée de conservation limitée. 500 000 patients par an en France bénéficient des 2500 000 PSL (produits sanguins labiles) qualifiés conformes et distribués par l'Établissement français du sang (EFS) et le Centre de transfusion sanguine des Armées (CTSA); 500 000 patients bénéficient par ailleurs de l'administration d'un produit sanguin stable, c'est-à-dire un médicament dérivé du sang (MDS) ou, plus précisément, du plasma.

Les PSL sont :

- les concentrés de globules rouges (CGR);
- les concentrés de plaquettes (CP);
- le plasma frais thérapeutique — congelé en France, d'où son nom de plasma frais congelé (PFC).

À ces trois principaux produits, il faut ajouter les très rares concentrés de granulocytes obtenus par aphérèse (CGRA).

L'ensemble de ces produits sanguins provient de dons de sang ou de composés, don bénévole, volontaire et non rémunéré en France; le « don » pour soi-même en autotransfusion programmée (en chirurgie orthopédique en particulier) tend à disparaître; le don dirigé pour un proche n'est acceptable que dans des circonstances (immuno-hématologiques) très particulières et dérogatoires. La transfusion étant donc essentiellement altruiste, on doit considérer deux niveaux de respect dans la démarche éthique :

- celle du donneur et du don;
- celle du produit, de la gestion des stocks et de la juste prescription (éviictions de la péremption et du gaspillage; éviction de la surconsommation pour ne pas imposer de (sur)pression sur la population des donneurs).

Seule une faible partie de la population française (4 %) en âge et en condition de donner son sang le fait, ce qui couvre tout juste les besoins. Or, donner son sang est facile : il faut avoir plus de 18 ans (et moins de 71 ans révolus), peser plus de 50 kg (55 kg pour ceux qui donnent en aphérèse pour la première fois), être en bonne santé et accepter de remplir un questionnaire

et de s'entretenir avec un médecin, prononçant l'aptitude au don. Deux grands principes gouvernent cette acceptation :

- la protection de la propre santé du donneur ;
- la protection du receveur vis-à-vis d'agents infectieux transmissibles par voie sanguine, ou vis-à-vis d'effets indésirables (liés aux antigènes, anticorps, produits inflammatoires, etc.).

Le donneur doit recevoir du personnel d'accueil toute l'information nécessaire. Le donneur sera aussi invité à informer l'établissement préleveur de tout événement concernant sa santé, qu'il aurait oublié de mentionner, de tout événement indésirable survenu après le don, en particulier de nature infectieuse, de sorte que le produit du don puisse être bloqué, détruit ou mis en quarantaine.

La transfusion sanguine est l'aboutissement d'une chaîne de processus de qualité (ISO 9001) et de sécurité très encadrée par les réglementations européenne et française. Les processus transfusionnels bénéficient d'une surveillance renforcée par les agences des ministères concernés, d'une vigilance dédiée, l'hémovigilance, auxquelles s'ajoutent les autres processus de vigilances impliqués (matéiovigilance, biovigilance, réactovigilance, identitovigilance, computovigilance, etc.).

II. Question de la nécessité du sang et des substituts possibles

Les produits sanguins (labiles et stables) sont encore irremplaçables, bien que certains facteurs recombinants soient utilisés en thérapeutique humaine : facteur VII activé (FVIIa), FVIII et FIX.

Il n'existe aucun produit fiable pour le transport de l'hémoglobine, ce qui rend la transfusion des CGR irremplaçable sur ce point, et il n'existe aucun produit issu de l'ingénierie qui puisse remplacer les deux principaux MDS que sont d'une part l'albumine, d'autre part les immunoglobulines (Ig) thérapeutiques. La production *in vitro* d'érythrocytes et de plaquettes n'en est encore qu'au stade expérimental.

En revanche, des médicaments sont utiles dans le traitement de certaines anémies, notamment carentielles (fer, folates, vitamine B12). Il existe d'autre part des molécules de stimulation de la production de GR comme l'érythropoïétine (EPO), des produits de stimulation des plaquettes agonistes de la thrombopoïétine (TPO) et des produits de stimulation des globules blancs (G-CSF, GM-CSF).

Il existe enfin des procédés d'épargne sanguine et de récupération per- et postopératoires.

III. Chaîne transfusionnelle

En France, l'EFS est l'opérateur unique (avec le CTSA) chargé de l'ensemble des étapes de la transfusion sanguine. La « chaîne » transfusionnelle concerne :

- le prélèvement du sang et de ses composés, y compris le plasma pour le fractionnement en MDS (et le recueil des incidents et des éventuels accidents chez les donneurs : hémovigilance « donneurs ») ;
- la préparation des PSL et du plasma pour le fractionnement ;
- la qualification biologique des dons ;
- le contrôle de la qualité des produits (au regard de normes) ;
- la distribution, qui est la constitution :
 - d'une part d'un stock de PSL et l'envoi de ces produits vers les sites de délivrance, les dépôts de sang, d'autres établissements de transfusion sanguine (ETS) si besoin et — le cas échéant — la Banque nationale de sang rare ;
 - et d'autre part du plasma dit « matière première » soit vers le LFB (laboratoire de fractionnement et des biotechnologies) qui prépare les MDS, soit vers d'autres ETS pour la

préparation de plasma thérapeutique sécurisé par un agent d'inactivation des pathogènes (un ETS en France prépare l'ensemble du PFC traité par solvant-détergent, qui sera ensuite distribué vers les ETS utilisateurs);

- la délivrance (ex-distribution nominative) des PSL consiste à affecter un PSL précis à un patient par les sites de délivrance territoriaux des ETS (80 %) ou des dépôts hospitaliers (un peu plus de 500 en France; 20 %); c'est à ce niveau-là que peuvent être effectuées — dans certains sites ETS — des préparations dites secondaires justifiées par le besoin du patient (irradiation, déplasmatisation, etc.);
- la traçabilité des délivrances de PSL doit permettre de garantir l'exactitude de la connaissance du devenir de chaque PSL, en identifiant clairement le receveur ou les conditions de destruction en l'absence de receveur (PSL périmé, accidenté, etc.); elle est mutualisée entre les ETS et les établissements de soins.

Le cœur de métier est ainsi monopolistique de l'EFS, mais un certain nombre d'activités sont mutualisées :

- avec des partenaires :
 - la promotion du don de sang est mutualisée avec des associations, en particulier la Fédération française pour le don de sang bénévole;
 - la délivrance de PSL peut être effectuée par des « dépôts de sang » déjà cités, dont il existe plusieurs niveaux (d'urgence, de relais, d'entreposage, de délivrance);
 - la biologie transfusionnelle pour le groupage sanguin des receveurs et le dépistage des immunisations (voire l'identification des alloanticorps dépistés) ainsi que les groupages HLA (*Human Leukocyte Antigen*) et dépistages/identifications des anticorps anti-HLA, anti-antigènes plaquettaires ou HPA (*Human Platelet Antigen*);
- avec les autorités réglementaires : l'hémovigilance (et les autres vigilances) est effectuée par quatre¹ entités collaboratives :
 - le médecin correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins où est réalisée la transfusion;
 - le médecin coordinateur régional d'hémovigilance placé sous l'autorité de l'Agence régionale de santé (ARS);
 - l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), qui anime une cellule nationale d'hémovigilance et centralise l'ensemble des déclarations (sous format électronique, e-fit);
 - l'EFS, qui désigne un médecin responsable par ETS (et un réseau de médecins responsables délégués par site transfusionnel) et anime un réseau national.

IV. Circuit du don du sang (du donneur au receveur)

A. Promotion pour le don de sang

Chaque jour, environ 8 000 PSL quittent les stocks régionaux de l'EFS (quatorze ETS en métropole et trois dans les DOM) sur la base d'ordonnances — nominatives — pour des patients identifiés et de réapprovisionnement des stocks définis conventionnellement entre établissements de soins et l'EFS, placés dans des dépôts hospitaliers. Un bilan quotidien national des stocks de CGR et de PFC par groupe sanguin met en évidence les difficultés éventuelles et les besoins pour ajuster la promotion et la collecte — chaque ETS pilote quotidiennement son stock de CP en fonction des prévisions fournies par les principaux services prescripteurs des établissements de soins.

¹ Une cinquième instance était le Conseil national d'hémovigilance, qui « surveille » le processus et l'enrichit de son analyse, mais la poursuite de son fonctionnement est en question.

B. Prélèvement

La plupart des prélèvements concernent le sang total; entre 450 et 500 ml de sang sont prélevés par donneur sur la base, d'une part, de données administratives, d'un questionnaire et d'un entretien médical, et, d'autre part, d'un taux minimal estimé d'hémoglobine (13 g/dl chez l'homme; 12 g/dl chez la femme), quel que soit le type de don programmé. Avec un don de sang total, l'ETS va produire un CGR, un certain volume de plasma destiné au fractionnement en MDS et — selon les besoins — un CPS (concentré de plaquettes standard). Ce don est rapide (une dizaine de minutes en moyenne).

À côté des dons de sang total, il existe des dons en aphérèse, qui représentent des circulations extracorporelles à l'issue desquelles les composants du sang non ciblés sont restitués au donneur (qui reçoit ainsi une faible dose d'anticoagulant). Les deux principaux dons d'aphérèse concernent le plasma et les plaquettes — très exceptionnellement et seulement dans les quelques sites habilités, des granulocytes —, mais il existe des possibilités de dons mixtes (CGR/CP/plasma); ces prélèvements sont automatisés et ils durent de vingt minutes (plasma) à cinquante minutes ou plus (cellules).

C. Préparation des PSL et du plasma de fractionnement

Les produits des dons sont acheminés vers un plateau central de préparation, le plus rapidement possible, pour que chaque don soit « traité » dans les vingt-quatre heures (date limite réglementaire). Certains dons de plasma, pour la production de PFC thérapeutique, doivent être traités dans les six ou huit heures.

Tous les produits sont systématiquement leucoréduits par une technique nommée improprement « déleucocytation » (terme officiel), c'est-à-dire qu'ils sont filtrés pour que le nombre de leucocytes résiduels soit minimal : toujours $< 10^6$ par produit fini pour les CGR et les CP; $< 10^4/l$ pour le plasma thérapeutique.

Certains produits peuvent bénéficier d'une étape de réduction de pathogènes par des produits agissant avec les enveloppes ou les noyaux des agents infectieux et des leucocytes contaminants.

D'une façon générale, tout nouveau procédé ou toute modification dans un processus de préparation de PSL doit avoir fait l'objet d'essais de qualification et/ou d'essais cliniques, d'enregistrement et d'autorisation réglementaire.

Des étapes de préparations secondaires (transformations) sont possibles en fonction d'indications cliniques particulières.

D. Qualification biologique des dons

Cette étape concerne deux grandes lignes : la qualification immunohématologique et la qualification infectieuse et anti-infectieuse.

1. Qualification immunohématologique

Groupe ABO-rhésus (RH1) et Kell (KEL1) de tous les dons cellulaires et ABO des dons plasmatiques, et éventuellement le groupage de certains dons de CGR dans certains systèmes de groupes sanguins (RH2,3,4,5, FY1,2, JK1,2, KEL2, LE1,2, MNS1,2,3,4, etc.). Cette qualification immunologique recherche aussi des anticorps dits iso- issus d'iso-immunisations, en particulier bactériennes anti-A, anti-B, etc., et des anticorps dits « irréguliers », issus d'allo-immunisations (en général gravidiques).

2. Qualification infectieuse et anti-infectieuse

Recherche de marqueurs directs (antigènes ou ARN/ADN) ou indirects (anticorps spécifiques) d'agents infectieux, obligatoire et optionnelle. Toute qualification biologique est fondée sur des seuils de détection très bas (sensibilité élevée) et sur des spécificités très élevées des réactifs, obligatoirement marqués CE, sauf en cas de nécessité épidémique :

- les marqueurs obligatoires sont ceux du VIH-1 et VIH-2, de l'hépatite B et C, de l'HTV1 et II, et de la syphilis; en cas de risque d'exposition, ceux du paludisme et de la maladie de Chagas;
- occasionnellement, en cas d'épidémie, on peut tester les virus chikungunya, *West Nile Virus* (WNV), dengue, ou la bactérie de la fièvre Q, etc.;
- pour qualifier certains produits sanguins, on peut les tester pour le cytomégalovirus (CMV), ou le parvovirus B19, ce qui — pour les PSL trouvés négatifs — permettra de délivrer aux patients pour qui cela sera jugé indispensable des PSL qualifiés CMV⁻ (négatif) ou pB19⁻ (négatif). La qualification du plasma pour fractionnement nécessite aussi la qualification HVA (virus de l'hépatite A) et pB19;
- pour la fabrication de certaines immunoglobulines spécifiques à usage thérapeutique (MDS), on pourra également qualifier des dons pour leur « richesse » en anticorps antitétaniques, anti-antigène HBs, etc.;
- à noter cependant qu'il existe une « fenêtre biologique muette² », entre le moment d'une éventuelle contamination et celui où apparaissent les premiers marqueurs biologiques : par exemple, douze jours actuellement pour le VIH-1 avec le diagnostic génomique viral (obligatoire).

E. Contrôle de la qualité des produits

Cette étape comporte deux sous-processus bien distincts.

Le premier consiste à qualifier et valider les automates utilisés pour le prélèvement ainsi que les dispositifs médicaux à usage unique (DMU) du prélèvement pour vérifier leur justesse et leur robustesse vis-à-vis des volumes prélevés, de l'efficacité des leucoréductions, etc.

Le second consiste à s'assurer que le PSL ou le plasma destiné au fractionnement comporte bien les « composants » thérapeutiques attendus (par exemple, la quantité de fer et d'hémoglobine pour les GR, la quantité de plaquettes dans les CP, les taux de FVIII et de fibrinogène dans le plasma), et que le PSL ne comporte pas de produit délétère (hémolyse/hémoglobine libre pour les CGR, leucocytes pour tous les PSL, résidus de produits d'inactivation de pathogènes, etc.).

Cette étape de contrôle de la qualité des produits concourt au processus de « surveillance » de la chaîne transfusionnelle et est indépendante de la production (prélèvement et préparation).

F. Immunohématologie chez les receveurs de PSL

Les candidats à la transfusion doivent avoir été phénotypés pour les principales caractéristiques immuno-hématologiques de leurs propres GR (et de leur plasma dans le système ABO), et avoir été testés pour la présence/absence d'anticorps « irréguliers » dits « agglutinines irrégulières », dont la recherche — obligatoire — se nomme ainsi RAI (recherche d'agglutinines irrégulières).

La législation en cours est encore l'arrêté du 26 avril 2002 dit « Guide de bonne exécution des analyses » (GBEA) — des évolutions (modestes) sont attendues.

² Souvent qualifiée de « fenêtre sérologique ».

Pour délivrer un PSL, il est nécessaire de disposer de deux déterminations de groupe sanguin valides dont les résultats doivent être communiqués par voie informatique. L'intégration de ces résultats dans le logiciel médicotechnique de l'EFS ne doit se faire qu'à la vue des documents « papier ». Les deux déterminations sur ce support doivent avoir été effectuées par le même laboratoire de biologie médicale et validées par un médecin ou un pharmacien biologiste et/ou habilité, à partir de prélèvements sanguins identifiés par le préleveur. Un groupage valide concerne obligatoirement les caractères suivants : groupe ABO, RH1 et RH2,3,4,5, KEL1. Toutefois, la délivrance de PSL n'est pas obligatoirement similaire à ce groupage (identique) ; elle doit cependant être compatible, c'est-à-dire ne pas apporter au receveur un antigène qu'il ne possède pas, autant que faire se peut. La transmission électronique des groupages sanguins au service de délivrance des PSL est obligatoire, même s'il existe encore fréquemment des modes dégradés.

Toute demande (ordonnance) de PSL doit s'accompagner d'une RAI de moins de soixante-douze heures, ce délai pouvant être étendu à vingt et un jours en l'absence d'antécédent transfusionnel et de grossesse dans les six mois précédant la transfusion. Le laboratoire procède à un dépistage d'anticorps anti-antigènes de groupes sanguins ; en cas de positivité, il est procédé au niveau du laboratoire ou du service délivrant les PSL à une identification et/ou à la compatibilité des concentrés de GR à transfuser par une épreuve nommée « test de Coombs indirect » ou « test à l'antiglobuline ». La découverte ou la connaissance par le dossier transfusionnel d'un patient d'un anticorps irrégulier d'allo-immunisation (d'origine gravidique ou transfusionnelle, ou parfois postgreffe/transplantation) impose la délivrance d'un CGR compatible.

En cas de découverte d'un anticorps anti-HLA (de type I : A, B, C) ou d'un anticorps anti-HPA chez un receveur de CP, on sera amené à caractériser l'anticorps pour sélectionner un donneur dont les plaquettes seront compatibles avec l'anticorps présent ou susceptible d'être réactive dans le plasma du receveur.

G. Dépôt d'urgence vitale

Des dépôts d'urgence vitale (DUV) sont fréquemment localisés dans les hôpitaux accueillant des urgences, des maternités, etc. L'urgence vitale immédiate impose la délivrance de CGR sans délai, et donc de ne pas attendre le résultat du groupage sanguin du patient (et *a fortiori* de la RAI) lorsqu'il n'est pas préalablement connu. Dans de telles circonstances (traumatologie hémorragique, hémorragie de la délivrance, etc.), pour éviter l'éventuel conflit ABO (qui se produirait dans environ 40 % des cas), les CGR consisteront en produits O RH-1 mais aussi O RH1 (dépourvus d'antigènes A et B) et en plasma AB (dépourvus d'anticorps anti-A et anti-B). L'utilisation de CGR O RH1 est possible dans la mesure où il n'y a pas d'anticorps « naturel » anti-rhésus pouvant être conflictuel et que l'allo-immunisation anti-Rhésus n'est pas vraisemblable *a priori* ; dans 85 % des cas, le receveur sera d'ailleurs RH1 et dans les 15 % restants, on guettera une éventuelle immunisation post-transfusionnelle anti-RH1.

En aucun cas un DUV ne doit se substituer à une ordonnance pour un patient et être utilisé par commodité, pour des raisons de traçabilité et de respect des stocks et de ces PSL « très précieux ».

H. Différents PSL

1. Caractéristiques communes à tous les PSL

- Chaque unité thérapeutique est issue d'un don de sang.
- Ils sont obtenus par séparation (préparation primaire) des éléments du sang.
- Tous les PSL (hormis les exceptionnels CGRA et unités de sang total) sont déleucocytés (« leucoréduits ») pour limiter :
 - le risque d'allo-immunisation HLA ;
 - la libération de produits inflammatoires et donc les réactions frissons-hyperthermie ;

- le risque de transmission d'agents infectieux intracellulaires;
- le risque de survenue d'une GVH (greffon *versus* hôte).
- Après cette préparation, les PSL contiennent une quantité variable de plasma résiduel : de 20 à 30 ml en moyenne pour un CGR à près de 100 ml pour un CP — car presque tous les CP bénéficient actuellement d'une réduction de plasma à environ un tiers du volume (autrement : 300 ml de plasma résiduel environ).
- Leurs caractéristiques sont fixées par arrêté interministériel et sont relativement standardisées.
- Ils sont qualifiés sur le plan immunohématologique et sur le plan infectieux.
- Les qualifications infectieuses obligatoires sont vis-à-vis des VIH-1 et -2, HTLV-I et -II, hépatite C, hépatite B et syphilis; les qualifications optionnelles (en fonction d'un risque « donneur ») sont vis-à-vis du paludisme et de la maladie de Chagas (ou autres selon le contexte épidémique); des qualifications optionnelles pour disposer d'un stock de PSL sécurisés concernant principalement le CMV.
- Ils comprennent tous un seuil minimal de produit actif.
- Ils ont tous une date de péremption indiquée sur la poche.
- Ils sont suivis par la vigilance spécifique qu'est l'hémovigilance.
- Ils sont réputés intègres et non altérés lors de leur délivrance : tout aspect anormal doit conduire à retourner le PSL sans le transfuser.
- Tout PSL standard délivré pour un patient doit impérativement être transfusé dans les six heures suivant la réception dans le service de soins, sous condition d'un respect strict des bonnes pratiques de transport.

2. Principaux PSL

277

Concentrés de globules rouges

- Le CGR déleucocyté contient au moins 40 g d'hémoglobine, sous un volume d'environ 250 ml avec anticoagulant et solution de conservation. Il se conserve jusqu'à quarante-deux jours entre 2 °C et 6 °C.
- Les CGR sont délivrés, qualifiés conformes, avec les mentions minimales du groupe ABO et RH1 (RhD).
- Il existe cependant des CGR avec qualifications supplémentaires :
 - les CGR dits phénotypés : groupage déterminé pour cinq antigènes en plus du groupe ABO et RH1 : antigènes RH2, 3, 4, 5 et KEL1 (Rh C, E, c, e et Kell);
 - les CGR dits de phénotype étendu, qui comportent la détermination d'antigènes dans d'autres systèmes de groupes sanguins, comme FY (Duffy) ou JK (Kidd), etc.;
 - les CGR compatibilisés : un test de compatibilité a été effectué au laboratoire entre le sérum du receveur et les hématies de l'unité à transfuser;
 - les CGR CMV-négatifs : le donneur est séronégatif pour le CMV;
 - il existe aussi des transformations (qui sont des préparations secondaires) : CGR déplasmatisés, irradiés, congelés (conservés à une température inférieure à -80 °C dans le cas de CGR de phénotype rare), réductions de volume en particulier pour usage pédiatrique.

Concentrés plaquettaires

- Les concentrés plaquettaires (CP) sont de deux sortes :
 - issus de mélanges de CP standard (CPS), obtenus à partir de dons de plusieurs donneurs (en moyenne cinq ou six) et dénommés « mélanges de concentrés plaquettaires standard » (MCPS);
 - issus d'un don unique d'aphérèse plaquettaire, ou CP d'aphérèse (CPA).

- Le CPS déleucocyté (qui sert de base à la constitution des MCPS) comprend un minimum de $0,375 \times 10^{11}$ plaquettes. Le CPA comprend un minimum de $1,5 \times 10^{11}$ plaquettes.
- Sa durée de conservation maximale est de cinq jours et sa conservation avant délivrance se fait entre 20°C et 24°C sous agitation constante.
- La délivrance se fait préférentiellement dans le respect du groupe ABO RH1 (RhD) en fonction des possibilités (le caractère labile des plaquettes rend plus difficile la gestion de leur stock).
- Les CP peuvent avoir des qualifications (phénotypes HLA ou HPA, *cross-match*, CMV-négatif) ou subir des transformations primaires (inactivation des pathogènes dans certains établissements) ou secondaires (déplasmatisation, irradiation).
- Les CP sont actuellement réputés ne pas apporter d'anticorps anti-HLA : les CPA sont prélevés chez des hommes ou chez des femmes nullipares ou sans anticorps et les MCPS sont constitués avec un nombre réduit de dons féminins.

Plasmas thérapeutiques : en France, du plasma frais congelé

- Le plasma thérapeutique en France est toujours congelé/décongelé et stocké à une température de -25°C pendant un an (validité avant péremption); il est décongelé lors de la délivrance au patient.
- Il est encore à ce jour issu d'aphérèse et pas de sang total, mais ce point pourrait évoluer.
- Il est toujours sécurisé, soit par une quarantaine de deux mois (nouveau don « libératoire » ou contrôle biologique sans don), soit par l'application d'un traitement de viroatténuation (VA).
- Pour les PFC-VA, deux moyens sont actuellement autorisés³ :
 - l'un s'applique à des pools de plasma de cent donneurs : plasma inactivé par solvant-détergent (PVA-SD);
 - l'autre utilise un agent intercalant de la famille des psoralènes, le procédé Intercept®.
- On considère la bioéquivalence thérapeutique et des risques induits pour l'ensemble des PFC (sous réserve de nouvelle observation).
- (À noter qu'il est possible que le PVA-SD soit prochainement requalifié comme MDS; cela n'imposerait pas cependant sa distribution par les pharmacies ni sa surveillance par la pharmacovigilance; il pourrait rester sous gestion PSL : ce point sera à surveiller).

278

I. Principaux MDS

- Les MDS sont dérivés de pools de plasma subissant un fractionnement physicochimique, qui diffère en fonction des types de produit. Leurs caractéristiques communes sont une conservation longue (un à trois ans) et une sécurisation infectieuse (en particulier virale) appliquée pendant le processus de fabrication.
- Ils comprennent des fractions coagulantes ou procoagulantes, des fractions anticoagulantes, de l'albumine et des Ig ainsi que quelques autres produits.
- Ils bénéficient du statut de médicament, sont fabriqués selon des normes industrielles, délivrés par les pharmacies des hôpitaux et surveillés par la pharmacovigilance.
- Il existe quelques alternatives à certains de ces produits, issus non de facteurs plasmatiques mais de produits de l'ingénierie (recombinaisons génétiques); chaque type (plasmatisque humain et recombinant) possède des avantages et des inconvénients (effets indésirables) propres.

³ Le plasma VA par le bleu de méthylène a été retiré de la production récemment; d'autres procédés de VA sont en évaluation.

- Les principales fractions coagulantes ou procoagulantes issues du plasma sont :
 - le FVIII antihémophilique A ;
 - le FIX antihémophilique B ;
 - le vWF ;
 - le fibrinogène ;
 - le complexe prothrombinique (FX, FII, FVII, FIX) ;
 - le FVII ;
 - le FXI ;
 - le FXIII.
- Les principaux facteurs coagulants *recombinants* produits par ingénierie sont :
 - le FVII (activé) ;
 - le FVIII ;
 - le FIX.
- Les Ig sont de deux natures, polyvalentes ou spécifiques :
 - les polyvalentes sont disponibles pour les voies intraveineuse (préférentiellement immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, IVIG) ou sous-cutanée ;
 - les spécifiques sont disponibles pour les besoins immuno-hématologiques (prévention de l'allo-immunisation anti-RhD) par voie intraveineuse ou intramusculaire, ou pour des risques infectieux par voie intraveineuse (anti-virus de l'hépatite B) ou intramusculaire (antitétanique, antirabique).
- L'albumine se présente sous deux formes : albumine à 4 % iso-oncotique et albumine à 20 %.
- Les autres produits⁴ sont :
 - la colle biologique issue du fibrinogène ;
 - l'antithrombine III humaine ;
 - l'inhibiteur de la C1 estérase humaine ;
 - la protéine C humaine ;
 - l' α_1 -antitrypsine humaine.

J. Délivrance et conseil transfusionnel

La délivrance d'un PSL — hormis l'urgence vitale — est par définition nominative et s'effectue *via* un document informatique (de préférence) ou sous forme « papier », dûment documenté et signé par un médecin habilité dont la signature est enregistrée (comme pour les toxiques). L'ordonnance doit être impérativement accompagnée des documents de groupage sanguins et des résultats de la RAI pour les CGR. Les PSL vont être délivrés sous la forme de colisages, de préférence individualisés par patient pour éviter les confusions. Ces colisages doivent respecter les températures prescrites (les conteneurs auront donc été validés pour le maintien de la température et de l'intégrité des poches). Les PSL délivrés ne seront en principe pas repris par l'établissement de transfusion, sauf dans le cas où une traçabilité parfaite pourra être effectuée et enregistrée et dans de rares cas dérogatoires : un nombre raisonnable de produits sera donc délivré à la fois (deux à trois CGR à la fois au maximum, sauf circonstance particulière : greffe d'organe, circulation extracorporelle, etc.).

À tout moment, le prescripteur peut se faire conseiller dans sa prescription par un médecin référent pour le conseil transfusionnel, y compris dans le cadre d'une astreinte ; à l'inverse, le médecin de délivrance doit solliciter l'aval du médecin prescripteur en cas de modification

⁴

Des produits issus des plaquettes sont des MDS dans certains pays mais pas en France. L'utilisation de plaquettes autologues pour la réparation de cartilages et tendons est de pratique croissante, mais elle n'est pas sous la surveillance de la chaîne transfusionnelle.

de l'ordonnance (proposition complémentaire, non-respect d'une prescription « excessive », préparations secondaires, etc.).

Des qualifications et préparations secondaires peuvent être nécessaires.

Les principales qualifications sont :

- des CGR compatibles, en cas de RAI positive;
- des CGR phénotypés au-delà de ABO-RH1-KEL1 : RH2,3,4,5 et KEL1;
- des CPA sélectionnés pour leurs caractéristiques HLA I ou HPA (ou « cross-matchés » vis-à-vis du plasma du receveur);
- des PSL (CGR et CP) CMV-négatifs ou exceptionnellement pB19-négatifs (les indications étant pour l'un comme pour l'autre restreintes par consensus professionnels).

Les principales préparations secondaires sont :

- l'irradiation des PSL, en prévention d'une réaction du greffon *versus* hôte (GVH) post-transfusionnelle chez les patients considérés à risque (notamment les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques) ou de don familial;
- la déplasmatisation/lavage des CGR ou des CP, en cas d'allergies au plasma, etc.;
- la réduction de volume (pédiatrique en particulier).

La délivrance des PSL s'accompagne d'une feuille dite de délivrance qui doit être retournée à l'établissement de transfusion pour confirmer la transfusion et assurer la traçabilité (actuellement de 99,98 % en France). Cette opération de traçabilité peut (devrait) être réalisée par voie informatique.

Une dernière inspection des PSL délivrés et une vérification de la conformité des éléments de groupage, de délivrance et du colisage sont effectuées avant la remise du colis à l'agent hospitalier ou au prestataire assurant le transport (un enregistrement horaire est effectué entre toutes ces opérations par horodatage de la remise d'ordonnance et de la remise du colis).

K. Acte transfusionnel

L'acte transfusionnel débute par la réception du colis et la vérification de sa conformité en termes d'ordonnance, d'identité et d'intégrité physique des PSL, et des bonnes conditions de transport. Sauf protocole particulier validé par une convention (entreposage permettant de garder les CGR pendant vingt-quatre heures entre 2 °C et 10 °C dans une enceinte qualifiée), les personnels chargés de la transfusion disposent donc d'un maximum de six heures après la délivrance; durant ce laps de six heures, le PSL peut être conservé à température ambiante ou une enceinte thermostatée à la condition d'un protocole validé.

L'acte transfusionnel est un acte médical délégué à un(e) infirmier(e) diplômé(e) d'état (IDE) sous la double responsabilité du médecin prescripteur ou d'astreinte et de l'IDE réalisant l'acte : ces données sont à prendre en considération pour la réalisation de la transfusion et pour la responsabilité civile (assurée) et pénale (non assurée, à la charge du praticien).

Le médecin prescripteur doit avoir informé clairement et loyalement le patient (ou le parent ou tuteur, le cas échéant) ou la personne référente dite « de confiance »; il doit avoir une bonne connaissance de la loi de santé du 4 mars 2002 dite « loi Kouchner ». Pour cela, il doit connaître les principales complications de la transfusion sanguine et ne pas hypertrophier le risque infectieux ni sous-estimer les risques immunologiques, métaboliques ou dynamiques. Il ouvrira ou rouvrira un dossier transfusionnel pour ce receveur.

La personne réalisant la transfusion doit la préparer dans la chambre du patient et non en salle de soins, et procéder de la façon suivante :

- vérifier, par une question directe, l'identité du patient (dans la mesure du possible);
- procéder à la vérification ultime des documents transfusionnels;
- procéder à la vérification ultime du PSL (date de péremption; étiquette de groupage, intégrité, contrôle visuel d'hémoanalyse ou de trouble; heure limite de transfusion < 6 après la délivrance);

- procéder à la vérification ultime prétransfusionnelle, c'est-à-dire à l'épreuve globulaire dans le cadre d'une transfusion de CGR sur carton-test, et apprécier la compatibilité des groupes sanguins entre le produit transfusé et le patient;
- poser la transfusion;
- mesurer la tension artérielle, le pouls et la température;
- surveiller ces paramètres et le « confort » du patient, en restant présent de façon permanente pendant les dix à quinze premières minutes;
- puis surveiller régulièrement le déroulement de la transfusion;
- ne sous-estimer aucun signe d'inconfort, aucune plainte, même infime, du patient;
- au moindre doute, arrêter la transfusion tout en conservant la voie veineuse, appeler l'assistance médicale et effectuer à nouveau tous les contrôles.

On n'oubliera pas de retourner la confirmation de transfusion, de remplir le dossier transfusionnel et d'avertir le médecin correspondant d'hémovigilance hospitalier si un effet indésirable receveur est survenu.

L'EFS met à disposition (réglementaire) un « conseil transfusionnel » 24 heures sur 24, auquel il convient de recourir via l'ETS référent (site de délivrance) en cas de doute ou de questionnement.

V. Hémovigilance

Il existe depuis 1995 une hémovigilance dite « receveur » et depuis 2007 une hémovigilance dite « donneur ».

L'hémovigilance consiste à surveiller la chaîne transfusionnelle, à identifier et rapporter les incidents, accidents, et « presque incidents » — qu'on nomme désormais les incidents/accidents de la chaîne : ils n'ont pas donné lieu à un incident transfusionnel mais auraient pu, en théorie, induire un risque.

L'hémovigilance de l'établissement de santé ouvre et conserve le dossier transfusionnel de chaque patient. Elle surveille la survenue d'incidents/accidents et les rapporte dans le cadre d'une déclaration électronique pour enregistrement, conjointement :

- à son homologue de l'EFS ayant en charge l'hémovigilance déléguée du site transfusionnel où a été délivré le produit;
- à l'unité d'hémovigilance nationale de l'EFS;
- à l'ANSM;
- au coordonnateur régional d'hémovigilance, sous couvert de l'ARS.

L'hémovigilance est le moyen de repérer tous les dysfonctionnements pour éviter toute récurrence locale et également nationale par le partage d'informations. La base de données nationale permet le suivi des améliorations apportées aux processus et des marqueurs infectieux, et donc le suivi des risques. Ce dernier suivi est aussi lié aux autres vigilances, qui concourent à la sécurisation du processus transfusionnel, comme la matériovigilance et la réactovigilance, la pharmacovigilance, ainsi que l'identitovigilance.

VI. Coût des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang, analyse risque/bénéfice

Tous les PSL en France sont originaires de dons de sang bénévoles ; néanmoins, leur préparation et leur mise à disposition pour les patients, comportant toutes les étapes de la chaîne transfusionnelle indiquées ci-dessus, leur confèrent un coût (salaires des personnels de l'EFS, matériels, réactifs, dispositifs, informatique, etc.). Les ministères en charge du Budget et de la

Santé publient régulièrement le prix réactualisé de chacun des PSL et des suppléments de qualification et de préparations secondaires. La transfusion représente un coût non négligeable pour les établissements de soins, ce qui impose une politique de discernement dans leur commande et leur gestion, sans néanmoins prendre de risque quant aux besoins réels des patients. Il en va de même des MDS, qui sont gérés directement par les pharmacies hospitalières et dont la traçabilité est assurée par la pharmacovigilance. Ces médicaments sont onéreux : ils bénéficient d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et — pour certains — d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou de dérogations ; leur utilisation massive dans certains cas impose, comme pour les PSL, une bonne analyse risque/bénéfice pour les receveurs, en sachant que le risque est avant tout immunologique, parfois métabolique, exceptionnellement infectieux, mais qu'il doit être aussi « sociétal » (ne pas mettre en péril les approvisionnements).

VII. Systèmes de sécurité et surveillance

Chaque ETS est doté d'un système d'information sécurisé, capable de communiquer avec les laboratoires de biologie médicale hospitaliers et privés, les dépôts hospitaliers et — pour certains — avec certaines données « patients » pour l'hémovigilance et la traçabilité. Ces logiciels médicotechniques de l'EFS pilotent les surveillances d'alarmes. Les ETS sont aussi certifiés aux normes ISO 9001 et accrédités ou en cours d'accréditation (ISO 15189 ou 17025, EFL, WMDA, JACIE, etc.) pour toutes leurs activités si celles-là le recommandent ou l'exigent (laboratoire de biologie médicale).

Les établissements de soins, en regard, disposent d'interfaces informatiques et de systèmes de vigilance. Les établissements de soins transfuseurs, publics et privés, ont obligation de mettre en place des CSTH (comités de sécurité transfusionnels hospitaliers) ; dans les établissements de soins publics, cette entité est à présent une sous-commission de la commission médicale d'établissement (CME) et est dénommée SCSTH (sous-commission à la sécurité transfusionnelle hospitalière). Les activités des ETS sont autorisées et inspectées par l'ANSM à l'exception des activités de laboratoire de biologie médicale et des soins, qui sont agréées et inspectées par les ARS et validées par les organismes accréditeurs.

L'ensemble de ces dispositifs permet une surveillance efficace de toute la chaîne transfusionnelle, qui concourt largement à sa sécurisation remarquable dans le paysage de soins.

Annexe – Notions de base sur les systèmes de groupes sanguins et tissulaires et les anticorps dirigés contre ces groupes

Toutes les cellules de l'organisme portent à leur surface externe et/ou interne des molécules extrêmement diverses, mais dont certaines caractérisent des groupes cellulaires communs (origine commune, fonction commune ou partagée, etc.). La plupart de ces molécules sont relativement invariantes d'un individu à l'autre et ne subissent pas de contrôles génétiques, en particulier familiaux, dans la production d'allèles différents du même gène codant ces molécules ; en revanche, d'autres molécules sont sous le contrôle de gènes pour lesquels il existe des allèles variants, certains [très] fréquents et d'autres [très] rares ou encore exceptionnels — alors appelés « privés » par rapport à une molécule présente chez presque tous les individus qui est alors dite « publique ». Ces variants moléculaires ont néanmoins la même fonction. Il en va ainsi des systèmes de groupes sanguins, qui sont une collection de molécules soumises à des traductions génétiques variables de mêmes entités fonctionnelles (pour les molécules ayant une fonction connue). Ainsi, les groupes Rhésus sont des transporteurs d'ammonium intra-/

extracellulaires sur le plan fonctionnel : on dénombre une vingtaine de « groupes variants » de cette famille, chaque érythrocyte en portant un certain nombre. Ces variants vont être considérés comme des antigènes dans la mesure où ils sont reconnus comme des entités distinctes par des immunorécepteurs de l'immunité adaptative (ex-spécifique) et où leur détection est le plus souvent associée à une production d'anticorps, dont certains peuvent être conflictuels lorsqu'ils rencontrent l'antigène correspondant — rencontre à l'occasion d'une immunisation préalable, lors d'une transfusion ou de tout autre passage sanguin d'un autre individu (mère-enfant en particulier). C'est cette caractéristique de reconnaissance par l'immunorécepteur d'un lymphocyte T ou d'un lymphocyte B qui confère le caractère antigénique à la molécule variante et la définit comme antigène d'un érythrocyte, d'une plaquette ou d'un leucocyte (au sens large).

On va distinguer les principaux groupes sanguins érythrocytaires, plaquettaires et leucocytaires pouvant avoir une incidence dans le domaine de la transfusion sanguine.

Systèmes de groupes sanguins érythrocytaires

Il en existe une trentaine de familles, représentant plusieurs centaines d'antigènes différents, dont une demi-douzaine a une importance en transfusion sanguine. On distingue ici encore deux types d'antigènes de groupes sanguins bien distincts :

- les antigènes à base de déterminants sucrés, comme ceux du système ABO, mais aussi Hh, Ii, etc., sont génétiquement contrôlés par des gènes codant non pas ces sucres, mais pour les enzymes capables de transférer lesdits sucres sur une base protéique, une enzyme différente codant le transfert d'un sucre reconnu comme A ou B (leur absence étant le groupe O, le transfert des sucres A et B — deux enzymes — étant le groupe AB). Il y a différents variants A et B (surtout A), mais le type A1 est majoritaire (des antigènes de type minoritaire peuvent conduire à des iso-immunisations). Ces groupes sanguins sont particuliers, car ils sont associés à la présence d'anticorps sériques dirigés contre les antigènes absents, ce qui semble « aberrant » en l'absence d'immunisation mais qui prend du sens quand on sait que le ou les antigènes absents ont bien immunisé l'individu producteur d'anticorps — alors dit « naturel » — mais par voie digestive et par des bactéries recouvertes de ces mêmes déterminants sucrés. On est ici dans le cas d'une « iso-immunisation » ;
- tous les autres antigènes (protéiques et donc polypeptidiques) dont la fréquence de répartition est très variable, tant sur le plan de la quantité que d'un certain « jeu génétique », d'un individu à l'autre⁵ :
 - quelques-uns de ces antigènes se définissent par la présence ou l'absence du gène et de la protéine subséquente, et c'est le cas en particulier d'un des antigènes principaux qui est RH:1 (ex-Rhésus ou Rh) : il existe un gène *D* — présent ou absent — mais il n'existe pas de gène *d* correspondant ;
 - d'autres protéines se caractérisent par la présence antithétique des unes par rapport aux autres ; l'absence de protéine RH:2 (C) impose — sauf caractéristique génétique variante très particulière — la présence de la protéine RH:4 (c) ; il en est de même pour la protéine RH:3 (E) et de la protéine RH:5 (e). Un sujet qui n'exprime pas la protéine C (sujet RH:–2) est donc RH:4 et, du point de vue génomique, il possède le gène *c* en « double dose » (cc), un allèle hérité du génome paternel et un allèle hérité du génome maternel. Il en est de même pour KEL:1 (ex-K, ou Kell) et KEL:2 (ex-k ou Cellano), FY:1 et FY:2 (ex-Duffy a et b ou Fya/Fyb), JK:1 et JK:2 (ex-Kidd a et b ou Jk_a/Jk_b), etc. ;
 - dans un certain nombre de cas, certaines de ces molécules antithétiques — dont on attend au moins l'expression de l'une ou de l'autre — ne s'expriment pas et on observe un phénotype « muet » ; l'exemple le plus commun est l'absence d'expression de FY:1 et FY:2 chez un pourcentage relativement élevé d'Africains : en fait, ces personnes possèdent le gène mais n'expriment pas la protéine et, de fait, s'immunisent rarement

⁵ On insiste sur l'usage préférentiel de la nomenclature internationale.

contre l'introduction de l'antigène « absent » (le phénotype n'est pas tout à fait muet, car FY:3 est un antigène presque toujours associé à l'expression de FY:1 et/ou FY:2, et ces sujets africains n'expriment ni FY:1 ni FY:2 sont bien porteurs de FY:3);

- si l'expression ou la non-expression d'une protéine est extrêmement importante tant sur le plan biologique que, surtout, clinique — puisqu'elle peut rendre compte d'incidents voire d'accidents transfusionnels —, sur le plan biochimique, il s'agit le plus souvent d'une simple substitution d'un acide aminé pour la protéine et d'une base de nucléotide pour le gène. Cela rend compte de l'importance du mécanisme immunologique de reconnaissance puis d'immunisation qui peut se produire. Certains de ces antigènes sont très immunisants. On peut établir l'immunogénicité comme suit: RH:1 KEL:1 RH:3 RH:4 FY:1 JK:1 RH:5 RH:2 MNS:3 MNS:4; d'autres antigènes ne le sont qu'exceptionnellement; les conditions immunologiques — probablement immunogénétiques (« sensibilité ») — vis-à-vis de l'allo-immunisation ne sont que très partiellement connues.

Systèmes de groupes sanguins plaquettaires

Les plaquettes sanguines portent à leur surface de très nombreux types moléculaires, la plupart invariants (récepteurs de cytokines, récepteurs de l'immunité innée, etc., et bien sûr de la coagulation), et quelques variantes des molécules HLA de classe I (A, B, C, etc.) et HPA; les molécules HPA — une quinzaine identifiée à ce jour, dont trois d'importance transfusionnelle réelle — sont des allèles variants antithétiques (expression de l'un et/ou de l'autre : héritages maternel pour l'un, paternel pour l'autre; des deux allèles, l'un est fréquent, référencé a, et l'autre, b, est plus rare). L'immunisation vis-à-vis de ces deux types d'antigènes HLA et HPA est variable, non négligeable de fait — on le sait car environ 10 % des femmes s'immunisent contre des antigènes HLA de l'haplotype du père du fœtus dès la première grossesse, puis progressivement jusqu'à 25 % à la troisième grossesse et 33 % au-delà de quatre grossesses.

Dans le système HPA, l'immunisation la plus fréquente se fait contre l'antigène HPA1a chez les femmes HPA1b/HPA1b (10 %), et quelques femmes sur celles-là s'immunisent, selon un mécanisme encore imparfaitement connu.

Les conséquences en transfusion sont :

- d'abord la possibilité du passage d'un anticorps d'allo-immunisation de la mère vers son fœtus (porteur de l'antigène hérité de l'haplotype paternel) avec le risque de thrombopénie fœtomaternelle, gravissime par ses conséquences sur le fœtus, curable par transfusions de plaquettes et IVIG;
- ensuite les inefficacités voire les impasses transfusionnelles vis-à-vis des transfusions de CP en cas d'anticorps contre un antigène fréquent.

On note que les plaquettes n'expriment que très peu de molécules A ou B des groupes ABO, ce qu'on néglige donc; en revanche, on peut immuniser dans le système ABO via des transfusions de CP incompatibles via les GR résiduels; les transfusions de CP ABO compatibles sont réputées plus efficaces que dans les systèmes d'incompatibilité, d'abord cellulaire, ensuite plasmatique, et enfin mixtes. Des transfusions, chez des receveurs RH:–1, de CP de donneurs dont les érythrocytes portent l'antigène RH:1 peuvent immuniser contre RH:1 car il suffit de quelques érythrocytes résiduels dans certains cas (selon les cas, on prévoit une prophylaxie anti-D).

Systèmes de groupes sanguins leucocytaires

Les molécules portées par les leucocytes sont encore plus nombreuses et variables selon les différents types de leucocytes (une dizaine voire plus à ce jour); à part les molécules HLA déjà rencontrées, très peu posent de problèmes en transfusion, à l'exception d'anticorps anti-HLA

ou, exceptionnellement, HNA3 (un variant moléculaire de la molécule « normale » CD16 ou FcγRIII des polynucléaires) dans cette pathologie d'insuffisance respiratoire aiguë liée à la transfusion qu'est le *Transfusion-Related Acute Lung Injury* (TRALI). On note que l'immunisation par des molécules liées aux leucocytes, en particulier HLA, est devenue beaucoup plus rare depuis que les PSL sont systématiquement leucoréduits ; cependant, la grossesse reste une circonstance d'immunisation possible.

Points clés

- La transfusion sanguine reste irremplaçable. Trois types de produits sont d'usage courant : les CGR, les CP et le PFC ; des MDS (du plasma) sont aussi délivrés.
- Tous ces produits sont issus de dons anonymes, volontaires et non rémunérés en France, ce qui impose le respect des donneurs, des dons et des produits.
- La transfusion implique un établissement « producteur » qui délivre les produits sanguins qualifiés conformes et exempts d'agents infectieux transmissibles notoires. La transfusion implique aussi des autorités de surveillance et de vigilance, en particulier au sein des établissements hospitaliers. La surveillance appliquée à la transfusion est l'une des plus importantes de celles appliquées aux activités de santé en France.
- La transfusion apporte au receveur les produits biologiques qui lui sont strictement nécessaires ; il peut toutefois arriver que cette thérapie soit associée à des incidents ou à des accidents de différentes natures, mais de très faible occurrence pour les effets secondaires notables ou graves.
- Les produits sanguins labiles sont largement standardisés, en termes de quantité de produits actifs et de produits résiduels pouvant entraîner des effets indésirables notables, comme les leucocytes ($< 10^{-5}$ à 10^{-6} par produit, en France).
- Prescrire une transfusion impose quoi qu'il en soit une analyse risques/bénéfices et l'information claire et honnête du receveur ou de ses proches.
- La transfusion consiste en l'injection d'éléments figurés du sang et de molécules provenant d'un donneur non apparenté à un sujet qui possède un système immunitaire le plus souvent fonctionnel ; donneur et receveur sont réputés compatibles mais non identiques sur le plan immunogénétique, et l'injection de ces cellules (porteuses de molécules antigéniques) ou de ces molécules (dont il existe des variants génétiques puis protéiques) peut créer une « immunisation » avec apparition d'anticorps, dont l'importance clinique est variable, de majeure à négligeable.
- La transfusion consiste également à apporter, sous forme soluble ou sous une forme liée à des éléments cellulaires (GR, plaquettes), des molécules dont il existe des variants protéiques encodés génétiquement par des allèles géniques. Les produits transfusés sont vérifiés et étiquetés de telle sorte que les protéines pouvant être conflictuelles entre le donneur et le receveur soient bloquées et que ne soient délivrés au receveur que des produits compatibles (mais pas identiques : c'est impossible sur le plan de la génétique humaine).
- Le degré de différence entre les protéines du produit sanguin et la capacité du système immunitaire du receveur à répondre soit immédiatement (antigènes du système ABO) soit de façon différée (autres groupes) — liée à une capacité intrinsèque de l'individu à s'immuniser et à des capacités extrinsèques liées aux conditions de la transfusion — conditionnent la majeure partie des incidents immunologiques. Les incidents mineurs sont de l'ordre de 10^{-3} , les accidents difficiles à gérer cliniquement de l'ordre de 10^{-4} environ ; les accidents immunologiques sévères — dont les accidents ABO (la moitié étant mortels) — sont de l'ordre de 10^{-6} .
- Il demeure des risques infectieux résiduels associés à la transfusion malgré la qualification biologique : le risque parasitaire est de l'ordre de 10^{-7} , le risque viral de l'ordre de 10^{-6} et le risque bactérien sévère (principalement avec les CP) de l'ordre de 10^{-4} , ce qui est bien inférieur aux risques infectieux nosocomiaux des autres secteurs de soins.
- On insiste tout particulièrement sur un lien extrêmement fort don-produit-patient, qui permet une surveillance et une sécurisation quasi exhaustives de la transfusion, une thérapie tracée à presque 100 %, imposant un signalement immédiat et formel de tout effet indésirable observé. La surveillance des PSL se fait par l'hémovigilance et celle des produits sanguins stables par la pharmacovigilance (les effets secondaires des produits stables sont à ce jour négligeables).

Pour en savoir plus

ANSM. Recommandations sur l'utilisation des produits sanguins labiles.

<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Produits-sanguins-labiles>

Item 325 – UE 10 – Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indication, complications, hémovigilance

- I. Risques transfusionnels, règles de prévention, principes de traçabilité et d'hémovigilance
- II. Prescrire une transfusion des dérivés du sang
- III. Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée

Objectifs pédagogiques

- Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance.
- Prescrire une transfusion des dérivés du sang.
- Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée.

I. Risques transfusionnels, règles de prévention, principes de traçabilité et d'hémovigilance

Tout patient susceptible d'être transfusé doit recevoir une information claire, objective, en l'état de l'art (lequel évolue rapidement), de sorte qu'il puisse donner son consentement à la transfusion, en étant suffisamment éclairé pour prendre sa décision. L'information doit concerner :

- la probabilité du recours à la transfusion (et avec quels types de produits) ;
- l'existence ou non d'alternatives à la transfusion et leurs avantages et inconvénients ;
- les risques comparés de la transfusion et des alternatives ;
- les principaux types de risque (immunologiques, infectieux, métaboliques) et leurs fréquences relatives ;
- l'existence de mesures de prévention, détection et de surveillance des effets indésirables à court, moyen et long terme ; la traçabilité des produits sanguins.

L'information aux patients doit être conforme à la loi Kouchner du 4 mars 2002 ; cela étant, l'information doit être orale et le consentement doit être recherché ; la remise d'un document écrit est recommandée mais n'est ni obligatoire ni suffisante ; l'information doit être tracée dans le dossier transfusionnel pour des raisons médico-légales.

A. Principaux accidents immunologiques de la transfusion

Les incidents et accidents immunologiques constituent les plus fréquentes des complications transfusionnelles : ils sont aigus et immédiats (rarement) ou chroniques et différés (plus fréquemment).

1. Conflits érythrocytaires : les réactions hémolytiques

Les réactions hémolytiques sont presque exclusivement dues à un conflit immunologique entre les antigènes présents sur les membranes des hématies transfusées et les anticorps présents dans le plasma du patient (apport d'antigènes). Les anticorps concernés sont : les anticorps naturels du système ABO (accident exceptionnel mais possible en général par erreur humaine), responsables d'accidents immédiats, et les anticorps immuns irréguliers dirigés contre des antigènes des principaux systèmes immunogènes systèmes (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS).

La compatibilité — pas nécessairement l'identité — ABO doit faire l'objet des vérifications obligatoires prévues, sans dérogation, même en urgence ; les accidents sont toujours, dans ce groupe, des erreurs humaines ; son éviction impose en particulier le respect des procédures de groupage (et d'identification des tubes) et de contrôle prétransfusionnel.

Des accidents de même nature (anticorps dits naturels) plus difficiles à prévenir peuvent survenir dans des populations à risque (système Bombay/H).

Le risque majeur est un choc avec collapsus, apparaissant dans les minutes ou les heures qui suivent la transfusion, souvent compliqué de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'insuffisance rénale ou respiratoire aiguë.

Des anticorps d'immunisation peuvent être responsables d'hémolyse en général retardée (intratissulaire) dans les jours (2^e à 5^e ou 6^e) ; l'anticorps responsable peut ne plus être détectable sauf à mettre en œuvre des techniques complexes, alors qu'il peut réapparaître de façon différée.

On insiste pour le respect de la recherche (prétransfusionnelle) des anticorps irréguliers (RAI) pour prévenir ces incidents ou accidents :

- toute transfusion peut apporter des antigènes immunisants et la RAI post-transfusionnelle doit être prévue à distance ;
- des anticorps irréguliers (d'immunisation post-transfusionnelle ou post-gravidique) peuvent n'être responsables « que » d'inefficacité transfusionnelle, imposant une enquête immunologique.

2. Accidents (immunologiques) cardiopulmonaires

Les œdèmes pulmonaires lésionnels post-transfusionnels (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*, TRALI) représentent des syndromes de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnels survenant moins de six heures après la transfusion, se manifestant principalement par toux, dyspnée, hypoxie, hypotension et fièvre, infiltrats diffus à la radiographie pulmonaire, sans signe de surcharge circulatoire.

Les mécanismes semblent être multifactoriels, impliquant :

- une prédisposition du patient (gravité de son état) ;
- l'apport par le produit transfusé d'éléments inflammatoires qui activeraient les polynucléaires, qui s'accumuleraient au niveau de l'endothélium pulmonaire ;
- l'apport par le produit d'anticorps allant agresser les polynucléaires séquestrés dans le poumon (en particulier des anticorps anti-HLA).

Cette triade n'est pas systématique, rendant la prévention du TRALI complexe ; néanmoins, des mesures de réduction ont pu être mises en place.

Le TRALI est une complication grave de la transfusion, rare mais pas pour autant exceptionnelle.

3. Allo-immunisation antileucocytaire : réaction fébrile non hémolytique

La réaction fébrile non hémolytique (RFNH) est devenue peu fréquente et moins grave (du fait de la leucoréduction/déleucocytation systématique des PSL). Inflammatoire, elle se manifeste par de violents frissons et une hyperthermie, et survient souvent dès le début de la transfusion, surtout après transfusion de concentrés plaquettaires chez des sujets immunisés par des transfusions antérieures ou des grossesses.

4. « Réaction de greffon contre l'hôte » post-transfusionnelle

La réaction de greffon *versus* hôte (GVH) est exceptionnelle, mais la forme aiguë est mortelle. Elle est due à la greffe de cellules immunologiquement compétentes apportées par le sang du donneur à un receveur en immunodépression profonde. Elle est prévenue par l'irradiation des PSL chez les patients à risque : fœtus et nouveau-nés, (exceptionnels) dons dirigés, certaines greffes et tout particulièrement celles de cellules souches hématopoïétiques.

5. Immunisation anti-HLA et antigènes plaquettaires

L'immunisation anti-HLA est une immunisation fréquente dont la principale cause est la grossesse. Elle peut créer des situations difficiles à gérer sur le plan transfusionnel ; il en va de même — mais moins fréquemment — dans les systèmes plaquettaires HPA (*Human Platelet Antigen*).

6. Immunisation de l'hémophile A vis-à-vis du facteur VIII (plus rarement IX)

C'est un problème qui complique le traitement des hémophiles A ; particulièrement redoutée, cette éventualité est recherchée. En cas d'anticorps, la prise en charge du patient nécessite des moyens alternatifs (si possible) ou de contournement immunologique.

7. Incompatibilité protéique

Rare, elle peut être responsable de réaction de type anaphylactique ; elle est en général liée à des anticorps anti-IgA chez certains receveurs déficitaires congénitaux en IgA sérique (le déficit génétique le plus fréquent chez l'homme).

8. Réactions allergiques

Les réactions anaphylactiques ou les manifestations allergiques graves sont rares et difficiles à investiguer.

Les réactions allergiques ou de type allergique bénignes (érythème, prurit, urticaire, frissons, hypothermie passagère) sont les incidents les plus fréquents — ils cèdent facilement au traitement antihistaminique.

B. Principaux accidents non immunologiques de la transfusion

Il s'agit principalement d'accidents infectieux, d'accidents de surcharge et d'accidents métaboliques.

Les accidents de surcharge doivent être prévenus systématiquement. Les accidents bactériens — les plus fréquents des accidents infectieux et de très loin — sont particulièrement redoutés dans les transfusions de concentrés de plaquettes.

1. Accidents infectieux

Infections et maladies virales

- Les principaux virus transfusionnels, recherchés sur tous les dons par différents types de tests dont la biologie moléculaire (diagnostic génomique viral de l'ADN ou l'ARN), échappent au dépistage à cause de la fenêtre de mutité biologique dans un cas sur deux millions de dons (hépatite B) à quinze millions de dons (hépatite C), un sur quatre millions pour le VIH.
- Il est possible — en fonction de risques épidémiques particuliers (*West Nile Virus*, *chikungunya*, dengue, etc.) ou de filières des dons (plasma pour le fractionnement : HVA, pB19) — que d'autres virus soient transmis à partir du don d'un sujet asymptomatique ; en cas d'épidémie, ils sont recherchés.
- Outre la biologie de qualification du don, de nombreuses mesures d'évictions des dons à risque viral sont prises, en particulier lors de l'entretien médical au don.
- Des mesures de réduction de pathogènes sont applicables pour le plasma thérapeutique ou les concentrés de plaquettes, selon des décisions *ad hoc*.

Infections et maladies bactériennes

- Le risque d'infection par *Treponema pallidum* (agent de la syphilis) est prévenu par la qualification médicale des donneurs et des dons.
- Le risque de contamination des PSL (en particulier cellulaires) par des bactéries est le risque infectieux le plus fréquent ; exceptionnel avec les concentrés de globules rouges (CGR), il est rare mais non exceptionnel avec les CP, avec de nombreux types de germes à Gram négatif et positif.
- La prévention repose sur l'exclusion temporaire des candidats au don ayant présenté des signes d'inconfort pouvant être de nature infectieuse, ayant subi des soins dentaires, etc.

Infections et maladies parasitaires

- *Plasmodium spp.* et paludisme : le risque est très rare en raison d'une prévention spécifique.
- *Babesia microti* et autres *spp.* : exceptionnel en Europe.
- Risque en pays d'endémie : principalement la trypanosomiase (maladie de Chagas).

Agents non conventionnels

Les prions responsables de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) sont réputés transmissibles par transfusion sanguine mais le risque semble infime et des mesures de précaution élargies sont prises.

2. Accidents de surcharge des transfusions massives ou itératives

Surcharge volémique

Pendant ou au décours immédiat de la transfusion, une surcharge circulatoire peut être due à une transfusion trop rapide et massive (surtout chez le receveur insuffisant cardiaque), avec risque d'œdème pulmonaire aigu (OAP) ; le diagnostic différentiel principal est le TRALI mais on recherche un exceptionnel infarctus du myocarde ou une embolie pulmonaire. Ce risque n'est pas rare et il est le plus souvent évitable — ce qui le rend inacceptable.

Surcharge en citrate

Risque de complication des transfusions massives, en raison des solutions anticoagulantes contenues dans les PSL, avec manifestations à type de paresthésies, de tremblements, de troubles du rythme cardiaque.

Surcharge en fer

À moyen et long terme, hémochromatose post-transfusionnelle chez les malades polytransfusés chroniques en CGR.

C. Principes de traçabilité et d'hémovigilance

1. Définition de la traçabilité

La traçabilité est « l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un article ou d'une activité au moyen d'une identification enregistrée ». Il est donc nécessaire de mettre en place un processus d'acquisition d'informations à toutes les étapes du processus et avec toutes les informations enregistrables qui concourent à ce processus. Outre le fait que cette traçabilité transfusionnelle est fondamentale pour la qualité et la sécurité, elle est aussi réglementaire (obligatoire). Elle est le plus possible informatique même si quelques informations peuvent rester « papier » comme l'information du patient et la réalisation du contrôle ultime prétransfusionnel. Le lien « produits-patient » et les effets indésirables éventuels doivent impérativement être informatisés.

2. Hémovigilance

Champ de l'hémovigilance

L'hémovigilance s'étend sur toute la chaîne transfusionnelle (du donneur au receveur). Réglementaire et non dérogatoire, elle comprend « l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants (ainsi que les informations sur les incidents graves ou inattendus survenus chez les donneurs et le suivi épidémiologique de ceux-là) jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles en vue d'en prévenir l'apparition ».

L'hémovigilance prévoit donc pour tout produit sanguin labile :

- le signalement de tout effet inattendu ou indésirable lié ou susceptible d'être lié à l'usage thérapeutique de ce produit, le recueil, la conservation et l'accessibilité des informations relatives à son prélèvement, à sa préparation, à son utilisation ;
- l'évaluation et l'exploitation de ces informations en termes de prévention.

Organisation : le réseau d'hémovigilance

Il existe un réseau, défini réglementairement, de professionnels concourant à l'hémovigilance, à l'échelon de l'établissement de soins, de l'ETS référent, et de l'ARS (l'échelon national est assuré par l'ANSM). Tous les acteurs du système de santé (professions médicales et paramédicales) sont cependant impliqués dans le fonctionnement de l'hémovigilance, car ils doivent impérativement déclarer sans délai un incident dès son constat ou dès qu'ils en ont connaissance — ce point est réglementaire, opposable et légal : s'y dérober constituerait un délit (pénal). L'information est portée si possible à l'échelon local ou à défaut à l'échelon ETS, lesquels assureront la déclaration selon les modalités prescrites.

Tout établissement de santé public ou privé qui transfuse doit se doter d'un correspondant officiel et déclaré d'hémovigilance, et tenir une commission *ad hoc* (CSTH ou SCSTH).

Missions pour les correspondants d'hémovigilance

Elles peuvent être synthétisées ainsi :

- la traçabilité;
- les enquêtes ascendantes et descendantes;
- la déclaration des incidents transfusionnels;
- les investigations initiales en cas d'incident ou d'accident transfusionnel dans l'établissement;
- la gestion du dossier transfusionnel du patient (obligatoire).

Rôles et missions des CSTH et SCSTH

- Mise en œuvre des règles d'hémovigilance (traçabilité, déclaration des incidents transfusionnels, information du patient).
- Coordination des actions d'hémovigilance (circuit de transmission des informations).
- Surveillance du fonctionnement du dépôt de sang (organisation, transport des PSL, etc.).
- Mise en place d'un programme de formation des professionnels de santé en matière de transfusion sanguine.
- « Reporting » (selon les prescriptions réglementaires).

Déclaration obligatoire des EIR (événements indésirables receveur)

- Toute personne qui a connaissance d'un effet inattendu ou indésirable lors de la transfusion d'un PSL ou chez un malade transfusé doit le déclarer.
- Cette obligation s'impose à l'ensemble du personnel de santé, en particulier aux infirmiers et infirmières, ainsi qu'aux sages-femmes.
- Ce signalement d'EIR doit être fait sans délai et au plus tard dans les huit heures :
 - au correspondant d'hémovigilance de l'établissement dans lequel a été administré le produit;
 - au correspondant de l'ETS;
 - par tous les moyens disponibles localement.

Explorations complémentaires

Quelle que soit la gravité de l'effet indésirable, il faudra réaliser :

- une analyse des causes;
- un rapport complémentaire, parfois nécessaire dans le cas :
 - d'accidents ABO;
 - d'accidents bactériens (ou parasitaires);
 - de TRALI;
 - de TACO;
 - d'incidents de la chaîne (ex-grade 0) : incident qui — à l'EFS ou dans l'établissement de soins ou à l'interface — n'a pas eu de conséquence pour le patient mais lui a fait courir un risque ne serait-ce que potentiel.

3. Incidents graves

Un incident grave est un incident survenant à n'importe quelle étape de la chaîne, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables graves, incapacitants, nécessitant des soins ou mortels.

4. Effets indésirables

Les effets indésirables (« donneur » comme « receveur ») sont classés selon les critères de gravité suivants :

- grade 1 : non sévère ;
- grade 2 : sévère ;
- grade 3 : menace vitale immédiate ;
- grade 4 : décès.

Pour chaque déclaration d'effet indésirable, une analyse au cas par cas par le correspondant devra permettre d'établir le lien de causalité entre la transfusion de PSL et la survenue de l'effet indésirable. Les niveaux d'imputabilité sont classés selon les critères suivants :

- imputabilité 3, « certaine » : lorsque des éléments probants ne peuvent être mis en doute et permettent d'attribuer l'effet indésirable au don de sang ou de composant sanguin ;
- imputabilité 2, « probable » : lorsque les éléments d'appréciation disponibles incitent clairement à attribuer l'effet indésirable au don de sang ou de composant sanguin ;
- imputabilité 1, « possible » : lorsque les éléments d'appréciation disponibles ne permettent d'attribuer clairement l'effet indésirable ni au don de sang ou de composant sanguin ni à d'autres causes ;
- imputabilité 0, « exclue »/« improbable » : lorsque les éléments probants ne peuvent être mis en doute et permettent d'attribuer l'effet indésirable à d'autres causes que le don de sang ou de composants sanguins ou lorsque les éléments d'appréciation disponibles incitent clairement à attribuer l'effet indésirable à des causes autres que le don de sang ou de composants sanguins ;
- imputabilité NE (non évaluable) : lorsque les données sont insuffisantes pour évaluer l'imputabilité.

II. Prescrire une transfusion des dérivés du sang

293

A. En préalable : connaître les indications des transfusions de PSL

1. Indications de la transfusion de CGR

- L'indication se pose devant une anémie soit aiguë (déglobulisation par destruction ou hémorragie), soit chronique. Dans le cas de l'anémie aiguë, deux facteurs sont à prendre en considération : le déficit volémique (désamorçage de la pompe cardiaque) et l'hypoxie des tissus, dont le cerveau et le cœur.
- L'objectif de la transfusion de CGR est d'apporter de l'oxygène dans les tissus, qui n'est délivré que par l'hémoglobine, à la suite d'un passage de l'état ferrique à l'état ferreux d'un atome de fer. La transfusion de CGR corrige le déficit en hémoglobine. Le déficit isolé en fer n'est pas une indication transfusionnelle. Une bonne oxygénation du patient est nécessaire en parallèle à la transfusion.
- Sans qu'il y ait de réel consensus clinique, on considère qu'un sujet adulte ayant plus de 10 g/dl d'hémoglobine ne sera pratiquement jamais transfusé, et il le sera très probablement s'il a moins de 6 g/dl. Cependant, en dehors de la valeur de l'hémoglobine, il faut tenir compte de l'état clinique et de la pathologie responsable de l'anémie. Les valeurs seuils sont différentes chez l'enfant, le sujet âgé, les patients atteints d'hémopathies ou d'hémoglobinopathies, en insuffisance rénale ou coronarienne. La tolérance de l'anémie est très dépendante de sa rapidité d'apparition. Le volume de CGR à transfuser devra être calculé en fonction du taux d'hémoglobine à atteindre, dépendant du volume sanguin du sujet.
- Précautions immuno-hématologiques et immunologiques :
 - la compatibilité (pas nécessairement l'identité) ABO est systématiquement respectée et la compatibilité RH1 (RhD) est respectée pour autant que de possible et toujours chez la fillette et la femme en âge de procréer, et l'homme jeune polytransfusé ;

- la compatibilité RH-KEL est souhaitable chez le polytransfusé; la compatibilité étendue à d'autres groupes est souhaitable en cas de programme transfusionnel;
- les qualifications (CMV⁻) ou les préparations secondaires (comme l'irradiation) s'entendent dans le cas de consensus professionnels.

2. Indications de la transfusion de CP

La transfusion de plaquettes est soit prophylactique, soit thérapeutique. Les seuils font l'objet de discussions fréquentes et évolutives.

En oncohématologie, la transfusion *prophylactique* est de règle lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 10 giga/l ou 20 giga/l dans certaines situations.

En ce qui concerne la transfusion de plaquettes *thérapeutique*, le risque hémorragique existe en dessous de 100 giga/l. Des facteurs associés (infection, antibiothérapie, chimiothérapie) peuvent accroître ce risque. La transfusion de plaquettes est recommandée en cas d'intervention ophtalmologique ou neurologique à partir de 80–100 giga/l. Pour des gestes invasifs, la transfusion sera indiquée en cas de thrombopénie inférieure ou égale à 50 giga/l. Les CP délivrés précisent le nombre de plaquettes sur la poche; la quantité sera adaptée au besoin estimé du patient. Les transfusions de CP se font de préférence en compatibilité ABO (et si possible RH1). En dehors d'une immunisation, on ne tient pas compte du groupe HLA ou HPA. L'efficacité plaquettaire doit être suivie cliniquement et biologiquement. Les qualifications (CMV⁻) ou les préparations secondaires (comme l'irradiation) s'entendent dans le cas de consensus professionnels.

3. Indications de la transfusion de PFC

- Le PFC est délivré en cas de :
 - coagulopathie de consommation grave avec effondrement du taux de tous les facteurs de coagulation;
 - hémorragie aiguë avec déficit global des facteurs de la coagulation;
 - déficit complexe rare en facteur de la coagulation lorsque les fractions coagulantes correspondantes ne sont pas disponibles;
 - échange plasmatique dans le purpura thrombotique thrombocytopénique et la microangiopathie thrombotique ou le syndrome hémolytique et urémique.
- En cas de choc hémorragique, des transfusions de CGR, de CP et de PFC doivent être alternées, et ajustées l'état clinique.
- L'efficacité de la transfusion de PFC doit être jugée cliniquement et biologiquement.

Le déficit isolé de facteur de la coagulation pour lequel il existe un MDS n'est en aucun cas une indication de PFC. De même, le remplissage n'est jamais une indication de PFC : cela représente une faute thérapeutique.

4. Indication de la transfusion de concentrés de granulocytes

- Cette indication est exceptionnelle et posée devant des cas de déficit immunitaire avec infections gravissimes, résistant à l'antibiothérapie.
- Les concentrés de granulocytes sont de manipulation complexe sur tout l'ensemble de la chaîne transfusionnelle. Ils doivent être irradiés.

B. Prescrire la transfusion

- Cela nécessite de :
 - disposer des éléments cliniques (dont les antécédents transfusionnels) et biologiques obligatoires nécessaires l'indication;

- informer le patient de la possibilité ou de la décision d'une transfusion sanguine et tracer l'information dans le dossier transfusionnel du patient : un document d'information peut être remis cette occasion ; recueillir obligatoirement le consentement du patient ou de son représentant légal, et tracer dans le dossier transfusionnel ;
- garder la trace écrite du consentement, du refus ou de l'impossibilité d'informer le patient.
- La prescription est effectuée par un médecin identifié comme le médecin prescripteur, qui :
 - s'assure de l'information éclairée du malade ;
 - vérifie l'exécution et les résultats du bilan prétransfusionnel ;
 - joint les documents obligatoires de groupages sanguins valides (en leur absence, achemine les échantillons de sang permettant d'effectuer ces analyses) ;
 - rédige une ordonnance nominative comportant l'identification du patient, du service de soins, le nom et la signature du médecin prescripteur ; la nature et le nombre de produits demandés, les qualifications et transformations souhaitées ; la date de la prescription, la date et l'heure prévue de la transfusion, ainsi que l'indication de la transfusion pour les PFC, le degré d'urgence, le poids du patient et la numération plaquettaire du jour pour prescriptions de plaquettes.

NB : Les examens prétransfusionnels obligatoires et valides doivent être connus (cf. [chapitre 21](#)).

C. Délivrance de la prescription

Après la prescription, les PSL seront délivrés par le site transfusionnel ou le dépôt de délivrance au vu de :

- l'ordonnance signée du médecin ;
- les résultats des examens immuno-hématologiques, intégrés par voie informatique ou, à défaut, sur présentation des documents de groupage sanguin valides ;
- la RAI valide (de moins de soixante-douze heures sauf protocole vingt et un jours) ;
- la vérification d'un protocole transfusionnel particulier : CMV-négatif, irradiation, autres transformations/préparations secondaires, allogreffe de CSH (cellules souches hématopoïétiques), etc.

La délivrance conforme comportera :

- les PSL placés dans un sac étanche et conditionnés pour le transport à la température *ad hoc* ;
- le retour des documents transfusionnels ;
- la fiche de délivrance (FD) horodatée (date et heure de réception de l'ordonnance, date et heure de délivrance des produits), dont un double devra être retourné, complété, pour assurer la traçabilité (sauf en cas de traçabilité informatique).

D. Réalisation de l'acte transfusionnel

- Vérification à réception de la destination du « colis », de la conformité de la livraison (« vérification du colis ») puis de la conformité des produits livrés.
- Mise en place de la transfusion dans les meilleurs délais sans dépasser le délai de six heures.
- S'assurer de la disponibilité des documents nécessaires à la traçabilité : prescription du PSL, fiche de délivrance, dossier transfusionnel, documents indispensables à la réalisation de l'acte transfusionnel (groupe, RAI, etc.), documents antérieurs éventuels.
- Ouverture d'un dossier transfusionnel, selon procédure locale.
- Vérifications prétransfusionnelles au lit du malade (unité de lieu, de temps et d'action), en deux étapes :

- pour tous les PSL :
 - identification précise du patient, si possible par une question ouverte;
 - contrôles ultimes de concordance;
 - concordance avec l'identité du patient notée sur l'ordonnance, la FD et le document de groupage sanguin;
 - concordance du groupe sanguin mentionné sur le document de groupage sanguin du malade avec celui mentionné sur l'étiquette du produit;
 - concordance des données d'identification du produit notées sur l'étiquette avec celles de la FD, contrôle de la péremption du PSL;
- en plus, pour les CGR : contrôle ultime de la compatibilité biologique ABO.
- Pose de la transfusion sous la responsabilité d'un médecin identifié comme médecin transfuseur de proximité qui doit pouvoir se rendre immédiatement sur place, après la mesure des paramètres que sont la tension artérielle, le pouls et la température.
- *Cas particulier de l'urgence vitale* : le degré de l'urgence doit être mentionné sur l'ordonnance de prescription des PSL :
 - urgence vitale immédiate : si absence de groupe, délivrance sans délai de CGR non isogroupe = O RH : -1 avant la connaissance des résultats des examens réglementaires. Dans cette situation, les résultats d'une RAI ne sont pas nécessaires. En revanche, avant la pose de la transfusion, il faut effectuer les prélèvements afin de réaliser les examens d'immuno-hématologie;
 - urgence vitale : pas de RAI disponible, délivrance de CGR isogroupes ou compatibles dans un délai inférieur à 30 minutes, avec deux déterminations de groupe sanguin ABO RH-KEL1, avant la connaissance des résultats de la RAI;
 - urgence « relative » : nécessité de groupe sanguin ABO RH-KEL1 et RAI conformes, délivrance de CGR isogroupes ou compatibles dans un délai de deux à trois heures.

III. Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée

A. En préalable : gestes qui s'imposent après toute transfusion

1. Surveillance du malade

- Suivi post-transfusionnel clinique et biologique (vigilance pour les signes d'appels hémolytiques et infectieux).
- Surveiller activement toute survenue d'événement indésirable receveur (EIR) et/ou événement indésirable grave receveur (EIGR).
- Information au malade de la nature et de la quantité des PSL reçus (et/ou des MDS).
- Inscription en clair dans le dossier transfusionnel du patient.
- Courrier au médecin du parcours de soins.
- Prescription post-transfusionnelle : les textes actuels imposent une RAI de contrôle entre un mois et trois mois après la transfusion. À l'appréciation du médecin, un patient peut justifier d'un suivi sérologique. Dans tous les cas de positivité, le médecin ayant en charge le patient doit alerter sans délai le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins afin d'établir une FEIR (fiche d'effet indésirable receveur) et d'initier l'enquête transfusionnelle.

- Recherche d'une allo-immunisation (RAI).
- Surveillance d'une iatrogénie à long terme : hémochromatose, maladie infectieuse transmissible.

2. Signalement

Pour chaque effet indésirable ou incident, signaler l'événement au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins, qui remplira une FEIR, même si l'imputabilité est incertaine.

B. Signes d'intolérance

Les signes possibles traduisant la mauvaise tolérance d'une transfusion sont variés et non pathognomoniques. Tout signe d'intolérance doit être pris au sérieux et impose de renforcer la surveillance.

Parmi les signes les plus fréquents, les signes inflammatoires : hyperthermie avec ou sans frissons, allergies, signes cardiorespiratoires, intolérance digestive, choc ou décompensation, hémorragie, douleurs en particulier thoraciques ou lombaires.

L'observation d'un ou plusieurs de ces signes impose :

- l'arrêt immédiat de la transfusion et le maintien d'une voie d'abord pour la perfusion d'un soluté;
- l'appel du médecin de proximité et si besoin du conseil transfusionnel de l'ETS référent;
- l'examen clinique;
- la mise en place des mesures thérapeutiques immédiates (réanimation);
- l'envoi des poches (en cours de transfusion, déjà transfusées), des tubes de sang disponibles et des dispositifs de contrôle ultime effectués, selon la procédure locale — qui doit être connue — pour bilan d'effet indésirable;
- la déclaration d'hémovigilance selon la procédure en place.

Principaux accidents transfusionnels

- Ils doivent être expliqués aux malades (futurs transfusés ou transfusés possibles) de manière claire et intelligible, sans exagération ni banalisation.
- Bien que rares en comparaison des accidents nosocomiaux en général, les accidents sérieux ou graves liés à la transfusion sanguine sont de quatre ordres principaux : immunologiques, infectieux, de surcharge et métaboliques. Pour chaque catégorie, les accidents sont immédiats (aigus), différés ou chroniques.
- Parmi les complications immunologiques, on redoute l'exceptionnel et dramatique accident ABO, la détresse respiratoire aiguë liée à la transfusion (TRALI) et certaines (très rares) réactions allergiques/anaphylactiques; la réaction de greffon *versus* hôte (GVH) transfusionnel est exceptionnelle. La plupart des autres réactions immunologiques sont soit inflammatoires (aiguës), soit liées à des allo-immunisations vis-à-vis d'antigènes le plus souvent présents sur les cellules du donneur et absents sur celles du receveur (différées).
- Les complications infectieuses aiguës sont rarement virales et plus souvent bactériennes (surtout avec les CP) voire parasitaires. Les complications virales chroniques sont devenues exceptionnelles grâce aux mesures de sélection médicale des donneurs et de qualification biologique et génomique virale des dons pour les principaux virus : le risque résiduel est d'une occurrence pour plusieurs millions de transfusions.
- Les accidents de surcharge volémique sont possibles et à prévenir chez le sujet fragile.

Points
clés

- La transfusion sanguine concerne environ 500 000 patients par an (500 000 patients reçoivent des MDS).
- Toute transfusion ou injection de MDS n'est possible que parce que des donateurs bénévoles l'ont rendue possible.
- Toute la chaîne transfusionnelle — du donneur au receveur — reçoit une traçabilité complète et exhaustive et est surveillée par divers systèmes redondants; tout dysfonctionnement est *a priori* détectable et fait l'objet d'une déclaration et de la mise en place de mesures correctives.
- La transfusion et la chaîne transfusionnelle bénéficient de procédures de sécurité et de qualité robustes.
- La transfusion sanguine est cependant la rencontre de systèmes biologiques différents entre un produit donné et un receveur; on s'attache à rendre ces systèmes compatibles pour éviter ou limiter les complications immunologiques sévères. Les principales complications en termes de fréquence sont en effet immunologiques. Les complications infectieuses sont rares (bactériennes) ou exceptionnelles (infections par les virus classiquement transmissibles par voie sanguine).
- Les complications de la transfusion sont rares mais elles doivent avoir été expliquées préalablement au patient (explication tracée après le recueil également explicite du consentement et avant l'ouverture d'un dossier transfusionnel).
- Toute la procédure de la chaîne transfusionnelle — du groupage à la prescription, puis de l'entourage de l'acte transfusionnel jusqu'à la surveillance post-transfusionnelle — doit être connue et être scrupuleusement respectée; l'acte transfusionnel doit être surveillé; tout signe d'intolérance doit alerter et faire rechercher une aide spécialisée; tout événement doit impérativement être déclaré selon les procédures, qui doivent être connues.
- Aucune question avant d'initier un acte transfusionnel ou en cas de doute pendant sa réalisation ne doit rester sans réponse : un conseil médical transfusionnel est obligatoirement mis en place par l'ETS référent, 24 heures/24 — y recourir peut éviter une erreur potentiellement fatale.
- Les indications des produits transfusés, les seuils et les cibles peuvent différer selon les pathologies primitives ou causales et selon l'état du patient (âge, grossesse, etc.); se référer soit aux recommandations de l'ANSM/HAS, soit aux conférences de consensus professionnels ou aux sociétés savantes des disciplines.
- Les conditions de groupage sanguin et de RAI doivent être intégrées comme réflexes et surtout doivent être suivies à la lettre, sans dérogation, de même que la réalisation du contrôle ultime prétransfusionnel pour les CGR.
- En cas de doute, consulter et déclarer, même par excès.

Entraînement

Cas cliniques

Énoncés et questions

Cas clinique 1

Une femme algérienne de 23 ans vous consulte pour une asthénie d'apparition progressive depuis son dernier accouchement, il y a 4 mois, accompagnée d'une légère dyspnée d'effort. Elle allaite son bébé et a trois autres enfants, le premier âgé de 4 ans et des jumeaux (2 ans). Elle n'a pas d'antécédent médical pathologique. Elle n'a pas pris de médicament durant sa grossesse ni depuis. L'examen retrouve une pâleur cutanéomuqueuse. Il n'y pas d'ictère, ni d'adénopathie ou de splénomégalie. Elle n'a pas de syndrome hémorragique et n'a aucune symptomatologie digestive.

- Hématies : 3,5 téra/l
- Hémoglobine : 71 g/l
- Hématocrite : 24 %
- VGM (volume globulaire moyen) : 68 fl
- CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) : 28,6 %
- Plaquettes : 550 giga/l
- Réticulocytes : 1 % = 35 giga/l
- Leucocytes : 8,5 giga/l
 - neutrophiles : 68 % = 5,8 giga/l
 - éosinophiles : 2 % = 0,2 giga/l
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 25 % = 2,1 giga/l
 - monocytes : 5 % = 0,4 giga/l
- VS (vitesse de sédimentation) : 35 mm à la 1^{re} heure
- TP : 78 %
- TCK :
 - témoin : 30 s
 - malade : 32 s
- Fibrinogène : 3,4 g/l

Question 1

Vous évoquez une carence martiale. Pourquoi ?

Question 2

Quels sont les résultats attendus des examens d'exploration du métabolisme du fer s'ils sont demandés chez cette patiente (diminué, normal ou augmenté) ?

- Fer sérique :
- Ferritine sanguine :
- Transferrine sanguine :
- Capacité totale de fixation de la transferrine :
- Coefficient de saturation de la transferrine :

Hématologie

© 2014, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Question 3

En pratique, quels sont les examens du métabolisme du fer que vous demandez chez cette patiente ?

Question 4

Les examens demandés confirment la carence martiale et le bilan étiologique l'origine gynécologique. Vous décidez de mettre en route un traitement martial. Donnez les caractéristiques précises de ce traitement.

Question 5

Un mois plus tard, vous revoyez cette patiente en consultation. Sa symptomatologie clinique a disparu. Au bout de 3 mois de traitement, vous demandez un hémogramme.

- Hématies : 5,7 téra/l
- Hémoglobine : 121 g/l
- Hématocrite : 41 %
- VGM : 72 fl
- CCMH : 29 %
- Plaquettes : 350 giga/l
- Leucocytes : 8,1 giga/l
 - neutrophiles : 66 % = 5,3 giga/l
 - éosinophiles : 2 % = 0,2 giga/l
 - basophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - lymphocytes : 26 % = 2,1 giga/l
 - monocytes : 5 % = 0,4 giga/l

Le bilan martial est complètement normalisé. Décrivez et interprétez ces résultats.

Question 6

Quelle est votre hypothèse diagnostique et comment pouvez-vous la prouver ?

Question 7

Quelle est votre attitude vis-à-vis du traitement martial ?

Cas clinique 2

Mme M., 62 ans, est adressée pour anomalie de l'hémogramme. Cet examen a été demandé dans le cadre d'un bilan préopératoire pour hallux valgus. Elle présente pour seuls antécédents deux grossesses menées à terme. À l'examen clinique, vous retrouvez des adénopathies axillaires bilatérales d'environ 1,5 cm de diamètre. Il n'y a pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie.

- Hématies : 5,38 téra/l
- Hémoglobine : 157 g/l
- Hématocrite : 47 %
- VGM : 87 fl

- CCMH : 33 %
- Plaquettes : 220 giga/l
- Réticulocytes : 1 % = 53,8 giga/l
- Leucocytes : 30,0 giga/l
 - neutrophiles : 20 % = 6 giga/l
 - éosinophiles : 1 % = 0,3 giga/l
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 77 % = 23,1 giga/l
 - monocytes : 2 % = 0,6 giga/l
- VS : 12 mm à la 1^{re} heure
- TP : 78 %
- TCK :
 - T : 30 s
 - M : 32 s
- Fibrinogène : 3,4 g/l

Question 1

Interprétez l'hémogramme.

Question 2

Quelle est votre hypothèse diagnostique pour expliquer les anomalies de l'hémogramme ? Quel examen pratiquez-vous pour la confirmer ? Qu'en attendez-vous ?

Question 3

Si votre hypothèse diagnostique est confirmée, dans quel stade de la maladie doit-on classer cette hémopathie ?

Question 4

Si votre hypothèse diagnostique est confirmée, constitue-t-elle une contre-indication à l'intervention chirurgicale ?

Question 5

Votre hypothèse diagnostique est confirmée et il est décidé une abstention thérapeutique. Mme M. est régulièrement surveillée et 2 ans plus tard, elle se présente aux urgences avec une altération de l'état général, une fièvre à 38,5 °C, des sueurs nocturnes, associées à une évolution rapide de l'adénopathie axillaire droite qui mesure à présent 5 cm de grand axe.

- Hématies : 4,80 téra/l
- Hémoglobine : 140 g/l
- Hématocrite : 43 %
- VGM : 90 fl
- CCMH : 33 %
- Plaquettes : 190 giga/l
- Leucocytes : 15,0 giga/l
 - neutrophiles : 7 % = 1,1 giga/l
 - éosinophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 90 % = 13,6 giga/l
 - monocytes : 2 % = 0,2 giga/l

Quelle complication évoquez-vous ? Comment la confirmer ?

Cas clinique 3

Une femme de 70 ans consulte pour une asthénie croissante depuis 4 mois. Elle n'a aucun antécédent

particulier en dehors d'infections urinaires à répétition dont la dernière, il y a 3 mois, a été traitée par sulfaméthoxazole-triméthoprime. L'examen clinique retrouve une pâleur cutanéomuqueuse isolée. Voici le bilan réalisé.

- Hématies : 3,5 téra/l
- Hémoglobine : 95 g/l
- Hématocrite : 28 %
- VGM : 125 fl
- CCMH : 34 %
- Plaquettes : 140 giga/l
- Leucocytes : 5,0 giga/l
- Formule leucocytaire :
 - neutrophiles : 69 % = 3,6 giga/l
 - éosinophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 28 % = 1,4 giga/l
 - monocytes : 2 % = 0,2 giga/l
 - présence de polynucléaires hypersegmentés
- Réticulocytes : 1 % = 35 giga/l
- VS : 9 mm à la 1^{re} heure
- γ -GT : 18 UI/L (11-40)
- TSH : 1,3 mUI/L (0,5-3,5)

Question 1

Décrivez les anomalies de ce bilan.

Question 2

Énumérez en les argumentant vos hypothèses diagnostiques (de la plus probable à la moins probable compte tenu du contexte clinique).

Question 3

Un myélogramme est rapidement réalisé. Que recherche-t-il prioritairement ?

Question 4

Le myélogramme affirme la pathologie non maligne la plus vraisemblable compte tenu du contexte clinique et biologique de cette patiente. Quel(s) est (sont) le ou les éventuel(s) examen(s) complémentaire(s) que vous préconisez ?

Question 5

Vous décidez de débiter un traitement sur les seuls résultats du myélogramme. Décrivez ce traitement. Comment vérifier son efficacité ?

Cas clinique 4

M. S., 63 ans, trois enfants, ancien plombier, se plaint de céphalées évoluant depuis quelques semaines avec apparition il y a quelques jours de troubles visuels. Vous notez à l'examen clinique une érythrose faciale et palmaire, ainsi qu'une splénomégalie débordant à deux travers de doigts au-dessous du rebord costal gauche. Vous décidez de faire pratiquer un hémogramme.

- Hématies : 7,2 téra/l
- Hémoglobine : 195 g/l
- Hématocrite : 61 %
- VGM : 84 fl
- CCMH : 34,7 %

- Plaquettes : 589 giga/l
- Leucocytes : 12,0 giga/l
- Formule leucocytaire :
 - neutrophiles : 75 % = 9,0 giga/l
 - éosinophiles : 2 % = 0,2 giga/l
 - basophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - lymphocytes : 19 % = 2,3 giga/l
 - monocytes : 3 % = 0,3 giga/l
- Réticulocytes : 1 % = 29 giga/l
- VS : 0 mm à la 1^{re} heure

Question 1

Citez les anomalies présentes sur ce bilan.

Question 2

Faut-il confirmer la polyglobulie vraie ? Si oui, comment ? Si non, pourquoi ?

Question 3

Que devez-vous rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique pour orienter le diagnostic étiologique de cette polyglobulie ?

Question 4

Sachant que le patient avait eu des gaz du sang artériels (normaux) avant de vous consulter, quel est l'examen qui vous semble le plus utile pour rechercher une polyglobulie secondaire ? Que recherche-t-il ?

Question 5

Quels sont les éléments (dans l'énoncé) en faveur d'une polyglobulie primitive ?

Question 6

Quel examen sanguin doit être pratiqué en premier pour prouver une maladie de Vaquez ?

Question 7

Citez les autres examens qui peuvent être utiles pour prouver une maladie de Vaquez et les résultats attendus ?

Question 8

Le diagnostic de maladie de Vaquez est finalement posé chez ce patient. Quel est le risque immédiat encouru par M. S., et quelle est votre prise en charge immédiate ?

Cas clinique 5

Un homme de 72 ans, sans antécédent particulier, consulte pour une asthénie croissante et une dyspnée d'effort modérée évoluant depuis plusieurs mois. L'examen clinique retrouve une pâleur cutanéomuqueuse, des gingivorragies, quelques hématomes provoqués par des traumatismes peu importants. Il n'est pas retrouvé d'adénopathie ni de splénomégalie. Le patient est apyrétique. Il n'a pas de signes d'éthylisme, de trouble digestif ou neurologique. Il n'a pas de signe évocateur d'une pathologie thyroïdienne.

- Hématies : 2,7 téra/l
- Hémoglobine : 95 g/l
- Hématocrite : 29 %
- VGM : 107 fl
- Réticulocytes : 1 % = 27 giga/l

- Plaquettes : 40 giga/l
- Leucocytes : 2,6 giga/l
 - neutrophiles : 35 % = 0,9 giga/l
 - éosinophiles : 1 % = 0,02 giga/l
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 54 % = 1,4 giga/l
 - monocytes : 10 % = 0,3 giga/l
- VS : 20 mm à la 1^{re} heure

Question 1

Interprétez les données de l'examen clinique.

Question 2

Interprétez les données de l'hémogramme.

Question 3

Quelles pathologies devez-vous évoquer prioritairement chez ce patient ?

Question 4

Quels examens demandez-vous alors en première intention ? Vous obtenez par la suite les résultats du myélogramme qui a été pratiqué :

- os de dureté normale, moelle riche ;
- représentation quantitativement normale des différentes lignées médullaires ;
- présence d'une dyshématopoïèse avec micromégacaryocytes, et dysgranulopoïèse ;
- absence de cellules métastatiques ;
- frottis sanguin : présence de macroplaquettes, anisocytose, poikilocytose, polynucléaires neutrophiles hypogranulaires et hyposegmentés.

Question 5

Que pouvez-vous alors éliminer comme hypothèses diagnostiques ? Sur quels arguments ?

Question 6

Quelle est alors votre hypothèse diagnostique principale ? Sur quels arguments ?

Question 7

Quels examens complémentaires demandez-vous ?

Cas clinique 6

Mme S., âgée de 39 ans, consulte pour une dysphagie dans un contexte d'asthénie et de fièvre à 38,5 °C. L'examen clinique objective une angine érythémateuse isolée et une tension artérielle à 135/80 mm Hg. Cette patiente est secrétaire depuis 15 ans. Elle a dans ses antécédents une insomnie chronique traitée par diazépam (Valium®) depuis 5 ans, et une hypertension artérielle traitée par furosémide (Lasix®) depuis 3 ans. Son médecin prescrit un traitement par amoxicilline (Clamoxyl®). Cinq jours plus tard, devant l'absence d'amélioration clinique, Mme S. se présente aux urgences à 23 heures. Vous constatez à l'examen clinique une angine érythémateuse et des aphtes buccaux dans un contexte d'asthénie intense et de fièvre à 39,0 °C sans frissons, avec une tension artérielle à 125/75 mm Hg. Elle vous apporte les résultats d'un hémogramme pratiqué dans la journée, dont son médecin traitant n'a pas encore eu connaissance.

- Hématies : 4,2 téra/l
- Hémoglobine : 121 g/l
- Hématocrite : 36 %
- VGM : 86 fl
- CCMH : 34 %
- TCMH (teneur globulaire moyenne en hémoglobine) : 28 pg
- Plaquettes : 152 giga/l
- Leucocytes : 3,8 giga/l
- Formule leucocytaire :
 - neutrophiles : 1 % = 0,04 giga/l
 - éosinophiles : 0 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 94 % = 3,6 giga/l
 - monocytes : 5 % = 0,2 giga/l

Question 1

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? L'hémogramme présente les anomalies suivantes :

- A** Une anémie normocytaire.
- B** Une neutropénie.
- C** Une hyperlymphocytose.
- D** Une thrombocytose.

Question 2

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? En urgence, vous proposez :

- A** Hospitalisation.
- B** Hémo cultures.
- C** Antibiothérapie à large spectre empirique dès les hémo cultures faites.
- D** Antibiothérapie ciblée sur le germe lorsqu'il sera identifié et sur les résultats de l'antibiogramme.
- E** Arrêt immédiat de ses traitements habituels.

Question 3

Vous évoquez le diagnostic d'agranulocytose aiguë médicamenteuse. Quel examen devez-vous demander en première intention (un seul examen) ?

- A** Un myélogramme.
- B** Des cultures clonogéniques en présence de sérum du patient.
- C** Une biopsie de moelle.
- D** Un immunophénotypage.
- E** Une recherche d'autoanticorps anti-polynucléaires neutrophiles.

Question 4

Mme S. est hospitalisée. Quelques heures plus tard, un nouvel hémogramme et un myélogramme sont demandés.

Hémogramme :

- Hématies : 4,2 téra/l
- Hémoglobine : 121 g/l
- Hématocrite : 36 %
- VGM : 86 fl
- CCMH : 34 %
- TCMH : 28 pg
- Plaquettes : 65 giga/l
- Leucocytes : 2,6 giga/l
- Formule leucocytaire :

- neutrophiles : 1 % = 0,03 giga/l
- éosinophiles : 0 %
- basophiles : 0 %
- lymphocytes : 98 % = 2,5 giga/l
- monocytes : 1 % = 0,03 giga/l

Myélogramme :

- Prélèvement riche
- Mégacaryocytes en nombre normal sans anomalies morphologiques
- Blastes : 50 %, blastes de morphologie promyélocytaire avec corps d'Auer
- Érythroblastes : 30 %
- Granuleux : 5 %
- Lymphocytes : 8 %
- Monocytes : 5 %
- Plasmocytes : 2 %

Quelle (quelles) anomalie(s) relevez-vous ?

- A** Hyperlymphocytose.
- B** Présence de blastes circulants.
- C** Thrombopénie.
- D** Myélodysplasie.
- E** Macrocytose.

Question 5

Quel(s) examen(s) demandez-vous pour confirmer le diagnostic évoqué à la lecture du compte-rendu de myélogramme ?

- A** Un PET-scan.
- B** Un immunophénotypage médullaire.
- C** Un caryotype médullaire.
- D** Une recherche de transcrits anormaux par RQ-PCR.
- E** Une biopsie ostéomédullaire.

Question 6

Le diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire est retenu. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** En l'absence de syndrome hémorragique clinique, le bilan de coagulation n'est pas nécessaire.
- B** Le traitement repose uniquement sur la chimiothérapie.
- C** L'acide tout *trans*-rétinoïque doit être associé à la chimiothérapie car il diminue les effets secondaires.
- D** Le pronostic sous traitement de cette forme est meilleur que celui des autres leucémies aiguës myéloïdes.
- E** Puisqu'il s'agit d'une leucémie, l'antibiothérapie en urgence n'est pas nécessaire.

Cas clinique 7

Une femme de 60 ans, commerçante, sans antécédent médical particulier, se plaint depuis 1 mois d'une asthénie et d'une dyspnée d'effort progressivement croissante. On ne retrouve ni adénopathie, ni splénomégalie. Il existe un sub-ictère conjonctival. Le reste de l'examen clinique est normal (cardiologique, pulmonaire, neurologique, endocrinien, température). Vous demandez un hémogramme.

- Hématies : 2,0 téra/l
- Hémoglobine : 85 g/l

- Hématocrite : 25 %
- VGM : 125 fl
- CCMH : 34 %
- Réticulocytes : 2 % = 40 giga/l
- Plaquettes : 90 giga/l
- Leucocytes : 3,6 giga/l
 - neutrophiles : 40 % = 1,4 giga/l
 - éosinophiles : 7 % = 0,2 giga/l
 - basophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - lymphocytes : 47 % = 1,7 giga/l
 - monocytes : 5 % = 0,2 giga/l

Question 1

Citez et caractérissez les anomalies présentes sur cet hémogramme.

Question 2

Citer les deux carences vitaminiques qui peuvent être responsables de ce tableau.

Question 3

Citer les autres étiologies possibles de son anémie.

Question 4

Parmi les maladies suivantes, une seule est compatible pour cette malade avec les données cliniques et biologiques dont vous disposez déjà. Laquelle ?

- Agglutinines froides sans hémolyse.
- Anémie inflammatoire.
- Splénomégalie myéloïde.
- Leucémie lymphoïde chronique.
- Maladie de Biermer.
- Maladie de Minkowski-Chauffard.

Question 5

Quels examens demandez-vous ? Citez-les dans l'ordre où vous les demandez et donnez les résultats que vous en attendez.

Question 6

Le diagnostic est confirmé. Donnez les caractéristiques principales du traitement.

Question 7

En l'absence de traitement, quelles sont les complications à redouter ?

Cas clinique 8

L'hémogramme d'une femme de 75 ans, en bon état général et avec un examen clinique normal, est le suivant.

- Hématies : 4 téra/l
- Hémoglobine : 125 g/l
- Hématocrite : 39 %
- VGM : 97 fl
- CCMH : 32 %
- Plaquettes : 180 giga/l
- Leucocytes : 26,0 giga/l
 - neutrophiles : 13 % = 3,4 giga/l
 - éosinophiles : 0 %
 - basophiles : 1 % = 0,3 giga/l
 - lymphocytes : 84 % = 21,8 giga/l
 - monocytes : 2 % = 0,5 giga/l

Question 1

Interprétez l'hémogramme.

Question 2

Quel est le diagnostic le plus probable, et sur quels arguments ?

Question 3

Quel examen demandez-vous pour affirmer le diagnostic ? Quels résultats de cet examen sont attendus dans une forme typique ?

Question 4

Faut-il traiter cette patiente ? Justifiez votre réponse. La patiente reste stable cliniquement et biologiquement pendant 2 ans. Elle revient vous consulter car elle décrit une asthénie, une dyspnée d'effort d'apparition brutale. L'examen clinique révèle une splénomégalie, une pâleur cutanéomuqueuse et un sub-ictère. L'hémogramme est le suivant.

- Hématies : 2,7 téra/l
- Hémoglobine : 80 g/l
- Hématocrite : 24 %
- VGM : 90 fl
- CCMH : 33 %
- Réticulocytes : 10 % = 270 giga/l
- Plaquettes : 450 giga/l
- Leucocytes : 30 giga/l
 - neutrophiles : 10 % = 3,0 giga/l
 - éosinophiles : 0 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 89 % = 26,7 giga/l
 - monocytes : 1 % = 0,3 giga/l

Question 5

Interprétez les données de l'examen clinique et de l'hémogramme.

Question 6

Quel diagnostic suspectez-vous ?

Question 7

Quel bilan biologique demandez-vous, en le hiérarchisant ?

Cas clinique 9

Une femme de 72 ans, ancienne institutrice, mariée (trois enfants), vous demande un bilan biologique car elle n'en a pas eu depuis 2 ans. Elle ne fume pas et n'a pas d'hypertension artérielle ou d'autre facteur de risque cardiovasculaire. Elle a été opérée il y a 2 ans de la vésicule biliaire sans complications. Son hémogramme était normal. Elle est apyrétique et son examen ne montre pas de syndrome hémorragique ou thrombotique. Il n'y a pas d'adénopathie périphérique ou de splénomégalie.

- Hématies : 4,5 téra/l
- Hémoglobine : 125 g/l
- Hématocrite : 40 %
- VGM : 89 fl
- CCMH : 31 %
- Plaquettes : 800 giga/l

- Leucocytes : 8 giga/l
 - neutrophiles : 55 % = 4,4 giga/l
 - éosinophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - basophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - lymphocytes : 35 % = 2,8 giga/l
 - monocytes : 8 % = 0,6 giga/l
- TP : 90 %
- TCK (t/M) : 33/32 s

Question 1

Citez les causes possibles de l'anomalie présente sur ce bilan.

Question 2

Quel bilan sanguin complémentaire prescrivez-vous ? Justifiez votre réponse.

Question 3

Quel est le diagnostic le plus vraisemblable et pourquoi ?

Question 4

Le bilan à la recherche d'une cause secondaire est négatif. Faut-il faire des examens hématologiques supplémentaires ? Si oui, lesquels ?

Cas clinique 10

Un homme de 42 ans, professeur de mathématiques, d'origine caucasienne, consulte pour une asthénie et une dyspnée d'effort progressivement croissantes depuis 8 jours. Il a été opéré d'une lithiase de la vésicule biliaire il y a 5 ans (sans complication). Il n'a pas de fièvre et à l'examen vous retrouvez un ictère modéré, cutané et muqueux et une splénomégalie (3 cm sous les côtes) isolée sans signe d'hypertension portale. Les urines sont foncées, les selles normalement colorées et le reste de l'examen est normal. Le patient signale deux épisodes identiques mais moins importants il y a 3 et 8 ans, spontanément résolutifs. Il ne prend pas de médicaments. Il a deux enfants (8 et 6 ans, en bonne santé). Ses parents sont originaires de Touraine. Son père a été splénectomisé à l'âge de 40 ans pour une raison inconnue du patient.

- Hématies : 3 téra/l
- Hémoglobine : 100 g/l
- Hématocrite : 28 %
- VGM : 93 fl
- CCMH : 36 %
- Réticulocytes : 9 % = 270 giga/l
- Plaquettes : 502 giga/l
- VS : 38 mm à la 1^{re} heure
- Leucocytes : 7,0 giga/l
 - neutrophiles : 40 % = 2,8 giga/l
 - éosinophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - basophiles : 1 % = 0,1 giga/l
 - lymphocytes : 50 % = 3,5 giga/l
 - monocytes : 8 % = 0,5 giga/l
 - érythroblastes : 3 %

Question 1

Décrivez les anomalies présentes sur ce bilan.

Question 2

Compte tenu de l'ensemble des informations dont vous disposez, quel est le mécanisme le plus vraisemblable de l'anomalie présente au niveau des hématies ?

Question 3

D'autres examens sanguins auraient pu être demandés pour rechercher ce mécanisme, indépendamment de la recherche étiologique : lesquels ? Comment auraient-ils été modifiés ?

Question 4

Quelle est la maladie la plus vraisemblable compte tenu du contexte clinique et biologique dont vous disposez ? Citez les éléments (présents ou absents) en faveur de cette hypothèse diagnostique.

Question 5

Quels examens demandez-vous pour argumenter ce diagnostic et quels résultats en attendez-vous ?

Question 6

En cas de confirmation du diagnostic, quelles sont les mesures thérapeutiques envisageables ? Explicitiez votre réponse.

Cas clinique 11

Un homme de 25 ans, sans antécédent médical important, consulte pour une asthénie modérée et une sensation de gêne postprandiale dans l'hypochondre gauche. Votre examen révèle une splénomégalie débordant le grill costal de 2 cm, ferme, indolore et sans signe d'hypertension portale. Il est apyrétique, n'a pas de foyer infectieux ou de porte d'entrée. Un hémogramme pratiqué il y a 2 ans, avant une appendicectomie, était normal.

- Hématies : 4,8 téra/l
- Hémoglobine : 140 g/l
- Hématocrite : 43 %
- VGM : 90 fl
- CCMH : 33 %
- Plaquettes : 550 giga/l
- VS : 8 mm à la 1^{re} heure
- Leucocytes : 80,0 giga/l
 - neutrophiles : 70 % = 60,0 giga/l
 - éosinophiles : 2 %
 - basophiles : 3 %
 - lymphocytes : 3 % = 2,4 giga/l
 - monocytes : 1 % = 0,8 giga/l
 - promyélocytes : 5 % = 4,0 giga/l
 - myélocytes : 7 % = 5,6 giga/l
 - métamyélocytes : 9 % = 7,2 giga/l

Question 1

Décrivez les anomalies présentes sur ce bilan.

Question 2

Quel diagnostic doit être évoqué en premier ? Justifiez votre réponse.

Question 3

Quels examens devront être pratiqués pour l'affirmer ? Quels sont les résultats attendus ?

Cas clinique 12

Un homme de 63 ans, sans antécédent médical particulier, présente une asthénie apparue depuis 3 mois, pâleur et sensation de ballonnement abdominal postprandial. L'examen objective une splénomégalie, atteignant l'ombilic, associée à une hépatomégalie modérée, sans signe infectieux ni signe d'hypertension portale. Il n'y pas d'adénopathie.

- Hématies : 3,7 téra/l
- Hémoglobine : 99 g/l
- Hématocrite : 31 %
- VGM : 84 fl
- CCMH : 33 %
- Réticulocytes : 2 %
- Plaquettes : 800 giga/l
- Leucocytes : 20,0 giga/l
 - neutrophiles : 64 % = 12,8 giga/l
 - éosinophiles : 0 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 15 % = 3,0 giga/l
 - monocytes : 6 % = 1,2 giga/l
 - promyélocytes : 1 % = 0,2 giga/l
 - myélocytes : 6 % = 1,2 giga/l
 - métamyélocytes : 8 % = 1,6 giga/l
 - érythroblastes : 6 %
- Présence d'anneaux de Cabot, de corps de Jolly et d'hématies en larme sur le frottis sanguin.

Question 1

Décrivez les anomalies présentes sur cet hémogramme.

Question 2

Citez les causes possibles de l'anomalie présente au niveau de la formule leucocytaire en les hiérarchisant en fonction des données connues chez ce patient.

Question 3

Faut-il demander d'autres examens pour affirmer le diagnostic ? Lesquels ?

Cas clinique 13

Benjamin, 18 ans, consulte son médecin traitant pour des épistaxis à répétition depuis 1 semaine. Une consultation spécialisée auprès d'un ORL est demandée. Trois jours plus tard, le jeune homme se présente à nouveau au cabinet pour un hématome volumineux de la cuisse, consécutif à une chute dans les escaliers. À l'examen, le médecin traitant note un hématome de la cuisse gauche mesurant plus de 10 cm. Au niveau des jambes, il existe un purpura diffus et des ecchymoses des deux avant-bras. Vous notez également des bulles hémorragiques sur la langue. Le reste de l'examen est normal. Un premier bilan biologique montre les résultats suivants.

- Hématies : 3 téra/l
- Hémoglobine : 90 g/l
- Hématocrite : 28 %
- VGM : 93 fl
- CCMH : 34 %
- Réticulocytes : 0,9 % = 27 giga/l
- Plaquettes : 9 giga/l
- TQ : 35 %
- TCK :
 - patient : 110 s
 - témoin : 30 s
- Fibrinogène : 0,9 g/l
- Leucocytes : 3 giga/l
 - neutrophiles : 50 % = 1,5 giga/l
 - éosinophiles : 2 % = 0,06 giga/l
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 20 % = 0,6 giga/l
 - monocytes : 6 % = 0,18 giga/l
 - promyélocytes anormaux : 22 % = 0,66 giga/l

Question 1

Indiquez les éléments de gravité de ce tableau hémorragique et votre hypothèse clinique sur leur étiologie. Quel(s) mécanisme(s) biologique(s) suspectez-vous et pourquoi ?

Question 2

Quelle est votre hypothèse diagnostique principale ? Quels examens vous permettront d'affirmer définitivement le diagnostic ? Explicitiez les résultats attendus avec quelques bases de physiopathologie.

Question 3

Indiquez le bilan biologique et paraclinique complémentaire nécessaire à la prise en charge.

Question 4

Quelle est la prise en charge en première intention ?

Cas clinique 14

Vous recevez un homme de 19 ans, adressé par son médecin traitant pour des lombalgies persistantes. Il a eu un accident de scooter il y a 2 mois avec bilan radiologique négatif aux urgences (simples contusions au niveau du bassin et du rachis lombaire). Les douleurs ont réapparues au niveau lombaire, dorsal, et du bassin, sans nouveau traumatisme, et le réveil parfois la nuit ; elles cèdent partiellement sous antalgiques et AINS. Il n'a pas d'autre antécédent hormis une cryptorchidie droite opérée dans l'enfance. À l'interrogatoire, il rapporte également une sensation bizarre en se rasant le côté gauche du visage, comme si « la peau était endormie ».

À l'examen, il est en bon état général, apyrétique. L'examen rhumatologique et neurologique est normal. Vous notez une splénomégalie, une hépatomégalie à 2 cm, un ganglion axillaire bilatéral de 1,5 cm et une tumeur testiculaire droite de 4 cm.

Les radiographies simples du rachis total et du bassin sont normales. Le bilan biologique est le suivant.

- Hématies : 4,4 téra/l
- Hémoglobine : 133 g/l
- Hématocrite : 41 %
- VGM : 93 fl
- CCMH : 33 %
- Plaquettes : 110 giga/l
- Na : 138 mmol/l ; K : 3,7 mmol/l ; urée : 5 mmol/l ; créatinine : 95 mmol/l ; Ca : 2,4 mmol/l
- VS : 75 mm à la 1^{re} heure ; CRP : 60 mg/l ; électrophorèse des protéines normale
- ASAT : 55 U/L ; ALAT : 70 U/L ; PAL : 200 U/L ; γ -GT : 105 U/L ; bilirubine libre : 3 mmol/l ; bilirubine conjuguée : 12 mmol/l
- Leucocytes : 3,2 giga/l
 - neutrophiles : 50 % = 1,6 giga/l
 - éosinophiles : 0 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes atypiques : 45 % = 1,44 giga/l
 - monocytes : 5 % = 0,16 giga/l

Question 1

Quel diagnostic hématologique évoquez-vous ? Comment expliquez-vous les symptômes du patient ?

Question 2

Discutez les diagnostics différentiels du tableau clinique et du tableau biologique.

Question 3

Quels examens réalisez-vous pour le diagnostic positif ?

Question 4

Quels examens importants ne faut-il pas oublier dans la prise en charge préthérapeutique ?

Question 5

Quelles sont les grandes lignes du traitement de cette hémopathie ?

Cas clinique 15

M. R., 40 ans, fume régulièrement depuis l'âge de 16 ans (un paquet par jour en moyenne). Il se plaint depuis quelques semaines d'asthénie, d'une toux non productive notamment en position étendue. À l'examen clinique, on note une adénopathie sus-claviculaire droite de 4 cm de diamètre et une turgescence des veines jugulaires. Une radiographie pulmonaire puis un scanner thoracique montrent des adénopathies médiastinales volumineuses (5 cm/4 cm pour la plus grosse, dans le hile droit, 2 cm pour les autres), paratrachéales et hilaires bilatérales. Un lymphome malin est évoqué sur cet aspect.

Question 1

Quels diagnostics peut-on envisager devant ce tableau médiastinal ? Discutez les arguments en faveur d'un lymphome et ceux qui peuvent faire évoquer ou écarter une autre étiologie. Dans les lymphomes, quels sont les grands types à envisager ?

Question 2

Il s'agit d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à grandes cellules B. Indiquez avec précision la procé-

sure (clinique et biologique) qui vous permet de parvenir au diagnostic.

Question 3

Indiquez le bilan d'extension et le bilan biologique et paraclinique pertinents pour la prise en charge de ce patient.

Question 4

Indiquez les facteurs pronostiques (cliniques et biologiques) importants dans ce type de lymphome.

Question 5

Une chimiothérapie de type R-CHOP est débutée, sous formes de cures tous les 14 jours, en hôpital de jour. Dix jours après la deuxième cure, le patient appelle son médecin traitant du fait d'une fièvre à 39 °C. Quelle anomalie biologique recherchez-vous en urgence ? Si cela est confirmé, quelle est la conduite à tenir ?

Cas clinique 16

Mme D., 62 ans, sans antécédents particuliers, a noté depuis quelques mois des adénopathies cervicales bilatérales, de 2 à 3 cm de diamètre, qui ne la gênent pas et n'apparaissent pas évoluer rapidement. Elle ne se sent pas malade. À l'examen, vous notez également des adénopathies axillaires bilatérales et inguinales, de la même taille. Vous évoquez un diagnostic de lymphome malin.

Question 1

Sur les arguments cliniques, quel grand type de lymphome évoquez-vous ?

Question 2

Quelle va être votre démarche lors de cette première consultation (prescription d'examens biologiques : donnez-en la liste ; procédure diagnostique : décrivez la démarche et les résultats attendus).

Question 3

Il s'agit bien d'un lymphome folliculaire à petites cellules. Décrivez le bilan d'extension paraclinique.

Question 4

Citez les grands principes de traitement de ce type de lymphome.

Question 5

En général, citez les modalités évolutives de ce type de lymphome.

Cas clinique 17

Une femme de 30 ans est hospitalisée pour essoufflement depuis 48 heures pour des efforts minimes. Elle revient d'un voyage en avion en provenance de Tahiti 2 jours plus tôt. Un angioscanner thoracique est réalisé en urgence et met en évidence une embolie pulmonaire droite. La patiente pèse 55 kg et n'a pas d'antécédents personnels ni familiaux notables.

Question 1

Quelles sont les modalités de mise en route du traitement anticoagulant ? Justifiez votre choix.

Question 2

Quelle est la surveillance biologique ?

Question 3

Quelles sont les modalités de relais par antivitamine K (AVK) ?

Question 4

Quels conseils pratiques donnez-vous à la patiente ?

Question 5

Quelle est la durée du traitement ?

Cas clinique 18

Une femme de 45 ans est traitée par un AVK au long cours après la pose, 4 ans auparavant, d'une valve mécanique en position mitrale. La patiente prend quotidiennement un comprimé de Previscan® (fluidione) [soit 20 mg/j]. Elle a pendant 2 jours tous les symptômes d'une gastro-entérite aiguë : fièvre, diarrhée et vomissements. Elle absorbe, sans avis médical, de l'aspirine et des antiseptiques intestinaux. Le lendemain, elle vous consulte car elle souffre de gingivorragies.

Question 1

Quelle est l'origine la plus probable de ces gingivorragies ? Quel examen biologique va confirmer le diagnostic ?

Question 2

L'INR est à 8. Quelle est la zone thérapeutique attendue chez cette patiente ? Quelle est votre attitude thérapeutique ?

Question 3

Quels sont les facteurs ayant provoqué cette situation hémorragique ?

Question 4

Quelle est la prise en charge spécifique au surdosage en AVK de cette patiente ?

Cas clinique 19

Une femme de 17 ans vous est adressée pour le bilan d'une thrombose de la veine iliaque primitive gauche survenue 7 mois auparavant. Elle a été traitée pendant 6 mois par un antivitamine K (Fluidione®). L'échographie Doppler veineux des membres inférieurs réalisée à la fin de ce traitement a montré une disparition complète du thrombus. À l'interrogatoire, vous apprenez qu'elle a eu une amygdalectomie à l'âge de 6 ans et qu'elle a un asthme allergique, traité à la demande par bronchodilatateur (salbutamol). Sa grand-mère maternelle est décédée d'un cancer du sein à l'âge de 61 ans. Il n'y a pas d'autres antécédents familiaux notables. Elle n'a pas de traitement médicamenteux, mais précise qu'elle avait une

contraception orale œstroprogestative (association d'éthinylestradiol et de gestodène) depuis 3 mois avant sa phlébite.

Lors de la consultation, la patiente se plaint d'asthénie et d'éruptions maculeuses érythémateuses apparaissant après exposition solaire sur les zones découvertes. Ces lésions persistent environ 2 semaines avant de disparaître spontanément. À l'examen clinique, vous retrouvez quelques varicosités du membre inférieur gauche sans œdème et sans dermite ocre. L'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale. L'abdomen est souple et indolore. Il n'y a pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie, et les aires ganglionnaires sont libres. L'examen des téguments ne retrouve pas de lésions particulières.

Question 1

Devant ce tableau clinique, pensez-vous qu'il soit justifié de rechercher des facteurs biologiques de risque *constitutionnels* de thrombose ? Justifiez votre réponse. Si oui, précisez les analyses prescrites.

Question 2

Devant ce tableau clinique, pensez-vous qu'il soit justifié de rechercher des facteurs biologiques de risque *acquis* de maladie thromboembolique veineuse ? Justifiez votre réponse. Si oui, précisez les analyses prescrites.

Question 3

Quel élément, dans cette observation, doit être considéré comme ayant sans doute favorisé la survenue de cette thrombose veineuse profonde ? Que conseillez-vous à la patiente concernant ce problème spécifique ?

Question 4

Le bilan biologique effectué montre la présence d'un anticoagulant circulant, confirmé sur un deuxième prélèvement. Il n'y a pas de déficit en facteurs de la coagulation. Quels éléments cliniques et biologiques vous font évoquer une maladie auto-immune sous-jacente. Quel diagnostic évoquez-vous et quelles analyses biologiques prescrivez-vous pour le confirmer ?

Question 5

L'ensemble de ce bilan biologique complémentaire est normal ; seul l'anticoagulant circulant préalablement mis en évidence est confirmé 3 mois plus tard. Au vu de ce tableau clinique et biologique, quel est votre diagnostic ? Justifiez votre réponse.

Question 6

Pensez-vous qu'un traitement anticoagulant au long cours soit justifié dans ce contexte ? Si oui, lequel et avec quel objectif ?

Question 7

Un an plus tard, cette patiente revient vous voir car elle désire débuter une grossesse. Quels sont les risques spécifiques encourus ? Comment les prévenir ?

Cas clinique 20

Un homme de 83 ans est admis aux urgences pour altération de l'état général avec perte de poids de 9 kg en 2 mois et asthénie. Dans ses antécédents, on retrouve un diabète de type 2 traité par insuline, une cholécystectomie 2 ans auparavant avec embolie pulmonaire diagnostiquée 1 mois plus tard et traitée pendant 3 mois par AVK. À noter également : la mise en place d'une prothèse totale de hanche gauche, il y a 1 an, sans complication médicale particulière. Le patient reconnaît une consommation tabagique évaluée à 40 paquets-années et une consommation évaluée à 1 litre de vin par jour. Dans sa famille, la mère est décédée à 60 ans d'une embolie pulmonaire en postopératoire et le père est mort à 75 ans d'un infarctus du myocarde. Le patient a deux filles et quatre petits-enfants qui n'ont pas de problème de santé notable.

À l'arrivée aux urgences, la température du patient est de 37,2 °C, la pression artérielle de 125/75 mm Hg, la fréquence cardiaque de 83 battements/min, la fréquence respiratoire de 13 cycles/min. À l'examen clinique, vous retrouvez une volumineuse adénopathie jugulocarotidienne mesurant 3 cm de diamètre, indolore, non adhérente aux plans profonds. Les autres aires ganglionnaires sont libres. L'abdomen est pléthorique, ce qui ne vous permet pas de rechercher une hépatomégalie et une splénomégalie dans de bonnes conditions. L'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale. Vous remarquez des ecchymoses au niveau des deux avant-bras et un hématome sur une cuisse sans cause déclenchante retrouvée.

Ce patient est hospitalisé dans un service de médecine et vous souhaitez faire une biopsie-exérèse de l'adénopathie suspecte. Vous prescrivez un hémogramme, un temps de Quick (TP) et un TCA dont voici les résultats.

- Hémoglobine : 105 g/l
- VGM : 103 fl
- TCMH : 29 pg
- Plaquettes : 123 giga/l
- Leucocytes : 9 giga/l
 - neutrophiles : 6,2 giga/l
 - éosinophiles : 0,4 giga/l
 - basophiles : 0 giga/l
 - lymphocytes : 1,8 giga/l
 - monocytes : 0,6 giga/l
- Réticulocytes : 25 giga/l
- TP : 85 %
- TCA : patient 88 s/30 s témoin
- Fibrinogène : 2,4 g/l

Question 1

Interprétez l'hémogramme chez ce patient. Quel(s) mécanisme(s) physiopathologique(s) peu(ven)t expliquer les anomalies retrouvées ?

Question 2

Pouvez-vous effectuer cette biopsie ? Justifiez votre réponse. Si non, quelles analyses complémentaires prescrivez-vous pour évaluer le risque hémorragique ?

Question 3

Quels sont les éléments de cette observation en faveur d'un trouble acquis de l'hémostase ?

Question 4

Quelles sont les deux pathologies de l'hémostase acquises que vous évoquez devant ce tableau clinique et biologique ?

Question 5

Quelle(s) pathologie(s) sous-jacente(s) pouvant s'accompagner de troubles acquis de l'hémostase suspectez-vous chez ce patient ? Hiérarchisez et justifiez votre réponse.

Question 6

Vous maintenez l'indication d'une biopsie-exérèse ganglionnaire. Les examens biologiques vous confirment que ce patient présente la pathologie acquise de la coagulation qui est la plus fréquente à cet âge. Quels sont les deux traitements hémostatiques utilisables dans cette situation ?

Question 7

Cette pathologie de l'hémostase peut survenir chez un patient jeune. Dans quelles circonstances ?

Cas clinique 21

Dans le cadre d'une intervention chirurgicale cardiaque avec circulation extracorporelle, Mme X. (63 ans) a reçu, en postopératoire et sur 5 jours, 12 produits sanguins labiles, 6 culots globulaires déleucocytés, 4 plasmas frais congelés déleucocytés et 2 concentrés de plaquettes d'aphérèse déleucocytés (les plaquettes étant resuspendues en 33 % de plasma et 66 % de liquide de suspension plaquettaire). Constatant une thrombopénie persistante, qui n'existait pas avant l'intervention, sur un état fébrile non pneumopathique (la radiographie des poumons est quasi normale), le praticien prescrit un nouveau concentré de plaquettes déleucocyté. Un concentré d'aphérèse compatible ABO, déleucocyté, également réduit pour les deux tiers en plasma, est délivré et posé. Deux heures après la fin de la transfusion, la patiente présente une détresse respiratoire aiguë avec une désaturation importante de l'oxygène ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, à 180 mm Hg, mais PVC et PAPO normales et BNP normales). À la radiologie pulmonaire, l'ombre cardiaque ne paraît pas augmentée de volume et il n'y a pas d'épanchement ni de signe de pneumopathie : en revanche, les poumons apparaissent radiologiquement « en champ de coton », de façon bilatérale.

Question 1

Quelles hypothèses diagnostiques posez-vous, lesquelles écarteriez-vous ?

Question 2

Quelle est votre attitude immédiate ?

Question 3

Comment pourriez-vous poser un diagnostic de certitude par rapport à l'acte transfusionnel ?

Cas clinique 22

Lors de l'examen d'un nouveau-né en post-accouchement eutocique immédiat, vous observez des pétéchies. La numération plaquettaire en urgence confirme une thrombopénie majeure à 20 giga/l, isolée, sans autre anomalie de l'hémo-gramme. L'enfant ne présente pas de signe d'appel neurologique et l'imagerie ne met pas en évidence de signe évoquant un hématome, cérébral en particulier. L'enfant n'est pas fébrile. La mère, primipare, se porte bien et ne présente aucun signe en faveur d'un processus infectieux. Son hémogramme, réalisé quelques heures avant l'accouchement, est normal.

Question 1

Quelle est l'hypothèse étiologique la plus vraisemblable ?

Question 2

Un traitement transfusionnel plaquettaire a été décidé. Quelle spécificité a été requise lors de la commande des concentrés plaquettaires ?

Question 3

Après une transfusion (d'un concentré de plaquettes déleucocyté, ABO compatible selon les règles de compatibilité mère-enfant, réduit en volume et irradié, lequel concentré de plaquettes est un mélange de plaquettes issues de sang total), complétée par le traitement protocolaire médical habituel (une injection d'immunoglobulines intraveineuses et une injection de corticoïdes), la numération se normalise aux alentours de 80 giga/l pendant 5 jours, puis le nombre de plaquettes double chaque jour de J6 à J8. Comment expliquez-vous les différentes étapes du traitement et comment justifiez-vous le choix de cette thérapeutique ?

Question 4

Quelle explication physiopathologique apportez-vous ?

Question 5

Quelle exploration avez-vous effectuée chez la maman et quelle sera l'attitude conseil pour d'éventuelles grossesses ultérieures ?

Cas clinique 23

Mme L. (64 ans) est diagnostiquée avec une leucémie lymphoïde chronique. Elle présente une anémie à 70 giga/l, un taux de réticulocytes bas et une thrombopénie à 30 giga/l. Dans ses antécédents, on note :

- six grossesses de deux unions différentes ;
- une hémorragie de la délivrance à la sixième grossesse ayant nécessité une transfusion massive en urgence vitale immédiate ;
- un diagnostic d'insuffisance coronarienne posé 5 ans auparavant, instable malgré le traitement institué.

Mme L. est de corpulence normale (1,55 m, 55 kg). Elle est testée positive pour la recherche d'aggluti-

nines irrégulières (RAI), mais elle présente aussi un test de Coombs faiblement positif et on met en évidence — outre une allo-immunisation anti-antigènes érythrocytaires complexe — des autoanticorps de nature IgM actifs à 37 °C.

Mme L. ne présente aucun signe d'hémorragie et n'est pas fébrile. Après qu'elle a été transfusée à quatre reprises, on ne constate qu'une très faible remontée de son taux d'hémoglobine (85 g/l).

Question 1

Comment pouvez-vous expliquer son anémie persistante ?

Question 2

Quelle(s) hypothèse(s) raisonnable(s) pourriez-vous émettre pour expliquer sa thrombopénie ?

Question 3

Quelle attitude thérapeutique immédiate devez-vous avoir vis-à-vis de l'anémie, dans le contexte particulier de cette patiente (antécédents et maladie actuelle) ?

Question 4

Quelle attitude préconisez-vous au regard de la thrombopénie actuelle ? Quelle serait votre attitude en cas d'aggravation de la thrombopénie ou de l'état clinique et quels éléments considéreriez-vous représenter un danger au regard d'un risque hémorragique ?

Cas clinique 24

M. J., 25 ans, est diagnostiqué avec une maladie de Hodgkin. Parmi les signes de gravité, il présente une anémie à 75 g/l et une thrombopénie à 25 giga/l. Le praticien chargé de ce patient lui explique la nécessité de recevoir une transfusion de culots érythrocytaires et la possibilité dans les semaines à venir de recevoir également des transfusions plaquettaires et plasmatisques. M. J., pour des motifs religieux, refuse catégoriquement cette transfusion. Il met de plus en avant un risque viral important (VIH, VHC, etc.) à l'appui de sa décision de refus.

Question 1

La loi dite Kouchner du 4 mars 2002 vous permet-elle de passer outre la décision de votre patient ?

Question 2

Vous respectez sa décision, mais avez à cœur de lui apporter des informations sincères et véritables, actualisées, sur le risque viral VIH et VHC. Quel ordre de grandeur de « risque » résiduel pour ces virus lui présentez-vous (en 2011) ?

Question 3

La famille de M. J., très inquiète au sujet de l'attitude du patient vis-à-vis de toute transfusion, vous interroge sur les principaux risques transfusionnels graves actuels, de toutes natures. Quelles informations lui donnez-vous ?

Cas clinique 25

Mme R. (75 ans) doit recevoir une prothèse totale de hanche. Lors de la consultation, vous avez évoqué avec elle la fréquence d'un risque hémorragique et la possibilité d'une transfusion sanguine. Mme R. est inquiétée par cette option mais se souvient de la possibilité de programmes d'autotransfusions. À l'occasion du bilan, vous remarquez que l'hémoglobine de Mme R. est de 85 g/l; néanmoins, cette anémie semble être d'installation ancienne et bien tolérée. L'électrocardiogramme et l'examen ne mettent pas en évidence d'insuffisance cardiaque ni coronarienne. L'intervention chirurgicale n'est pas urgente et peut être différée de 6 mois.

Le comité d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de votre établissement n'est pas favorable aux programmes d'autotransfusion (et l'établissement français du sang correspondant ne l'encourage pas).

Question 1

Quelles sont les options que vous exposez à Mme R. pour lever cette anémie en pré- ou peropératoire ?

Question 2

L'exploration va révéler une carence martiale d'origine alimentaire. Vous êtes amené à nouveau à exposer les options thérapeutiques pour lever l'anémie en pré- ou peropératoire.

Cas clinique 26

M. N., 61 ans, est adressé à votre consultation pour l'exploration d'anomalies de l'hémogramme retrouvées lors d'une récente hospitalisation aux urgences pour une chute à domicile.

Les résultats sont les suivants :

- Hb : 7,8 g/dl
- VGM : 108 fl
- Réticulocytes : 35 giga/l
- Plaquettes : 110 giga/l
- Leucocytes : 3,6 giga/l
 - neutrophiles : 1,3 giga/l
 - éosinophiles : 0,3 giga/l
 - basophiles : 0 giga/l
 - lymphocytes : 1,8 giga/l
 - monocytes : 0,2 giga/l
- Haptoglobine <0,1 (N : 0,5–2,5 g/l)

Question 1

Analysez l'hémogramme. Comment interprétez-vous le dosage de l'haptoglobine ?

Question 2

Vous suspectez un syndrome myélodysplasique. Quels examens complémentaires demandez-vous ? Qu'en attendez-vous ?

Question 3

Votre diagnostic est confirmé mettant en évidence une anémie réfractaire avec excès de blastes 2 (AREB-2). Devant l'importance de l'anémie, vous souhaitez organiser une transfusion de globules rouges. Quelles sont les règles à respecter avant la transfusion ?

Question 4

Après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire, il est décidé d'instituer un traitement par azacytidine. Quel est le mode d'action de cette molécule ? Le patient vous demande les effets secondaires possibles : que lui répondez-vous ?

Question 5

Vous suivez votre patient en hôpital de jour d'hématologie où M. N. vient de plus en plus fréquemment se faire transfuser. Vous recevez l'hémogramme suivant :

- Hb : 7,9 g/dl
- VGM : 103 fl
- Leucocytes : 0,9 giga/l
 - PNN : 0,1 giga/l
 - PNE : 0 giga/l
 - PNB : 0 giga/l
 - lymphocytes : 0,8 giga/l
- Plaquettes : 8 giga/l

Comment interprétez-vous l'hémogramme ? Que suspectez-vous ?

Question 6

Une allogreffe de moelle est envisagée pour M. N. Le patient a un frère. Quelle est la probabilité que son frère soit compatible ?

Question 7

Si son frère n'est pas compatible, quelle(s) source(s) de cellules souches pouvez-vous envisager ?

Question 8

Un mois après la greffe, le patient consulte pour l'apparition d'une éruption érythémato-papuleuse discrètement prurigineuse étendue intéressant la paume des mains, la plante des pieds et le tronc. Quelle est votre principale hypothèse diagnostique ? Quel traitement envisagez-vous ?

Cas clinique 27

M. C., 54 ans est adressé à votre consultation pour la prise en charge d'une hyperlymphocytose de découverte fortuite persistante depuis 3 mois sans étiologie retrouvée. M. C. est marié, a 2 enfants, est cadre dans une banque. Il n'exprime pas de plainte particulière, ne prend pas de traitement. Il fume un paquet de cigarettes par jour, boit un verre de vin occasionnellement. Il vous montre les résultats suivants :

- Hb : 9,8 g/dl
- VGM = 90 fl
- Réticulocytes = 50 giga/l
- Plaquettes : 112 giga/l
- Leucocytes : 256,73 giga/l
 - neutrophiles : 5,5 giga/l
 - basophiles : 0,03 giga/l
 - éosinophiles : 0,4 giga/l
 - monocytes : 0,8 giga/l
 - lymphocytes : 250 giga/l

Question 1

Interprétez l'hémogramme.

Question 2

Quelle est votre principale hypothèse diagnostique ?

Question 3

Votre hypothèse est confirmée. Un traitement par immunochimiothérapie de type R-FC (rituximab, fludarabine et cylophosphamide) est proposé. Quel est le mode d'action du rituximab ?

Question 4

Quelques minutes seulement après le début de la perfusion de rituximab, l'infirmière vous appelle car la patiente présente une éruption érythémato-papuleuse prurigineuse en plaques associée à un « picotement dans la gorge ». Que suspectez-vous ? Quelle est votre prise en charge thérapeutique ?

Question 5

Deux ans plus tard, M. C. est adressé à votre consultation devant l'apparition d'une très volumineuse adénopathie axillaire gauche associée à une franche asthénie et des sueurs nocturnes profuses. Quel diagnostic évoquez-vous ?

Question 6

Quel examen simple, réalisable au cabinet, peut vous aider pour orienter votre diagnostic ?

Question 7

M. C. se voit proposer une autogreffe de cellules souches périphériques. Expliquez le principe de ce traitement.

Question 8

Le patient vous questionne sur les techniques de recueil des cellules souches disponibles. Que lui répondez-vous ?

Question 9

Quatre ans après la fin du traitement, M. C. est de nouveau adressé à votre consultation à la demande de son médecin traitant suite à la mise en évidence d'anomalies sur un hémogramme de surveillance. Votre examen clinique ne retrouve pas d'adénopathie.

- Hb : 8,5 g/dl
- VGM : 103 fl
- Réticulocytes : 44 giga/l
- Plaquettes : 136 giga/l
- Leucocytes : 3,65 giga/l
 - lymphocytes : 1,2 giga/l
 - PNN : 1,3 giga/l
 - PNB : 0,05 giga/l
 - PNE : 0,2 giga/l

- monocytes : 0,9 giga/l
 - *Remarque* : polynucléaires pauci-segmentés, poikilocytose.
- Que suspectez-vous ? Justifiez.

Cas clinique 28

Un homme de 49 ans consulte pour des œdèmes des membres inférieurs. Il n'a pas d'antécédent notable et ne prend aucun traitement.

En septembre 2013, il a constaté la présence d'œdèmes au niveau des chevilles. En février 2014 est apparue une dyspnée ayant motivé une consultation avec un cardiologue qui lui a dit que son cœur était un peu gros mais qu'il fonctionnait bien et que son essoufflement n'était pas d'origine cardiaque.

Il consulte en mars 2014 devant l'aggravation des œdèmes et de la dyspnée.

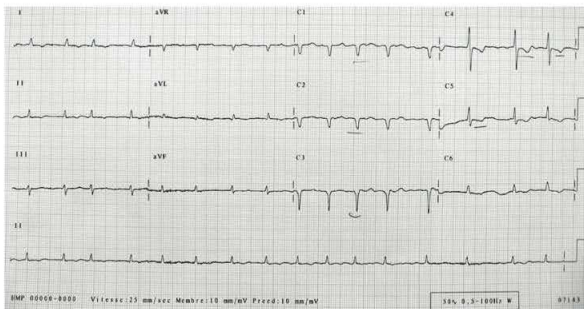
Il paraît en relativement bon état général avec un poids de 76 kg pour 1,78 m, sa tension est à 10/8 avec un pouls à 80. Il a des œdèmes des deux membres inférieurs prenant le godet et remontant jusqu'aux lombes, pas d'autre anomalie clinique notable en dehors de petites taches rouges au niveau des paupières apparues six mois auparavant.



Il n'est pas essoufflé au repos ; il dit pouvoir monter un escalier lentement mais être facilement essoufflé dès qu'il essaye de marcher vite. Il vous dit avoir la bouche sèche et avoir perdu le goût des aliments.

La bandelette urinaire montre la présence d'une protéinurie abondante.

La numération est normale en dehors d'une microcytose, la créatinine est à 70 micromoles/l, l'électrophorèse des protéides montre des protéides totaux à 45 g/l, une albumine à 17 g/l et des gammaglobulines à 2,5 g/l sans pic visible. Vous faites un ECG.



Question 1

Quels examens urinaires faites-vous pour caractériser au mieux la nature de la protéinurie ? Précisez le rôle de chacun.

Question 2

Vous avez retrouvé la présence de chaînes légères lambda monoclonales dans les urines : quel est le diagnostic le plus probable et sur quels arguments ?

Question 3

Comment allez-vous confirmer le diagnostic ?

Question 4

Quel examen allez-vous demander pour caractériser l'hémopathie responsable de la production de la protéine monoclonale ?

Question 5

Quel examen sanguin allez-vous demander pour pouvoir suivre l'efficacité du futur traitement spécifique ?

Question 6

Quels organes sont probablement atteints chez lui ? Quels tests sériques simples faites-vous pour rechercher une atteinte hépatique ?

Question 7

Quels arguments sont en faveur d'une atteinte cardiaque sur l'ECG ?

Question 8

Citer deux examens d'imagerie et deux examens sanguins qui vont vous permettre dans ce contexte d'explorer cette atteinte cardiaque.

Réponses

Cas clinique 1

Items 208, 209

Question 1

Femme jeune, anémie progressive, anémie isolée (sans autre signe hématologique).

Contexte : grossesse récente, grossesses rapprochées, grossesse gémellaire, pas de traitement martial.

Anémie microcytaire hypochrome.

Leucocytes et formule leucocytaire normaux.

Pas de signe inflammatoire (VS non significative au cours d'une anémie).

Question 2

Fer sérique : diminué.

Ferritine sanguine : diminuée.

Transferrine sanguine : augmentée.

Capacité totale de fixation de la transferrine : augmentée.

Coefficient de saturation de la transferrine : diminuée.

Question 3

Réponse bonne si : ferritine seule, ou fer + capacité totale de fixation de la transferrine ou fer + transferrine et CSS.

Question 4

Per os, 200 mg de fer métal par jour, au moment des repas (mieux supporté) ou en dehors des repas (mieux absorbé), en précisant à la patiente la coloration noire des selles et les troubles digestifs possibles, pendant 3 mois minimum avec contrôle de l'hémogramme + ferritine à la fin du traitement. Arrêt du traitement seulement si ces paramètres sont normaux.

Question 5

Pas d'anémie, pseudopolyglobulie microcytaire et hypochrome. Le reste de la numération-formule sanguine (NFS) est normal, de même que le bilan martial.

Question 6

Thalassémie hétérozygote (masquée par la carence martiale).

Enquête familiale (parents, enfants).

Électrophorèse de l'hémoglobine.

Question 7

Arrêt.

Cas clinique 2

Items 208, 209, 315

Question 1

Hyperleucocytose avec hyperlymphocytose ; pas d'anémie ni de thrombopénie.

Question 2

Syndrome lymphoprolifératif.

Leucémie lymphoïde chronique en premier lieu.

Immunophénotypage des lymphocytes sanguins + examen du frottis.

Score de Matutes à 4 ou 5.

Question 3

Stade A.

Question 4

Non.

Question 5

Syndrome de Richter/transformation en lymphome à grandes cellules/agressif ou en lymphome de Hodgkin.

Biopsie ganglionnaire axillaire droite.

Cas clinique 3

Items 208, 209

Question 1

Anémie macrocytaire normochrome aréagénérative.

Thrombopénie très modérée.

Polynucléaires : anomalie morphologique.

Question 2

Déficit en folates : âge, médicament.

Déficit en B12 : mais pas de signe clinique, de gastrectomie.

Myélodysplasie (MDS) mais âge et polynucléaires hypersegmentés plus en faveur d'une mégalo blastose. Pathologie thyroïdienne : pas de signe clinique et dosage TSH.

Éthylisme : pas de signes cliniques.

Agglutinine froide : pas de signe d'hémolyse, CCMH normale.

Régénération : peu vraisemblable ici (contexte, réticulocytes).

Question 3

La mégalo blastose médullaire (tout en éliminant la MDS).

Question 4

Doser avant tout traitement les folates sanguins (et vitamine B12).

Question 5

Arrêt du traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Acide folique : 2 comprimés à 5 mg par jour par pendant 1 mois minimum.

Contrôle : hémogramme avec réticulocytes augmentant vers le 6^e jour avant l'hémoglobine puis hémogramme à l'arrêt du traitement avec dosage des folates sanguins.

Cas clinique 4

Item 314

Question 1

Augmentation des hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Hyperleucocytose, polynucléose neutrophile.

Hyperplaquettes.

VS basse.

Question 2

Non, car Ht > 60 % = toujours une polyglobulie vraie (consensus international).

Question 3

Recherche de polyglobulie secondaire :

- hypoxie chronique :
 - un séjour en altitude prolongé et récent ;
 - des antécédents pulmonaires (insuffisance pulmonaire chronique, bronchite chronique, exposition tabagique), une dyspnée, une cyanose ;
 - des antécédents cardiaques (malformations congénitales peu vraisemblables à 63 ans), une dyspnée, une cyanose, un souffle cardiaque ;
- tumeur :
 - des antécédents hépatiques (hépatites virales B ou C, alcool, cirrhose), une hépatomégalie, un ictère, orientant vers une tumeur hépatique ;
 - une masse palpable au niveau abdominal, un contact lombaire, orientant vers une tumeur du rein ;
 - des céphalées avec vomissements en jet (HTIC), des troubles de l'équilibre (ataxie), des tremblements de repos, des troubles de la coordination orientant vers un hémangiome du cervelet.

Recherche de polyglobulie primitive :

- un prurit à l'eau ;
- le patient présente déjà une splénomégalie, en faveur d'un SMP.

Question 4

Une échographie abdominale à la recherche d'une tumeur (hépatique, rénale) et pour mesurer précisément la rate.

Question 5

La splénomégalie.

L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

La thrombocytose.

Question 6

Recherche en biologie moléculaire de la mutation V617F de JAK2 sur prélèvement sanguin.

Question 7

Dosage sérique de l'érythropoïétine (EPO) (en principe bas).

Cultures de progéniteurs hématopoïétiques (pousse spontanée).

Biopsie ostéo-médullaire (hyperplasie des lignées myéloïdes).

Question 8

Risque thrombotique important.

Saignées thérapeutiques (en urgence).

Antiagrégants plaquettaires.

Cas clinique 5

Items 209, 313

Question 1

Altération de l'état général : asthénie, amaigrissement. Syndrome anémique : pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort.

Syndrome hémorragique : gingivorragies, hématomes. Absence de syndrome tumoral et infectieux.

Question 2

Pancytopenie avec anémie macrocytaire normochrome arégénérative + thrombopénie + leuconéutropénie.

Question 3

Origine médullaire/centrale, car taux de réticulocytes bas.

Mégalo blastose (déficit en vitamine B12 ou folates) et MDS et envahissement et aplasie médullaire.

Question 4

Groupe ABO-Rh RAI.

Bilan de coagulation TP, TCK, Fg.

Frottis sanguin.

Myélogramme.

Dosages de vitamine B12 et folates sanguins.

Question 5

Envahissement médullaire :

- métastatique : absence de placard métastatique ;
- leucémique : < 20 % de leucoblastes ;
- lymphomateux : représentation quantitativement normale des différentes lignées.

Aplasie : moelle riche.
Carence en vitamines B12 ou folates : absence de mégalo blastose, polynucléaires hyposégmentés.
Myélofibrose : moelle riche, os de dureté normale.

Question 6

Syndrome myélodysplasique primitif.
Pancytopenie, moelle riche, dyshématopoïèse.

Question 7

Coloration de Perls.
Caryotype pour le calcul du score IPSS (*International Prognosis Scoring System*).
Dosages sanguins de l'EPO et de la ferritine non pour des raisons diagnostiques mais préthérapeutiques.

Cas clinique 6

Items 212, 293, 312

Question 1

Réponse exacte : B.

Question 2

Réponses exactes : A, B, C, E.

Question 3

Réponse exacte : A.

Question 4

Réponse exacte : C.

Question 5

Réponses exactes : B, C, D.

Question 6

Réponse exacte : D.

Cas clinique 7

Item 209

Question 1

Anémie macrocytaire normochrome arégénérative.
Thrombopénie.
Leucopénie, neutropénie.
Pancytopenie.

Question 2

Vitamine B12.
Folates.

Question 3

Éthylisme.
Myélodysplasie (MDS).
Aplasia médullaire.
± Hémopathies malignes.
Pas hypothyroïdie parce que pancytopenie et macrocytose majeure.

Question 4

Maladie de Biermer.

Question 5

Groupe sanguin ABO RH1 + RAI + phénotypage RH-KEL1.
Dosages B12 (bas) et folates sériques (normaux).

Myélogramme (mégalo blastose).
Recherche d'anticorps anti-Fl.
Fibroscopie gastrique (atrophie, recherche de K).
Gastrinémie (augmentée).
Recherche d'anticorps anti-muqueuse gastrique.

Question 6

Vitamine B12 intramusculaire à vie :
• 10 injections de 1000 µg chacune (une tous les deux jours);
• 1 injection tous les 3 mois environ.

Question 7

Anémie.
Infections, hémorragies.
Troubles digestifs, glossite.
Troubles neurologiques (++)
Cancer gastrique (y compris après traitement).

Cas clinique 8

Items 209, 315

Question 1

Hyperleucocytose avec hyperlymphocytose.
Hématies et plaquettes normales.

Question 2

Leucémie lymphoïde chronique.
Argument clinique :
• terrain : âge;
• examen clinique normal.
Argument biologique :
• hyperleucocytose avec hyperlymphocytose sans anomalie morphologique.

Question 3

Immunophénotypage des lymphocytes sanguins et examen de frottis.
Prolifération clonale de lymphocytes B, clonal, chaînes légères faibles, CD5+.

Question 4

Pas de traitement car stade A de la classification de Binet :
• < 3 aires ganglionnaires;
• hémoglobine > 100 g/l;
• plaquettes > 100 giga/l.

Question 5

Syndrome hémolytique car association :
• d'un syndrome anémique (asthénie, dyspnée d'effort, pâleur cutanéomuqueuse);
• d'un sub-ictère;
• d'une splénomégalie.
Anémie normocytaire normochrome régénérative.
Hyperleucocytose avec hyperlymphocytose.

Question 6

Une anémie hémolytique auto-immune chez une patiente suivie pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Question 7

Frottis sanguin : recherche d'anomalies érythrocytaires devant toute hémolyse.

Affirmer l'hémolyse : haptoglobine, bilirubine totale et libre. NB : l'élévation des LDH ne permet jamais d'affirmer l'hémolyse.

Affirmer l'AHAI (anémie hémolytique auto-immune) : test de Coombs direct (indispensable) et indirect (moins indispensable).

Bilan préthérapeutique :

- créatinine, urée;
- groupe A, B, O, rhésus RAI.

Cas clinique 9

Item 208

Question 1

Hyperplaquetose isolée.

Plusieurs étiologies possibles :

- inflammation (infection, cancer);
- carence martiale peu vraisemblable car hémoglobine et VGM normaux;
- asplénie;
- régénération;
- syndrome myéloprolifératif.

Question 2

VS, CRP, fibrinogène (inflammation?).

Fer, ferritine (carence martiale).

Transaminases, γ -GT, bilirubine, phosphatases alcalines (foie).

Réticulocytes (régénération?).

Question 3

Thrombocythémie essentielle.

Pas de signes infectieux, inflammatoire.

(Thrombocytose secondaire).

Pas de myélémie ou de polyglobulie (leucémie myéloïde chronique, Vaquez).

Pas d'anémie ou d'anomalies érythrocytaires (fibrose).

Question 4

Oui : recherche de la mutation JAK2 sur les cellules sanguines, puis éventuellement :

- recherche de remaniement BCR-ABL en biologie moléculaire sur les cellules sanguines;
- cultures de progéniteurs hématopoïétiques;
- myélogramme (caryotype) et biopsie ostéomédullaire.

Cas clinique 10

Item 209

Question 1

Anémie normochrome normocytaire régénérative.

Érythroblastose sanguine.

Hyperplaquetose.

VS augmentée.

Question 2

Hémolyse.

Question 3

Fer sérique : augmenté.

Bilirubine libre : augmentée.

LDH : augmentée.

Haptoglobine : effondrée.

Question 4

Maladie de Minkowski-Chauffard.

Hémolyse sans cause secondaire évidente.

VGM normal.

Origine géographique.

Antécédents personnels (crises antérieures, lithiase biliaire).

Antécédents familiaux (splénectomie).

Question 5

Recherche de sphérocytes : positive.

Résistance des hématies aux solutions hypotoniques : diminuée.

Autohémolyse des hématies diminuée.

Le meilleur examen est l'Ektacytométrie (faite dans très peu de laboratoires).

Test de Coombs direct : négatif.

Enzymes érythrocytaires et électrophorèse d'hémoglobine normaux.

Bilan sanguin chez le père : sphérocytose, réticulocytes augmentés.

Bilan sanguin chez les éventuels frères ou sœurs : dépistage de la maladie.

Question 6

Transfusion de GR : si anémie plus importante (Hb < 70 g/l) ou signes d'intolérance.

Acide folique pour favoriser l'érythropoïèse.

Splénectomie si crises répétées.

Dépistage des enfants et conseil génétique.

Cas clinique 11

Item 208

Question 1

Hyperleucocytose.

Polynucléose neutrophile.

Myélémie équilibrée.

Hyperplaquetose.

Question 2

Leucémie myéloïde chronique (LMC) car splénomégalie isolée + myélémie équilibrée.

Pas de signe en faveur d'une myélémie secondaire (infection, médicament, etc.).

Pas d'anémie (qui aurait évoqué une myélofibrose primitive mais pas devant ce tableau à cet âge).

Question 3

Recherche dans le sang de la protéine de fusion BCR-ABL.

Caryotype des cellules médullaires : chromosome de Philadelphie.

Cas clinique 12

Item 272

Question 1

Anémie normocytaire normochrome arégénérative.
Anomalies érythrocytaires morphologiques.
Hyperleucocytose.
Myélémie équilibrée.
Érythroblastose sanguine.
Hyperplaquettose.

Question 2

Parmi les étiologies de myélémie, il n'y a pas d'argument en faveur d'une régénération médullaire (clinique, réticulocytes bas), d'une infection grave ou de métastases d'un cancer. Un syndrome myéloprolifératif doit être évoqué, plus particulièrement une LMC ou une myélofibrose primitive : la taille de la rate, l'anémie et les anomalies érythrocytaires sont très en faveur d'une myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde).

Question 3

Myélogramme (pauvre) et surtout biopsie ostéo-médullaire, seul examen qui affirme et quantifie la myélofibrose.
Recherche de la mutation V617F de JAK2 sur les cellules sanguines (50 % des cas).
Recherche négative de la protéine de fusion BCR-ABL (élimine la LMC).

Cas clinique 13

Item 312

Question 1

Purpura extensif, bulles hémorragiques, hématome.
Caractère récent, d'aggravation rapide.
Anomalie de l'hémostase primaire (thrombopénie, hémorragies des muqueuses).
Trouble de coagulation plasmatique (hématome profond).
CIVD.

Question 2

Leucémie aiguë myéloïde.
De type LAM 3 = promyélocytaire.
Myélogramme :
• blastose au moins 20 % ;
• myéloblastes, promyélocytes anormaux avec corps d'Auer ;
• blocage de maturation des blastes au stade de promyélocytes ;
• cytochimie : myéloperoxydase +, estérase –.
Immunophénotypage.
Analyse cytogénétique : translocation t(15;17).
Biologie moléculaire : transcrit de fusion PML-RAR α détectable par technique PCR ; réarrangement entre le gène *PML* (*Promyelocytic Leukemia*) et le gène *RAR* (récepteur à l'acide rétinoïque).

Question 3

Dosages différentiels de facteurs de coagulation.
D-dimères, PDF, complexes solubles.

Antithrombine.

Groupe sanguin, deux déterminations, RAI.
Sérologies virales : virus d'Epstein-Barr (EBV), cytomégalo-virus (CMV), HSV.
Sérologies prétransfusionnelles : VIH, VHB, VHC.
Ionogramme sanguin, créatininémie.
Bilan hépatique complet : transaminases, PAL, γ -GT.
Uricémie, LDH.
Électrocardiogramme (ECG), échographie cardiaque.
Radio pulmonaire.

Question 4

Urgence thérapeutique.
Traitement symptomatique de la CIVD avec :
• transfusions de concentrés plaquettaires ;
• transfusions de plasma frais congelé.
Hyperdiurèse.
Rasburicase (urate oxydase).
CECOS.
Début du traitement étiologique avec :
• acide tout *trans*-rétinoïque (ATRA) *per os* ;
• chimiothérapie en urgence.

Cas clinique 14

Item 312

Question 1

Leucémie aiguë lymphoblastique devant :
• cliniquement :
– douleurs osseuses traînantes atraumatiques ;
– anesthésie de la houppe du menton traduisant une atteinte du V3 gauche par envahissement méningé ;
– localisation testiculaire probable ;
– syndrome tumoral avec hépatosplénomégalie et adénopathies ;
• syndrome inflammatoire biologique ;
• syndrome d'insuffisance médullaire modéré ;
• et très probable blastose périphérique (lymphocytes atypiques).

Question 2

Cancer du testicule au stade métastatique :
• homme jeune ;
• antécédents de cryptorchidie ;
• adénopathies ;
• mais présence d'hépatosplénomégalie et de cellules lymphoïdes « atypiques ».
Mononucléose :
• sujet jeune ;
• lymphocytes « atypiques » (stimulés ?) ;
• adénopathies et splénomégalie ;
• mais tumeur testiculaire, signes neurologiques.
Lymphome malin avec envahissement sanguin.

Question 3

Myélogramme avec :
• analyse cytologique : coloration MGG ;
• étude cytochimique ;
• immunophénotypage ;
• étude cytogénétique avec caryotype médullaire ;
• étude en biologie moléculaire.

Ponction lombaire pour rechercher une blastose méningée.

Question 4

Hospitalisation rapide en service spécialisé.
Voie veineuse centrale, au mieux tunnelisée.
Échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines).
CECOS (cryoconservation de sperme car risque de stérilité).
Typage HLA de la fratrie en vue d'une allogreffe de moelle osseuse.
Entretien avec le patient (plan cancer).

Question 5

Polychimiothérapie avec notamment corticothérapie.
Chimiothérapie d'induction dans le but d'obtenir la rémission complète.
Puis traitement de consolidation et d'entretien.
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si critères de mauvais pronostic.

Cas clinique 15

Item 216

Question 1

Lymphome : adénopathies médiastinales + sus-claviculaire, compressives, asymétriques.
Caractère évolutif rapide.
Cancer bronchopulmonaire : antécédents de tabagisme.
Étiologie bénigne (sarcoïdose, tuberculose) : improbable car caractère compressif et asymétrique.
Type du lymphome : hodgkinien ou non hodgkinien (à grandes cellules ou lymphoblastique).

Question 2

Biopsie (chirurgicale) de l'adénopathie sus-claviculaire.
Examen histologique et immunohistologique.

Question 3

Examen clinique complet, poids, taille.
Scanner abdominal et pelvien (thoracique déjà fait).
PET-scan.
Biopsie de moelle.
Ponction lombaire.
Biologie : hémogramme ; groupe sanguin-phénotype ; bilan d'hémostase.
Sérologies virales (VIH, EBV, hépatites, CMV).
Ionogramme, bilan hépatique, LDH.
Proposition de CECOS.
ECG, échographie cardiaque.

Question 4

Index pronostique international (IPI) : âge, PS, stade d'extension, nombre de sites extraganglionnaires atteints, LDH.

Question 5

Neutropénie (« aplasie »).
Mise sous antibiothérapie probabiliste (à large spectre) :
• à domicile en l'absence de signes de sepsis sévère ;
• ou après hospitalisation si signes de gravité.

Cas clinique 16

Item 216

Question 1

Lymphome non hodgkinien, de bas grade (indolent).

Question 2

Hémogramme (recherche de cellules lymphomateuses, d'anémie ou de thrombopénie).
Bilan d'hémostase, groupe sanguin phénotype (pré-opératoire et thérapeutique).
LDH (marqueur d'agressivité).
Biopsie ganglionnaire avec examen histologique, immunohistologique, cytogénétique et moléculaire : LNH B, à petites cellules, recherche de t(14:18) et de réarrangement BCL-2/IgH.

Question 3

Scanner TAP.
PET-scan (même si c'est une folliculaire).
Biopsie de moelle.

Question 4

Si faible masse tumorale : surveillance.
Si forte masse ou progression : polychimiothérapie incluant du rituximab.

Question 5

Évolution lente.
Rémission après traitement mais récides fréquentes, de moins en moins chimiosensibles.
Transformation possible en lymphome de haut grade.

Cas clinique 17

Item 326

Question 1

Confirmer l'absence d'insuffisance rénale probable chez cette femme sans antécédents particuliers.
Indication d'un traitement curatif : EP.
Pas d'indication d'un traitement fibrinolytique ou chirurgical.
Pas de risque hémorragique particulier ni d'anticipation d'un geste invasif immédiat.
Choix d'une molécule ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) injectable par voie sous-cutanée en 1 injection par 24 heures.
On débute immédiatement le traitement, par exemple par Arixtra® 7,5 mg/j en sous-cutané.

Question 2

Aucune.

Question 3

Dès J1, commencer la warfarine à 5 mg/j (1 cp. de Coumadine® 5 mg).
Surveillance de l'INR à J3 :
• si INR < 1,5 : augmenter de 2 mg la prise quotidienne et contrôler 72 heures après ;
• si 1,5 < INR < 2 : continuer à la même dose et faire un contrôle 72 heures après ;
• si INR > 2 : diminuer la dose de 1 mg et contrôler 48 heures après.

Poursuivre l'Arixtra® jusqu'à ce que deux INR réussis soient dans la zone thérapeutique, entre 2 et 3.

Question 4

Carnet de surveillance d'AVK.

Pas d'automédication, pas d'aspirine, pas d'AINS.

Seul médicament autorisé : paracétamol sans dépasser 2 g par jour car risque d'interférence.

Régime alimentaire équilibré.

Si saignement digestif, hémoptysies : appel direct d'un centre d'urgence type SAMU centre 15.

Si saignement inhabituel (épistaxis, gingivorragie, hématurie, gynécologique, etc.), consulter immédiatement son médecin traitant.

Pas d'injections intramusculaires.

Question 5

Six mois habituellement.

Cas clinique 18

Item 326

Question 1

Gingivorragies secondaires à (ou favorisées par) un surdosage en AVK.

Prescrire en urgence un INR, lequel devrait confirmer l'hypothèse du surdosage et en préciser la sévérité.

Question 2

Compte tenu de l'indication : prévention de la thrombose sur une valve mécanique en position mitrale, l'INR cible est de 3.

Dans cette observation, le surdosage est manifeste, exposant la patiente à un risque hémorragique élevé.

Attitude thérapeutique : compte tenu du caractère modéré des manifestations hémorragiques face à un risque thrombotique important :

- saut d'une prise de Previscan®;
- contrôle de l'INR le lendemain;
- discuter avec son cardiologue l'indication d'un traitement par vitamine K per os (1 à 2 mg);
- reprise de l'AVK dès que l'INR atteint la zone thérapeutique, mais avec réduction de dose de 25 %;
- reprendre l'éducation thérapeutique de la patiente (pas d'automédication).

Question 3

Chercher en priorité une modification des prises médicamenteuses associées : introduction d'un médicament potentialisant les AVK, arrêt d'un traitement inhibant les AVK ou modification de dose de l'un des médicaments en cours.

Changement de régime alimentaire, diarrhées et vomissements pouvant entraîner une baisse des apports exogènes et de l'absorption de vitamine K.

Prise d'antiseptiques intestinaux modifiant la synthèse endogène de la vitamine K par la flore intestinale.

Bien prendre en compte que la prise d'aspirine avec retentissement sur l'hémostase primaire potentialise le risque hémorragique lié aux AVK.

Trois mois plus tard, à la suite d'un traitement d'une mycose par Miconazole®, la patiente a une hémorragie cérébrale et l'INR est mesuré à 15.

Question 4

Il s'agit d'une hémorragie grave engageant le pronostic vital :

- prise en charge hospitalière
- restaurer une hémostase normale :
 - arrêt des AVK;
 - arrêt du Miconazole®;
 - administrer en urgence du PPSB (25 UI/kg soit 1 ml/kg ou en fonction de l'INR, si rapidement disponible) et de la vitamine K (5 à 10 mg);
 - correction de l'hypovolémie et transfusion si besoin.

Cas clinique 19

Item 212

Question 1

Oui, car thrombose veineuse profonde proximale, *a priori* spontanée, et âge inférieur à 60 ans.

Dosages de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S.

Recherche du polymorphisme V Leiden et du polymorphisme G20210A du facteur II.

Question 2

Oui, car thrombose veineuse profonde proximale spontanée : NFS, recherche d'anticorps anti-cardiolipides, d'anticorps anti-B2 GP1 et d'anticorps anticoagulants de type lupique (anti-prothrombinase).

Question 3

Contraception œstroprogestative (surtout 3^e génération). Contre-indication définitive aux œstroprogestatifs.

Possibilité de contraception par progestatif pur micro ou macrodosé, DIU ou contraception mécanique.

Question 4

Asthénie, photosensibilité, présence d'anticoagulant circulant de type lupique.

Lupus érythémateux disséminé.

Anticorps anti-noyaux, anticorps anti-ADN natif, anti-SSa, anti-Sm, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles.

Question 5

Syndrome des anticorps antiphospholipides car association de signes cliniques (thrombose veineuse profonde) et de signes biologiques (présence d'anticorps antiphospholipides persistant à 3 mois d'intervalle).

Question 6

Oui, traitement par AVK avec un INR cible entre 2 et 3 : traitement au long cours.

Question 7

Risque de pathologie vasculaire placentaire (fausse couche précoce, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale) et/ou de thrombose veineuse.

Aspirine à dose antiagrégante + HBPM à doses curatives (enoxaparine) toute la grossesse et *post-partum*.

Cas clinique 20

Item 212

Question 1

Anémie normochrome macrocytaire arégénérative, thrombopénie.

Éthylisme, carence en folates, MDS.

Question 2

Non, car allongement isolé du TCA pouvant indiquer un risque hémorragique potentiel.

Recherche d'anticoagulant circulant.

Dosage du facteur VIII.

Recherche d'un anti-facteur VIII.

Dosage du facteur Willebrand si pas d'anti-facteur VIII.

Recherche d'un anti-Willebrand si taux déficitaire de facteur Willebrand.

Évaluation de la fonction plaquettaire.

Question 3

Âge du patient.

Présence d'ecchymoses spontanées des avant-bras.

Pas d'antécédents hémorragiques personnels (prothèse totale de hanche et cholécystectomie sans problème hémorragique *a priori*).

Pas d'antécédents hémorragiques familiaux.

Contexte de néoplasie probable.

Question 4

Hémophilie acquise.

Maladie de Willebrand acquise.

Question 5

Syndrome lymphoprolifératif (lymphome, myélome, Waldenström) : sujet âgé, altération de l'état général, adénopathie avec numération et formule leucocytaires normales.

Cancer solide (notamment ORL ou pulmonaire).

[Si syndrome myéloprolifératif = 0 à la question.]

Question 6

Facteur VII activé humain recombinant (Novoseven®).

Complexe prothrombinique partiellement activé (FEIBA®).

Question 7

Post-partum.

Maladie auto-immune.

Cas clinique 21

Item 224

Question 1

L'association d'une détresse respiratoire aiguë et d'une transfusion dans les 6 heures est fortement évocatrice d'un TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*).

Cette hypothèse diagnostique est étayée par la gazométrie sanguine.

La radiologie de même que les examens de laboratoire ne sont pas en faveur d'une pathologie (œdème) de surcharge ni d'une origine cardiogénique de cette détresse respiratoire.

Néanmoins, on vérifie immédiatement qu'il ne s'agit pas d'une incompatibilité ABO en contrôlant l'identité du patient, ses documents transfusionnels, la fiche de délivrance du produit en accord avec l'ordonnance, et l'étiquette apposée sur le produit. La délivrance d'un produit plaquettaire ABO-compatible est en effet recommandée mais peut ne pas être respectée : il n'y a qu'une très faible expression d'antigènes A ou B sur les plaquettes sanguines, mais le plasma résiduel peut contenir des anticorps anti-A ou anti-B.

Un second diagnostic d'élimination est l'accident infectieux aigu, en particulier bactérien (exceptionnellement parasitaire), car il s'agit d'un concentré plaquettaire dont la température de conservation est de 22 °C, compatible avec une pousse bactérienne ou la production de toxines bactériennes. On vérifie aussi l'intégrité du produit.

Question 2

Arrêt immédiat de la transfusion *mais* conservation de la voie veineuse (+++) [0 à la question si omis].

Mesures symptomatiques de réanimation médicale.

Vérification des documents transfusionnels et de l'intégrité du produit [0 à la question si omis].

Prélèvements sanguins pour examens immunohématologiques de vérification, pour examens bactériologiques de contrôle, pour examens gazométriques et biochimiques d'élimination, et enfin pour examens immunologiques de confirmation.

Question 3

Par la mise en évidence d'un conflit antigène/anticorps avec la présence — le plus souvent dans le produit (exceptionnellement chez le patient, TRALI inversé) — d'anticorps anti-HLA I, plus rarement II, ou anti-HNA.

Par la mise en évidence en parallèle de l'expression par les leucocytes (anti-HLA I et/ou anti-HNA) ou les monocytes/macrophages du receveur de l'antigène cible de l'anticorps.

Cas clinique 22

Item 224

Question 1

L'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une allo-immunisation fœtomaternelle [*maternofœtale accepté*] au cours de laquelle la mère produit des anticorps dirigés contre les antigènes plaquettaires HLA (*Human Leukocyte Antigen*) classe I et, surtout, HPA (*Human Platelet Antigen*) du nouveau-né, hérités du patrimoine paternel. Il s'agit d'une urgence pédiatrique.

Question 2

Le nouveau-né a reçu une transfusion de concentrés de plaquettes soit d'un donneur compatible HLA ou HPA si l'identification a pu être faite en urgence, soit au hasard (*random*), auquel cas ce serait de préférence un mélange (*pool*) destiné à accroître la diversité antigénique et diminuer le risque de conflit.

Ces plaquettes auront été réduites en volume, été CMV (cytomégalovirus) négatives et, surtout, irradiées [*0 si irradiation omise*].

Dans quelques cas, il s'agit des plaquettes de la mère, qui auront alors été également lavées pour éliminer les anticorps et irradiées pour éviter une GVH (réaction greffon versus hôte) transfusionnelle.

Le nouveau-né a reçu également des IVIG (immunoglobulines polyvalentes intraveineuses) et des corticoïdes selon le protocole thérapeutique en vigueur.

Question 3

La transfusion plaquettaire permet d'éviter le risque hémorragique, en particulier cérébral [*le risque d'hémorragie cérébrale doit être mentionné*].

Les corticoïdes accélèrent la production par les mégacaryocytes de plaquettes par le nouveau-né.

Les IVIG entrent en conflit avec (bloquent) les sites de liaison anticorps pathologiques/antigènes cibles.

L'objectif est de permettre l'élimination des anticorps maternels qui détruisent les plaquettes du nouveau-né et de permettre la production de plaquettes par le nouveau-né lui-même.

Question 4

Le fœtus hérite d'un haplotype maternel et d'un haplotype paternel pour les antigènes HLA et les antigènes HPA. Les antigènes HPA en particulier sont des antigènes publics, pour la plupart d'entre eux; ainsi, si la mère possède le génotype/phénotype privé alors que le père possède et transmet le génotype/phénotype public, la mère peut s'immuniser contre l'antigène produit; ses anticorps IgG vont traverser la barrière placentaire et aller se fixer sur leurs cibles trouvées sur les plaquettes du nouveau-né, les détruisant.

Question 5

Le phénotype plaquettaire puis, le cas échéant, le génotype maternel sera exploré (HPA, HLA).

On recherchera la présence d'alloanticorps contre la spécificité recherchée.

On proposera de confirmer l'hypothèse en génotypant le nouveau-né et le géniteur pour les gènes correspondants.

On proposera à la mère une surveillance active pendant la grossesse suivante (prévention des accidents hémorragiques du fœtus) afin d'établir un circuit de sécurité pour l'accouchement (césarienne, réserve et préparation d'un concentré de plaquettes compatible).

L'allo-immunisation fœtomaternelle peut se produire dès la première grossesse.

Cas clinique 23**Item 224****Question 1**

L'hypothèse vraisemblable est la destruction des hématies transfusées par des alloanticorps hémolytiques présents et/ou réactifs [*prévoir des points pour la réactivation*] chez la patiente, empêchant la remonte d'environ 1 g/dl d'hémoglobine par transfusion d'un culot globulaire (ou érythrocytaire); ces alloanticorps sont vraisemblablement post-transfusionnels (antécédents de transfusion), mais on ne peut exclure le rôle des multiples grossesses de la patiente (alloanticorps postgravidiques); les autoanticorps, non exceptionnels dans ce type d'hétopathie, aggravent par un mécanisme proche cette destruction globulaire.

Question 2

Les mêmes hypothèses sont posées pour les plaquettes, probables cibles d'allo- et/ou autoanticorps contre des antigènes HLA (*Human Leukocyte Antigen*) et/ou plaquettaires, d'origine post-transfusionnelle et/ou postgravidique.

Il existe aussi une composante centrale en faveur de cette thrombopénie, liée à la leucémie lymphoïde chronique, puisque la thrombopénie préexiste à la transfusion.

Question 3

La patiente a un angor instable; l'anémie (< 10 g/dl) est un facteur de danger dans ce contexte.

La transfusion en concentré de globules rouges doit être poursuivie en compatibilisant (cross-matchant) au laboratoire les culots globulaires par rapport aux anticorps plasmatiques (la compatibilité requiert un test de Coombs indirect).

L'épuration plasmatique — qui peut être mise en œuvre en cas d'immunisation complexe — ne sera ici pas préconisée dans ce contexte d'angor instable [*pas de points*].

L'injection d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses peut favoriser le frein de la production des allo- et autoanticorps pathologiques.

Des traitements à base de corticoïdes ou d'autres traitements (anti-CD20/rituximab) sont aussi possibles.

Question 4

Une attitude comparable serait à avoir pour la transfusion de plaquettes compatibilisées ou cross-matchées, dès lors que la patiente présenterait une thrombopénie hors fièvre ou hors contexte de geste invasif inférieure à 15 giga/l (± 5 en fonction des écoles), ou moins si fièvre, si signes de microhémorragie/hémorragie, si planification de gestes invasifs.

Cas clinique 24**Item 224****Question 1**

Le patient étant majeur, non « dépendant » et ayant clairement exprimé son point de vue, sa décision doit

impérativement être respectée, en dépit de la perception de non-assistance à personne en danger perçue par l'équipe soignante.

Ce refus devra néanmoins être parfaitement tracé devant témoins; une information sincère de nature à éclairer les conséquences de la décision du patient doit lui avoir été fournie et apparaître dans le dossier médical et transfusionnel du patient.

NB : Il faudra notamment indiquer au patient que la probabilité de devoir le transfuser ira sans doute en s'accroissant avec l'instauration de la chimiothérapie, en particulier intensive, pouvant amener à une adaptation du traitement proposé devant ce refus transfusionnel, avec une possible perte de chance qu'il faudra expliquer et tracer (en effet, les cytopénies décrites sont liées à l'évolution de la maladie et ne nécessitent d'ailleurs pas obligatoirement le recours aux transfusions chez cet homme de 25 ans; il pourra en être autrement au cours et décours du traitement) [pas de point].

Question 2

Le risque de contracter par transfusion sanguine une infection par le VIH est de l'ordre de 1 cas sur 2 à 3 millions (plusieurs millions) de transfusions en 2011, grâce à toute une série de mesures d'éviction des donneurs à risque et d'analyses biologiques avec recherche du génome viral obligatoire sur chaque don. Le risque de contracter une infection par le VHC est de l'ordre de 1 cas sur 7 à 8 millions (plusieurs millions) de transfusions, avec le même niveau de critères de sélection que pour le VIH.

Question 3

Les risques transfusionnels graves actuels sont environ 1 000 fois moins fréquents que les autres risques nosocomiaux grâce à une politique d'hémostase très active depuis quinze ans en France.

Les risques résiduels viraux sont inférieurs à 1 pour 1 million; les risques microbiens principaux sont les risques bactériens, essentiellement avec les concentrés plaquettaires, éventuellement parasitaires.

Il persiste des risques immunologiques aigus comme le rarissime accident ABO, de nature essentiellement organisationnelle, le TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*), l'allergie grave/anaphylaxie : environ un décès par an en France pour chacune de ces causes, ce qui est très rare.

Il existe aussi des risques de surcharge aigus comme l'OAP (œdème pulmonaire aigu) ou le TACO (*Transfusion-Associated Circulatory Overload*), ou chroniques avec l'hémochromatose.

Les risques immunologiques moins graves mais pouvant le devenir en cas de transfusions multiples sont les allo-immunisations pouvant amener à des impasses transfusionnelles.

Le principal risque transfusionnel est actuellement considéré comme le retard à la transfusion.

Cas clinique 25

Item 224

Question 1

Il faut d'abord (au préalable) faire le diagnostic étiologique de cette anémie, le problème de prothèse de hanche passant au second plan.

Sauf urgence, on ne transfuse pas sans diagnostic étiologique [pas de point].

Question 2

L'intervention n'étant pas urgente, un programme de traitement conventionnel de l'anémie par le fer, accompagné de recommandations diététiques et d'explications pour obtenir la compliance au traitement martial [des points à prévoir pour cette partie de l'ordonnance], est fortement recommandé. La patiente abordera l'intervention chirurgicale avec une hémoglobine plus élevée, ce qui diminuera d'autant le recours aux produits transfusionnels allogéniques.

Une information sincère et véritable en l'état de l'art doit être exposée à la patiente sur le faible risque de la transfusion sanguine allogénique, pas plus grand et probablement moindre que celui de la transfusion autologue programmée; le recours à une transfusion est vraisemblable pour ce type d'intervention : une épargne sanguine avec récupération et retransfusion per- et postopératoire peut être proposée, ce qui limitera le recours aux produits allogéniques ou homologues.

Le recours à un programme de transfusion autologue programmé doit être présenté comme une option, mais non dénuée de risque et de faible intérêt (pas de point).

Cas clinique 26

Item 198

Question 1

Anémie (Hb < 13 g/dl) macrocytaire (VGM > 100) aré-générative (réticulocytes < 150 giga/l).

Leucopenie (leucocytes < 4 giga/l et PNN < 1,5 giga/l).

Pas d'anomalie quantitative des PNB et PNE.

Pas d'anomalie quantitative des lymphocytes.

Thrombopénie.

Au total :

- pancytopenie = anémie + neutropénie + thrombopénie;
- probable hémolyse intramédullaire expliquant l'effondrement de l'haptoglobine.

Question 2

Confirmation diagnostique :

- examen du frottis sanguin (recherche de signes de dysgranulopoïèse, dysgranulopoïèse);
- myélogramme avec examen cytopathologique :
 - recherche de signe de dysplasie : dysérythro-poïèse, dysgranulopoïèse, dysmégaérythro-poïèse;

- quantification de la blastose : classification et valeur pronostique ;
- recherche et quantification des sidéroblastes par la coloration de Perls.

Recherche de facteurs pronostiques : caryotype médullaire (effectué lors du myélogramme) : recherche d'anomalies récurrentes, élément pronostique important.

Recherche d'une cause associée/élimination de diagnostics différentiels :

- ferritinémie ;
- CRP ;
- bilan hépatique ;
- fonction rénale : urée plasmatique, créatininémie ;
- électrophorèse des protéines sériques ;
- dosage des vitamines B9 et B12.

Bilan préthérapeutique :

- groupe Rhésus avec phénotypage étendu, RAI ;
- bilan sérologique prétransfusionnel (facultatif) ;
- dosage de l'EPO endogène.

Question 3

Information et accord du patient.

Groupe ABO et rhésus : 2 techniques différentes par 2 personnes différentes sur 2 prélèvements différents effectués par 2 infirmières différentes :

- épreuve sérique de Simonin ;
- épreuve globale de Beth-Vincent.

Recherche d'agglutinines irrégulières : doit dater de moins de 3 jours.

Prescription médicale :

- identification du malade ;
- nombre et type de concentrés de globules rouges (ici CGR phénotypés) ;
- identification du prescripteur ;
- date de la prescription ;
- délais souhaités pour l'administration.

Vérification ultime au lit du malade :

- effectuée par l'infirmière sous responsabilité médicale ;
- vérification de l'identité du patient ;
- comparaison de la carte de groupe avec le groupe mentionné sur la poche ;
- vérification du groupe de la poche par la technique de Beth-Vincent

Question 4

Agent déméthylant : déméthylation de gènes supprimeurs de tumeur.

Effets secondaires : réaction au point d'injection, toxicité hématologique (cytopénies).

Question 5

Anémie macrocytaire.

Leucopénie.

Agranulocytose.

Lymphopénie.

Thrombopénie profonde.

Au total : pancytopénie.

On suspecte l'évolution vers une leucémie aiguë (myéloblastique) :

- terrain : myélodysplasie, type AREB 2 ;
- aggravation rapide des cytopénies (patient régulièrement suivi).

Question 6

Une chance sur 4.

Le système HLA est porté sur le chromosome 6. Le père et la mère ayant chacun deux chromosomes 6 transmis de façon aléatoire à leurs enfants, il existe 4 combinaisons différentes possibles.

Question 7

Donneur phéno-identique (non apparenté) inscrit sur le fichier international des donneurs volontaires.

Sang de cordon ombilical.

Question 8

Une maladie du greffon contre l'hôte cutanée aiguë (GVH aiguë).

Une corticothérapie systémique.

Cas clinique 27

Item 198

Question 1

Bicytopénie = anémie normocytaire arégénérative + thrombopénie.

Hyperleucocytose avec hyperlymphocytose.

Question 2

Leucémie lymphoïde chronique.

Question 3

Anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des cellules tumorales. (marqueur des lymphocytes B normaux ou tumoraux).

Action par cytotoxicité directe et indirecte (ADCC et complément).

Question 4

Un « syndrome de relargage de cytokines » : réaction de type anaphylactique.

Prise en charge :

- arrêt de la perfusion ;
- antihistaminiques par voie intraveineuse (polaramine) ;
- corticothérapie intraveineuse ;
- reprise à faible débit de la perfusion sous surveillance étroite.

Question 5

Un syndrome de Richter : transformation d'une leucémie lymphoïde chronique en un lymphome B diffus à grandes cellules (lymphome de haut grade) ou en lymphome de Hodgkin.

Question 6

Cytoponction ganglionnaire avec analyse cytologique.

Mais biopsie indispensable pour confirmer le diagnostic (+++).

Question 7

Intensification thérapeutique par l'utilisation d'une chimiothérapie intensive (conditionnement). Greffe de cellules souches pour palier la toxicité hématologique du conditionnement.

Question 8

Prélèvement par cytapphérèse

Mobilisation des cellules souches par des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) à forte dose. En cas d'échec de mobilisation, utilisation d'un inhibiteur du récepteur CXCR4 : le plerixafor.

[La cytapphérèse a aujourd'hui souvent remplacé le prélèvement de moelle osseuse au bloc opératoire dans cette indication.]

Question 9

Un syndrome myélodysplasique/myélodysplasie secondaire au traitement par chimiothérapie :

- âge, traitement par chimiothérapie (fludarabine, Endoxan® et conditionnement de greffe);
- anamnèse : diagnostic fortuit compatible avec une installation progressive/chronique de l'anémie;
- argument de fréquence devant une anémie macrocytaire arégénérative à cet âge;
- pas d'argument pour une évolutivité du lymphome;
- bilan biologique compatible : pancytopenie : anémie macrocytaire arégénérative + thrombopénie modérée + neutropénie. Anomalies morphologiques au frottis sanguin.

Cas clinique 28**Item 217****Question 1**

Protéinurie des 24 heures (mesurer l'importance de la protéinurie), immunofixation des protéides urinaires (rechercher et identifier une protéine monoclonale)

et électrophorèse des protéides urinaires (mesurer la proportion d'albumine et de chaînes légères monoclonales présente dans les urines)

Question 2

Amylose AL : association d'un syndrome néphrotique, d'une cardiopathie probablement hypertrophique, d'une atteinte muqueuse avec agueusie, d'hématomes des paupières et d'une immunoglobuline monoclonale avec présence de chaînes légères libres lambda

Question 3

Biopsie des glandes salivaires et de la graisse sous-cutanées avec coloration au rouge Congo, si négatives ponction-biopsie rénale. Typage des dépôts amyloïdes par immunofluorescence sur tissu congelé avec anticorps anti-chaîne légère lambda et anti-chaîne légère kappa.

Question 4

Myélogramme.

Question 5

Dosage des chaînes légères libres sériques.

Question 6

Le rein, le cœur, les glandes salivaires et la muqueuse buccale, la peau, le tube digestif. Dosage des phosphatases alcalines et des γ -GT.

Question 7

Microvoltage dans les dérivations périphériques et pseudo-ondes Q de nécrose en V1 et V2. Échographie cardiaque et IRM cardiaque.

QCM

Questions

QCM 1

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Une agranulocytose se définit à l'hémogramme comme un chiffre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 giga/l.
- B** Une agranulocytose aiguë médicamenteuse immunoallergique est déclenchée par la prise du médicament responsable à une posologie excessive.
- C** L'interrogatoire du malade et de son entourage recherche sur les numérations antérieures une baisse progressive des polynucléaires neutrophiles.
- D** À l'arrêt du médicament responsable d'un épisode d'agranulocytose aiguë médicamenteuse immunoallergique, le temps nécessaire à la restauration d'un chiffre de polynucléaires neutrophiles normal est de l'ordre de 1 mois.

QCM 2

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Lors d'une aplasie médullaire médicamenteuse constituée, une pancytopenie est constante.
- B** L'évolution d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle (non liée à une chimiothérapie antimitotique) se fait spontanément vers la résolution à l'arrêt du médicament responsable.
- C** L'apparition d'une hyperthermie chez un malade présentant une agranulocytose médicamenteuse est synonyme d'infection bactérienne.
- D** Chez un malade agranulocytaire fébrile, la composition de l'antibiothérapie de première intention se fonde sur les résultats des hémocultures.

QCM 3

Lors d'une infection inaugurale à bacille à Gram négatif chez un malade présentant une agranulocytose médicamenteuse :

- A** La muqueuse digestive constitue d'ordinaire la porte d'entrée de la bactériémie.

- B** L'agranulocytose rend compte de l'absence habituelle de foyer infectieux local.
- C** L'hospitalisation doit être envisagée si la fièvre persiste plus de 24 heures sous antipyrétiques.
- D** Le risque est celui de survenue d'un choc septique.
- E** Parmi les divers bacilles à Gram négatif, *Escherichia coli* est le plus redoutable en pareil cas.

QCM 4

Un syndrome myélodysplasique peut être secondaire à :

- A** Une hépatite C.
- B** Un traitement par agent alkylant.
- C** Un traitement par méthotrexate.
- D** Une radiothérapie.
- E** Un syndrome de Fanconi.

QCM 5

Un syndrome myélodysplasique se révèle le plus fréquemment par :

- A** Une anémie microcytaire.
- B** Une anémie normocytaire.
- C** Une anémie macrocytaire.
- D** Une thrombopénie.
- E** Une lymphopénie.

QCM 6

Un syndrome myélodysplasique doit être évoqué si, chez un patient anémique, on retrouve sur le frottis sanguin :

- A** De grands mononucléaires hyperbasophiles.
- B** Des polynucléaires neutrophiles dégranulés.
- C** Des polynucléaires neutrophiles hypersegmentés.
- D** Des lymphoblastes.
- E** Des cellules de Sézary.

QCM 7

Le(s) signe(s) clinique(s) suivant(s) est (sont) fréquemment retrouvé(s) lors de la découverte d'un syndrome myélodysplasique :

- A** Syndrome anémique.
- B** Ictère.
- C** Polyadénopathies.

- D Splénomégalie.
- E Douleurs osseuses.

QCM 8

Le myélogramme, au moment du diagnostic de syndrome myélodysplasique, objective le plus souvent :

- A Une cellularité pauvre.
- B Des anomalies morphologiques touchant une ou plusieurs lignées.
- C Des mégakaryoblastes.
- D Un pourcentage de blastes variable.
- E Une absence de mégakaryocyte.

QCM 9

Le caryotype médullaire d'un syndrome myélodysplasique :

- A Est anormal dans 50 % des cas.
- B Montre plus souvent des délétions que des translocations.
- C Montre presque toujours un chromosome de Philadelphie.
- D Est plus utile que la fluorescence *in situ* après hybridation (FISH).
- E Est nécessaire à la classification pronostique de la maladie.

QCM 10

L'examen qui permet de savoir si un syndrome myélodysplasique (SMD) correspond à une anémie sidérolastique est :

- A Le caryotype médullaire.
- B L'immunophénotypage des cellules médullaires.
- C Le dosage du lysozyme sanguin.
- D Le dosage du fer sérique.
- E La coloration de Perls du frottis médullaire.

QCM 11

Les leucémies aiguës lymphoblastiques :

- A Sont diagnostiquées uniquement chez l'adulte.
- B Ne sont diagnostiquées que chez l'enfant.
- C Représentent 80 % des leucémies aiguës de l'enfant.
- D S'accompagnent fréquemment d'une atteinte gingivale.
- E Sont de meilleur pronostic chez les garçons que chez les filles.

QCM 12

La symptomatologie clinique des leucémies aiguës est dominée par :

- A Les signes d'insuffisance médullaire isolés.
- B Les signes d'infiltration tumorale.

- C Les signes d'insuffisance médullaire et d'infiltration tumorale.
- D Atteinte neuroméningée fréquente dans les leucémies aiguës monoblastiques.
- E Atteinte gingivale fréquente dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.

QCM 13

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est observée dans la majorité des :

- A Leucémies aiguës lymphoblastiques.
- B Leucémies aiguës promyélocyaires.
- C Leucémies aiguës monoblastiques.
- D Aucune forme de leucémie aiguë.
- E Dans toutes les formes de leucémies aiguës très hyperleucocytaire.

QCM 14

Au diagnostic d'une leucémie aiguë, une polyadénopathie est principalement observée dans les :

- A Leucémies aiguës promyélocyaires.
- B Leucémies aiguës lymphoblastiques.
- C Leucémies aiguës monoblastiques.
- D Leucémies aiguës myéloblastiques.
- E Aucune forme de leucémie aiguë avant la chimiothérapie.

QCM 15

Particulièrement chez l'adolescent, l'existence d'une asthénie profonde avec polyadénopathie et angine fébrile évoque d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique :

- A Oui.
- B Non.

QCM 16

Les éléments suivants sont indispensables pour le diagnostic et/ou le pronostic d'une leucémie aiguë :

- A L'hémogramme.
- B Le myélogramme.
- C La biopsie ostéomédullaire.
- D Le caryotype constitutionnel.
- E Le caryotype des blastes.

QCM 17

Les principaux facteurs de mauvais pronostic d'une leucémie aiguë sont :

- A L'âge (surtout après 60 ans).
- B L'existence de comorbidités.
- C Une hyperleucocytose supérieure à 10 giga/l.
- D L'obtention d'une rémission complète au traitement initial.
- E L'existence d'un caryotype défavorable.

QCM 18

L'allogreffe est l'un des traitements des leucémies aiguës de mauvais pronostic, elle consiste en l'utilisation de :

- A Cellules souches hématopoïétiques prélevées chez le patient en phase de rémission.
- B Cellules souches hématopoïétiques prélevées chez le patient au diagnostic de la maladie.
- C Cellules souches hématopoïétiques prélevées chez un donneur HLA compatible.
- D Cellules souches d'un donneur déleucocytées par chimiothérapie *in vitro*.
- E Cellules souches d'un donneur déleucocytées par irradiation.

QCM 19

Le traitement des leucémies aiguës permet aujourd'hui d'obtenir :

- A Des rémissions complètes et des guérisons chez les trois quarts des enfants.
- B Des rémissions complètes et des guérisons chez les trois quarts des sujets âgés.
- C Des rémissions complètes et des guérisons dans les trois quarts des leucémies aiguës promyélocytaires.
- D Des rémissions incomplètes mais des survies de plus de 10 ans.
- E Pas de rémissions complètes persistantes à plus de 10 ans.

QCM 20

Le risque évolutif le plus fréquent de la leucémie lymphoïde chronique est :

- A La transformation en leucémie aiguë.
- B Les infections bactériennes.
- C L'apparition d'une méningite leucémique.
- D Les compressions par des adénopathies profondes.
- E Les thromboses vasculaires.

QCM 21

Indiquez les complications hématologiques pouvant survenir en cours d'évolution d'une leucémie lymphoïde chronique :

- A Purpura thrombopénique immunologique.
- B Anémie hémolytique auto-immune.
- C Transformation en leucémie aiguë lymphoblastique.
- D Apparition d'un lymphome non hodgkinien à grandes cellules.
- E Apparition d'une maladie de Hodgkin.

QCM 22

Indiquez la proposition inexacte parmi les suivantes concernant la leucémie lymphoïde chronique.

- A Elle consiste habituellement en une prolifération polyclonale B.

- B Il s'agit de la plus fréquente des leucémies.
- C Elle est parfois associée à une anémie ou à une thrombopénie immune.
- D Elle est parfois associée à une hypogammaglobulinémie.
- E Elle est parfois associée à une immunoglobulinémie monoclonale IgM.

QCM 23

Au cours d'une LLC habituelle, l'hyperlymphocytose sanguine est constituée majoritairement de :

- A Lymphocytes morphologiquement normaux.
- B Lymphocytes villoeux.
- C Prolymphocytes.
- D Lymphoblastes.
- E Lymphocytes hyperbasophiles.

QCM 24

Le stade C des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) de la classification de J.-L. Binet est défini par :

- A Une hyperlymphocytose supérieure à 50 giga/l.
- B La présence de plus de trois aires ganglionnaires atteintes.
- C La présence d'une splénomégalie.
- D Une hémoglobine inférieure à 100 g/l et/ou une thrombopénie inférieure à 100 giga/l.
- E Une leucoblastose sanguine.

QCM 25

Une femme de 70 ans est porteuse d'une LLC connue depuis 2 ans, stable et non traitée : elle ne présentait ni adénopathie périphérique ni splénomégalie et l'hémogramme était stable, avec des leucocytes à 20 giga/l dont 16 giga/l lymphocytes, sans anémie ni thrombopénie (stade A). Depuis quelques jours, elle présente une sensation de malaise général et une pâleur. L'examen retrouve un sub-ictère et une splénomégalie. Elle est apyrétique.

- Hématies : 2,1 téra/l
- Hémoglobine : 65 g/l
- Hématocrite : 20 %
- Volume globulaire moyen (VGM) : 95 fl
- Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : 33 %
- Réticulocytes : 9 %
- Plaquettes : 350 giga/l
- Leucocytes : 25 giga/l
 - polynucléaires : 18 %
 - éosinophiles : 0 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 80 %
 - monocytes : 2 %

Compte tenu des éléments dont vous disposez, la complication à évoquer prioritairement est :

- A Une hémorragie aiguë.
- B Une anémie hémolytique auto-immune.

- C Une transformation en leucémie aiguë.
- D Un envahissement médullaire par poussée évolutive de sa LLC.
- E Une carence en érythropoïétine (EPO).

QCM 26

Dans le lymphome de Hodgkin, on considère qu'un malade a une atteinte de stade III dans la classification d'Ann Arbor :

- A Lorsque l'hyperéosinophilie est majeure.
- B En présence dans les ganglions de nombreuses cellules de Sternberg avec déplétion lymphocytaire.
- C En présence d'une sclérose nodulaire.
- D Lorsque le phénotype des cellules tumorales est T.
- E S'il existe une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.

QCM 27

Au cours d'un lymphome, les tableaux ou types suivants constituent des urgences :

- A Stade III de la classification d'Ann Arbor.
- B Syndrome cave supérieur.
- C Compression médullaire.
- D Lymphome folliculaire.
- E Masse abdominale rapidement progressive.

QCM 28

Les lymphomes folliculaires :

- A Atteignent avec prédilection l'enfant.
- B Sont des lymphomes de haute malignité.
- C S'accompagnent fréquemment d'une localisation médullaire.
- D Sont des proliférations lymphoïdes B.
- E Guérissent sous chimiothérapie dans plus de la moitié des cas.

QCM 29

Une polyglobulie vraie peut avoir comme étiologie :

- A Un cancer du rein.
- B Un fibrome utérin.
- C Des brûlures étendues.
- D Une thalassémie hétérozygote.
- E Une cardiopathie cyanogène.

QCM 30

Au cours d'une polyglobulie, les signes suivants sont en faveur d'une maladie de Vaquez :

- A Prurit à l'eau.
- B Érythrose faciale.
- C Thrombopénie.
- D Polynucléose neutrophile.
- E Splénomégalie.

QCM 31

Parmi les examens suivants, le plus utile pour aider au diagnostic de maladie de Vaquez est :

- A Le myélogramme.
- B La recherche de la mutation JAK2 sur les cellules sanguines.
- C L'immunophénotypage des cellules médullaires.
- D Le caryotype.
- E Les cultures de progéniteurs érythroïdes.

QCM 32

Pour dépister une polyglobulie secondaire à une tumeur, quels sont les examens à demander ?

- A La lymphographie pédieuse.
- B La radiographie pulmonaire.
- C Le myélogramme.
- D L'échographie abdominale.
- E Les cultures de progéniteurs hématopoïétiques.

QCM 33

Le critère majeur de l'efficacité du traitement d'une maladie de Vaquez est :

- A La normalisation du nombre de globules rouges à l'hémogramme.
- B La normalisation du nombre des plaquettes sanguines.
- C La disparition de la splénomégalie.
- D La disparition du prurit à l'eau.
- E Un hémocrite inférieur à 45 %.

QCM 34

Une maladie de Vaquez a deux principales complications hématologiques à long terme, la transformation en leucémie aiguë et :

- A La paraplegie par compression médullaire.
- B La myélofibrose.
- C L'insuffisance rénale.
- D La transformation en lymphome malin.
- E L'hypercalcémie.

QCM 35

Les polyglobulies vraies secondaires ont en commun les caractéristiques suivantes, sauf une. Laquelle ?

- A L'hypersécrétion d'EPO.
- B La transformation possible en leucémie aiguë.
- C La disparition de la polyglobulie après traitement curatif de la cause.
- D L'érythrose cutanée et en particulier faciale.
- E L'augmentation parallèle des hématies, de l'hémoglobine et de l'hémocrite.

QCM 36

Dans une maladie de Vaquez, il est habituel d'observer une augmentation des paramètres biologiques suivants, sauf un. Lequel ?

- A Plaquettes sanguines.
- B Hématocrite.
- C Leucocytes sanguins.
- D Uricémie.
- E Vitesse de sédimentation des hématies (VS).

QCM 37

La recherche de la mutation JAK2 sanguine est positive dans plus de 25 % des cas de :

- A Maladies de Vaquez.
- B Polyglobulies par cancer du rein.
- C Thrombocytemie essentielle (TE).
- D Myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde).
- E Leucémie myéloïde chronique (LMC).

QCM 38

Le myélome multiple :

- A Se complique souvent d'une hémolytique auto-immune (20 % des cas).
- B Se complique souvent d'une hypocalcémie.
- C Est la seule cause d'immunoglobuline monoclonale de type IgG.
- D Se complique souvent d'infections bactériennes favorisées par le déficit en immunoglobulines normales.
- E Ne se complique d'insuffisance rénale que dans les myélomes à chaînes légères.

QCM 39

Au cours d'un myélome multiple, il n'est pas rare de rencontrer :

- A Une ostéolyse.
- B Une insuffisance rénale.
- C Une albuminurie isolée.
- D Une thrombocytose.
- E Une hypocalcémie.

QCM 40

Les constatations suivantes sont habituelles chez un patient porteur d'une MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) :

- A État général conservé.
- B Âge supérieur à 70 ans.
- C Vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm à la 1^{re} heure.
- D Plasmocytose médullaire à 20 %.
- E Immunoglobuline monoclonale de type IgG.

QCM 41

Les MGUS (gammopathies monoclonales de signification indéterminée) nécessitent une surveillance régulière. Celle-ci repose sur la pratique régulière des examens suivants :

- A Hémogramme.
- B Myélogramme.
- C Créatinine sérique.
- D Électrophorèse des protéides sériques.
- E Radiographies osseuses.

QCM 42

Une « fausse anémie » par hémodilution est habituelle au cours de :

- A La grossesse.
- B Les déshydratations par diarrhée importante.
- C Maladie de Waldenström.
- D Les carences martiales.
- E Les déficits en vitamine B12.

QCM 43

Une anémie macrocytaire doit faire rechercher :

- A Une carence en folates.
- B Une carence martiale.
- C Un syndrome myélodysplasique.
- D Une cirrhose éthylique.
- E Une insuffisance thyroïdienne.

QCM 44

Une anémie normocytaire doit faire rechercher :

- A Une hémodilution.
- B Une insuffisance rénale.
- C Un syndrome myélodysplasique.
- D Une carence en vitamine B12.
- E Un syndrome inflammatoire.

QCM 45

Les causes suivantes d'anémie sont liées à un mécanisme central :

- A Insuffisance rénale.
- B Carence en vitamine B12.
- C Carence martiale.
- D Syndrome myélodysplasique.
- E Leucémie aiguë.

QCM 46

Avant de demander un myélogramme au cours d'une anémie normocytaire arégénérative, il faut rechercher :

- A Une hypergammaglobulinémie.
- B Une insuffisance rénale.
- C Une inflammation.
- D Une carence en fer.
- E Une insuffisance cardiaque.

QCM 47

Les pathologies suivantes sont à l'origine de pancytopénies :

- A Insuffisance rénale.
- B Carence en vitamine B12.
- C Carence martiale.
- D Syndrome myélodysplasique.
- E Leucémie aiguë.

QCM 48

Lors d'une carence martiale non traitée, on retrouve :

- A Une microcytose des hématies.
- B Une hyperchromie des hématies.
- C Une hyper-réticulocytose sanguine.
- D Un fer sérique augmenté.
- E Une ferritine plasmatique diminuée.

QCM 49

Lors d'une maladie de Biermer non traitée, on retrouve :

- A Une microcytose des hématies.
- B Une hypochromie des hématies.
- C Une hyper-réticulocytose sanguine.
- D Un anticorps anti-facteur intrinsèque.
- E Une atrophie villositaire gastrique.

QCM 50

Lors d'une anémie hémolytique mécanique, il est habituel de retrouver sur le frottis sanguin :

- A Des sphérocytes.
- B Des hématies en faucille.
- C Une hypo-réticulocytose sanguine.
- D Des schizocytes.
- E Des hématies hypochromes.

QCM 51

Des réticulocytes sanguins supérieurs à 150 giga/l se retrouvent lors d'une :

- A Carence martiale en cours de traitement.
- B Maladie de Biermer non traitée.
- C Anémie hémolytique auto-immune (AHA).
- D Aplasie médullaire.
- E Maladie de Minkowski-Chauffard en poussée.

QCM 52

Les paramètres suivants sont utiles pour distinguer une anémie par carence martiale d'une anémie inflammatoire :

- A Volume globulaire moyen.
- B Dosage de la ferritine sanguine.
- C Vitesse de sédimentation des hématies.
- D Numération des plaquettes sanguines.
- E Dosage du fibrinogène sanguin.

QCM 53

Au cours d'une anémie par carence martiale non traitée, on retrouve :

- A Une hypochromie.
- B Une diminution du coefficient de saturation de la sidérophiline.
- C Une augmentation des réticulocytes.
- D Une hyperbilirubinémie libre.
- E Une augmentation de la transferrine.

QCM 54

Citez le critère qui doit être normalisé pour l'arrêt d'un traitement martial :

- A L'hémoglobine sanguine.
- B La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
- C Le volume globulaire moyen.
- D Le fer sérique.
- E La ferritine sanguine.

QCM 55

Les situations suivantes inhibent l'absorption du fer :

- A Consommation de thé.
- B Consommation de café.
- C Prise de vitamine C.
- D Ingestion d'argile.
- E Consommation de vin.

QCM 56

La prescription de fer *per os* peut induire les effets suivants :

- A Nausées.
- B Constipation.
- C Diarrhée.
- D Ictère.
- E Selles noires.

QCM 57

Une anémie microcytaire avec fer sérique élevé peut être liée à :

- A Un saturnisme.
- B Une thalassémie.
- C Une carence martiale en cours de traitement.
- D Une carence en vitamine B6.
- E Un syndrome myélodysplasique.

QCM 58

Une microcytose sans anémie est compatible avec :

- A Une carence en folates.
- B Un éthylisme chronique.

- C Une thalassémie hétérozygote.
- D Un anticorps anti-facteur intrinsèque.
- E Une drépanocytose hétérozygote.

QCM 59

Lors d'une anémie par carence martiale, on retrouve une diminution :

- A Du fer sérique.
- B De la ferritine sanguine.
- C De la transferrine.
- D De la capacité totale de fixation de la sidérophiline.
- E Du coefficient de saturation de la transferrine.

QCM 60

Une anémie par carence martiale peut révéler :

- A Un fibrome utérin.
- B Un cancer du côlon.
- C Une maladie de Rendu-Osler.
- D Une maladie de Willebrand.
- E Un ulcère duodénal.

QCM 61

L'hémogramme (homme de 45 ans) ci-dessous traduit :

- A Des résultats normaux.
- B Une anémie normocytaire.
- C Une hyperlymphocytose.
- D Une hypermonocytose.
- E Une neutropénie.
- Hématies : 4,5 téra/l
- Hémoglobine : 135 g/l
- Hématocrite : 43 %
- VGM : 95 fl
- CCMH : 34 %
- Plaquettes : 230 giga/l
- Leucocytes : 8 giga/l
 - Polynucléaires neutrophiles : 40 %
 - Polynucléaires éosinophiles : 5 %
 - Polynucléaires basophiles : 2 %
 - Lymphocytes : 10 %
 - Monocytes : 35 %

QCM 62

Les cellules suivantes sont retrouvées de façon physiologique dans le sang des adultes normaux :

- A Polynucléaires éosinophiles.
- B Plasmocytes.
- C Myélocytes.
- D Mégacaryocytes.
- E Monocytes.

QCM 63

Les circonstances suivantes mobilisent les polynucléaires neutrophiles de la moelle osseuse vers le sang

ou mobilisent les polynucléaires neutrophiles sanguins du secteur marginal vers le secteur circulant :

- A Exercice physique.
- B Digestion.
- C Injection d'adrénaline.
- D Prise de corticoïdes.
- E Présence de toxines bactériennes.

QCM 64

Dans le résultat de l'hémogramme d'un adulte normal :

- A Les polynucléaires neutrophiles sont supérieurs à 10 giga/l.
- B On ne fait pas de distinction entre les lymphocytes B et les lymphocytes T.
- C La lymphocytose est inférieure à 4 giga/l.
- D Les lymphoblastes représentent entre 5 et 15 % des leucocytes.
- E Les plasmocytes représentent entre 5 et 15 % des leucocytes.

QCM 65

Une anémie macrocytaire doit faire rechercher :

- A Une carence en folates.
- B Une carence martiale.
- C Un syndrome myélodysplasique.
- D Une cirrhose éthylique.
- E Une insuffisance rénale.

QCM 66

Une anémie normocytaire doit faire rechercher :

- A Une hémodilution.
- B Une insuffisance rénale.
- C Un syndrome myélodysplasique.
- D Une carence en vitamine B12.
- E Un syndrome inflammatoire.

QCM 67

Il est habituel de retrouver une polynucléose neutrophile au cours de :

- A Une appendicite aiguë.
- B Un tabagisme.
- C Une infection virale.
- D Un traitement corticoïde.
- E Une septicémie.

QCM 68

Lors d'une myélémie, on retrouve dans le sang des :

- A Plasmocytes.
- B Métamyélocytes.
- C Myélocytes.
- D Promyélocytes.
- E Mégacaryocytes.

QCM 69

Une hyperéosinophilie sanguine est définie par des polynucléaires éosinophiles sanguins supérieurs à :

- A 5 % des cellules de la formule leucocytaire.
- B 20 % des cellules de la formule leucocytaire.
- C 0,5 giga/l.
- D 1,5 giga/l.
- E 5 giga/l.

QCM 70

Au cours d'un syndrome mononucléosique, il est habituel d'observer :

- A Une lymphocytose supérieure à 4 giga/l.
- B Une thrombocytose supérieure à 500 giga/l.
- C Des grands lymphocytes à grains.
- D Des lymphoblastes.
- E Des grandes cellules lymphocytes activés.

QCM 71

Les deux causes les plus fréquentes des syndromes mononucléosiques sont :

- A L'infection à virus d'Epstein-Barr (EBV).
- B L'infection à cytomégalovirus (CMV).
- C La primo-infection par *Toxoplasma gondii*.
- D La primo-infection par le VIH.
- E Une réaction allergique médicamenteuse.

QCM 72

Au cours d'un syndrome mononucléosique, la principale caractéristique des cellules immunostimulées est :

- A De contenir des corps d'Auer.
- B De s'accompagner d'une dégranulation des polynucléaires neutrophiles.
- C La présence d'ombres de Gumprecht.
- D D'être toutes nucléolées.
- E D'être très hétérogènes en taille et en basophilie cytoplasmique.

QCM 73

La primo-infection EBV provoque une mononucléose infectieuse symptomatique chez :

- A Moins de 1 % de la population générale.
- B 1 à 9 % de la population générale.
- C 10 à 30 % de la population générale.
- D 30 à 50 % de la population générale.
- E Plus de 60 % de la population générale.

QCM 74

Les complications hématologiques suivantes sont rares mais possibles au cours de la MNI :

- A Anémie hémolytique auto-immune (AHA).

- B Polyglobulie.
- C Thrombopénie auto-immune.
- D Transformation en leucémie aiguë myéloblastique.
- E Transformation en leucémie lymphoïde chronique (LLC).

QCM 75

Le pourcentage de la population générale qui est porteuse du virus CMV est :

- A Moins de 1 % de la population générale.
- B 1 à 9 % de la population générale.
- C 10 à 49 % de la population générale.
- D Au moins 50 % de la population générale.
- E L'ensemble de la population.

QCM 76

Au cours d'un syndrome mononucléosique, les deux étiologies dans lesquelles la présence d'adénopathies et d'une angine ou d'une rhinopharyngite est la plus fréquente sont :

- A L'infection à EBV (MNI).
- B L'infection à CMV.
- C La toxoplasmose.
- D La primo-infection VIH.
- E La leptospirose ictéro-hémorragique.

QCM 77

Au cours d'une MNI, les cellules immunostimulées correspondent à :

- A Une population monoclonale T dirigée contre l'agent infectieux.
- B Une population monoclonale T dirigée contre les lymphocytes B infectés par le virus EBV.
- C Une population polyclonale T dirigée contre les lymphocytes B infectés par l'EBV.
- D Une population monoclonale B.
- E Une population polyclonale B.

QCM 78

Dans sa forme habituelle, l'évolution d'une mononucléose infectieuse est marquée par :

- A Une guérison spontanée.
- B Une guérison après antibiothérapie à large spectre.
- C Une guérison après chimiothérapie.
- D Une transformation en lymphome hodgkinien dans environ 5 % des cas.
- E Un risque élevé de rechute.

QCM 79

Les amyloses AA :

- A Sont une complication habituelle des hépatites virales chroniques.
- B Ont une présentation souvent rénale.

- C** Peuvent compliquer les fièvres méditerranéennes familiales.
- D** Sont souvent responsables d'hypotension orthostatique.
- E** Peuvent conduire à l'insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse.

QCM 80

Les amyloses AL systémiques peuvent s'accompagner d'atteintes :

- A** Neurologiques.
- B** Cérébrales.
- C** Musculaires.
- D** Cutanées.
- E** Pulmonaires.

QCM 81

Dans les amyloses AL :

- A** L'atteinte rénale est rare.
- B** Le rouge Congo est la seule coloration spécifique des dépôts amyloïdes.
- C** L'atteinte cardiaque est une cardiopathie restrictive.
- D** Le syndrome du canal carpien est fréquent.
- E** L'atteinte neurologique peut être responsable d'une hypotension orthostatique.

Réponses

QCM 1

Item 293

Vrai : A, C.

QCM 2

Item 293

Vrai : A, C.

QCM 3

Item 293

Vrai : A, B, D.

QCM 4

Item 313

Vrai : B, D, E.

QCM 5

Item 313

Vrai : C.

QCM 6

Item 313

Vrai : B.

QCM 7

Item 313

Vrai : A.

QCM 8

Item 313

Vrai : B, D.

QCM 9

Item 313

Vrai : A, B, D, E.

QCM 10

Item 313

Réponse : E.

QCM 11

Item 312

Vrai : C.

QCM 12

Item 312

Vrai : C, D.

QCM 13

Item 312

Vrai : B, E.

QCM 14

Item 312

Vrai : B.

QCM 15

Item 312

Vrai : B (penser à la MNI).

QCM 16

Item 312

Vrai : A, B, E.

QCM 17

Item 312

Vrai : A, B, C, E.

QCM 18**Item 312**

Vrai : C.

QCM 19**Item 312**

Vrai : A, C.

QCM 20**Item 315**

Vrai : B.

QCM 21**Item 315**

Vrai : A, B, D.

QCM 22**Item 315**

Vrai : A.

QCM 23**Item 315**

Vrai : A.

QCM 24**Item 315**

Vrai : D.

QCM 25**Item 315**

Vrai : B.

QCM 26**Item 316**

Vrai : E.

QCM 27**Item 316**

Vrai : B, C, E.

QCM 28**Item 316**

Vrai : C, D.

QCM 29**Item 314**

Vrai : A, B, E.

QCM 30**Item 314**

Vrai : A, D, E.

QCM 31**Item 314**

Vrai : B.

QCM 32**Item 314**

Vrai : D.

QCM 33**Item 314**

Vrai : E.

QCM 34**Item 314**

Vrai : B.

QCM 35**Item 314**

Vrai : B.

QCM 36**Item 314**

Vrai : E.

QCM 37**Item 314**

Vrai : A, C, D.

QCM 38**Item 317**

Vrai : D.

QCM 39**Item 317**

Vrai : A, B, C.

QCM 40**Item 317**

Vrai : A, B, C, E.

QCM 41**Item 317**

Vrai : A, C, D.

QCM 42**Item 209**

Vrai : A, C.

QCM 43**Item 209**

Vrai : A, C, D, E.

QCM 44**Item 209**

Vrai : A, B, C, E.

QCM 45**Item 209**

Vrai : A, B, C, D, E.

QCM 46**Item 209**

Vrai : A, B, C, E.

QCM 47**Item 209**

Vrai : B, D, E.

QCM 48**Item 209**

Vrai : A, E.

QCM 49**Item 209**

Vrai : D, E.

QCM 50**Item 209**

Vrai : D.

QCM 51**Item 209**

Vrai : A, C, E.

QCM 52**Item 209**

Vrai : B, E.

QCM 53**Item 209**

Vrai : A, B, E.

QCM 54**Item 209**

Vrai : E.

QCM 55**Item 209**

Vrai : A, B, D.

QCM 56**Item 209**

Vrai : A, B, C, E.

QCM 57**Item 209**

Vrai : A, B, C, D, E.

QCM 58**Item 209**

Vrai : C.

QCM 59**Item 209**

Vrai : A, B, E.

QCM 60**Item 209**

Vrai : A, B, C, D, E.

QCM 61**Item 208**

Vrai : D.

QCM 62**Item 208**

Vrai : A, E.

QCM 63**Item 208**

Vrai : A, B, C, D, E.

QCM 64**Item 208**

Vrai : A, B, C.

QCM 65**Item 208**

Vrai : A, C, D.

QCM 66**Item 208**

Vrai : A, B, C, E.

QCM 67**Item 208**

Vrai : A, B, D, E.

QCM 68**Item 208**

Vrai : B, C, D.

QCM 69**Item 208**

Vrai : C.

QCM 70**Item 213**

Vrai : A, C, E.

QCM 71**Item 213**

Vrai : A, B.

QCM 72**Item 213**

Vrai : E.

QCM 73**Item 213**

Vrai : A.

QCM 74**Item 213**

Vrai : A, C.

QCM 75**Item 213**

Vrai : D.

QCM 76**Item 213**

Vrai : A, D.

QCM 77**Item 213**

Vrai : C.

QCM 78**Item 213**

Vrai : A.

QCM 79**Item 217**

Vrai : B, C, E.

QCM 80**Item 217**

Vrai : A, C, D, E.

QCM 81**Item 217**

Vrai : B, C, D, E.

QROC

Questions

QROC 1

En dehors des chimiothérapies, citez deux facteurs étiologiques potentiellement responsables de syndromes myélodysplasiques.

QROC 2

À partir de quel pourcentage de blastes médullaires différencie-t-on une leucémie aiguë d'un syndrome myélodysplasique ?

QROC 3

Un syndrome myélodysplasique particulier touche principalement les femmes de plus de 60 ans, associe une anémie macrocytaire et une nette hyperplaquetose avec des mégacaryocytes géants et monolobés au myélogramme. Citez son nom.

QROC 4

Le score pronostique IPSS (*International Prognosis Scoring System*) utilisé dans les syndromes myélodysplasiques utilise trois facteurs, dont les résultats du caryotype et le pourcentage de blastes médullaires. Citez le troisième.

QROC 5

L'anémie des syndromes myélodysplasiques est principalement traitée par les transfusions érythrocytaires. Citez une autre thérapeutique de l'anémie.

QROC 6

Les complications évolutives des syndromes myélodysplasiques sont principalement au nombre de trois : les

complications des cytopénies et l'hémochromatose post-transfusionnelle sont deux d'entre elles. Citez la troisième.

QROC 7

À côté de l'examen clinique et de la radiographie pulmonaire, quel examen simple doit être pratiqué pour rechercher une cause anoxique de polyglobulie vraie ?

QROC 8

Chez un patient traité au long cours par de l'Hydréa® (hydroxyurée), l'un des paramètres de l'hémogramme est augmenté, permettant de façon indirecte de vérifier la compliance au traitement. Lequel ?

QROC 9

En présence d'une polyglobulie vraie, deux signes cliniques sont en faveur d'une maladie de Vaquez : prurit à l'eau et...

QROC 10

Quel traitement permet de réduire immédiatement le risque vasculaire chez un patient porteur d'une maladie de Vaquez ?

QROC 11

Une augmentation parallèle des hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite traduit en général une polyglobulie vraie. Quel est l'autre mécanisme qui peut donner ces anomalies sans polyglobulie vraie ?

QROC 12

Quelle est la principale cause de mortalité dans les premières années d'un patient porteur d'une polyglobulie vraie ?

QROC 13

Une polyglobulie vraie secondaire tumorale peut être due à une tumeur du foie, du cervelet, de l'utérus. Il manque à cette liste un organe dont une tumeur est fréquemment à l'origine d'une polyglobulie. Lequel ?

QROC 14

Deux substances utilisées en dopage de sportifs induisent un risque de polyglobulie. L'une est constituée par l'EPO. Quel est le nom de l'autre ?

QROC 15

Un homme de 25 ans, sans antécédent médical, a eu un hémogramme lors d'un bilan préopératoire pour ablations dentaires. Les hématies sont à 6,2 téra/l, le volume globulaire moyen (VGM) à 70 fl, l'hématocrite et l'hémoglobine normaux. Les leucocytes, la formule leucocytaire et les plaquettes sanguines sont normaux. Quel diagnostic doit être évoqué en premier ?

QROC 16

Citez les deux complications à redouter à long terme chez un patient atteint de maladie de Vaquez.

QROC 17

Citez le seul examen qui permette de faire le diagnostic d'aplasie médullaire.

QROC 18

Citez le seul examen qui permette de faire le diagnostic de myélofibrose.

QROC 19

Caractérisez (par trois mots) l'anémie présente sur cet hémogramme pratiqué chez un homme de 42 ans.

- Hématies : 2,0 téra/l
- Hémoglobine : 85 giga/l
- Hématocrite : 25 %
- VGM : 123 fl
- CCMH : 34 %
- Réticulocytes : 200 giga/l

QROC 20

Comment est le volume globulaire moyen d'un patient porteur d'une anémie par thalassémie homozygote ?

QROC 21

Comment est le volume globulaire moyen d'un patient porteur d'une anémie hémolytique par maladie de Minkowski-Chauffard (microsphérocytose congénitale) ?

QROC 22

Caractérisez (par trois mots) l'anémie présente sur cet hémogramme pratiqué chez un homme de 75 ans.

- Hématies : 4,6 téra/l
- Hémoglobine : 85 giga/l
- Hématocrite : 30 %
- VGM : 65 fl
- TGMH : 19
- CCMH : 28 %
- Réticulocytes : 46 giga/l

QROC 23

Citez les deux principaux mécanismes des anémies régénératives (en dehors des régénérations médullaires après chimiothérapie).

QROC 24

Citez deux étiologies d'anémie hémolytique de type anémie hémolytique auto-immune (AHAI) à autoanticorps chaud.

QROC 25

Les anémies hémolytiques corpusculaires sont héréditaires, sauf une. Laquelle ?

QROC 26

Quelle est la proportion de fer ingéré qui est absorbée (en pourcentage) ?

QROC 27

Citez l'anémie hémolytique congénitale qui s'accompagne d'une microcytose des hématies.

QROC 28

Caractérisez (par trois mots) l'anémie présente sur cet hémogramme pratiqué chez une femme de 30 ans.

- Hématies : 4,6 téra/l
- Hémoglobine : 85 giga/l

- Hématocrite : 30 %
- VGM : 65 fl
- CCMH : 28 %
- Réticulocytes : 32 giga/l

QROC 29

Comment est la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine chez un patient porteur d'une anémie par carence martiale non traitée ?

QROC 30

Chez un homme de 70 ans sous antivitamine K au long cours, vous découvrez une anémie microcytaire lors du bilan d'une asthénie. Son INR était à 3,5 pour une valeur souhaitée entre 2 et 3. Vous diminuez son traitement d'antivitamine K et vous lui donnez un traitement par fer *per os* pour 3 mois. Faut-il prévoir autre chose ?

QROC 31

Citez trois étiologies d'anémie microcytaire avec fer sérique élevé.

QROC 32

Quels sont les deux mécanismes à discuter lors de la découverte d'une anémie microcytaire hyposidérémique ?

QROC 33

Citez où se trouve la majorité du fer de l'organisme.

QROC 34

Un homme et une femme tous deux porteurs d'une pseudopolyglobulie par β -thalassémie font un enfant. Quel est le risque théorique (en pourcentage) pour que cet enfant présente une thalassémie majeure ?

QROC 35

Quelle est la dose quotidienne de fer métal oral à prescrire par jour lors du traitement d'une anémie par carence martiale ?

QROC 36

Citez la circonstance physiologique la plus fréquente au cours de laquelle on retrouve une fausse anémie par hémodilution.

QROC 37

Caractérisez les deux anomalies présentes sur cet hémogramme pratiqué chez une femme de 70 ans.

- Hématies : 4 téra/l
- Hémoglobine : 125 giga/l
- Hématocrite : 39 %
- VGM : 97 fl
- CCMH : 33 %
- Plaquettes : 250 giga/l
- Leucocytes : 20 giga/l
 - neutrophiles : 10 %
 - éosinophiles : 1 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 85 %
 - monocytes : 4 %

QROC 38

Caractérisez les deux anomalies présentes sur cet hémogramme pratiqué chez une femme de 70 ans.

- Hématies : 4 téra/l
- Hémoglobine : 125 giga/l
- Hématocrite : 39 %
- VGM : 97 fl
- CCMH : 33 %
- Plaquettes : 250 giga/l
- Leucocytes : 2 giga/l
 - neutrophiles : 5 %
 - éosinophiles : 1 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 84 %
 - monocytes : 10 %

QROC 39

Comment est le VGM d'un patient porteur d'une anémie par carence martiale non traitée ?

QROC 40

Caractérisez (par trois mots) l'anémie présente sur cet hémogramme pratiqué chez une femme de 25 ans.

- Hématies : 4,6 téra/l
- Hémoglobine : 85 giga/l
- Hématocrite : 30 %
- VGM : 65 fl
- Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : 28 %
- Réticulocytes : 1 %

QROC 41

Citez les trois anomalies présentes sur cet hémogramme pratiqué chez une femme de 70 ans.

- Hématies : 4 téra/l
- Hémoglobine : 125 giga/l
- Hématocrite : 39 %
- VGM : 97 fl
- CCMH : 33 %
- Plaquettes : 250 giga/l
- Leucocytes : 20 giga/l
 - neutrophiles : 50 %
 - éosinophiles : 0 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 15 %
 - monocytes : 2 %
 - promyélocytes : 5 %
 - myélocytes : 13 %
 - métamyélocytes : 15 %

QROC 42

Citez les deux mécanismes qui peuvent mener à la découverte d'une augmentation de l'hémoglobine sur un résultat d'hémogramme.

QROC 43

À partir de quel nombre de réticulocytes sanguins une anémie est-elle régénérative (en giga/l) ?

QROC 44

Au-dessous de quelle valeur d'hémoglobine (en giga/l) définit-on une anémie :

- chez la femme (adulte jeune non enceinte) ?
- chez l'homme adulte jeune ?
- chez l'homme de plus de 70 ans ?

QROC 45

Chez le sujet âgé, les anémies macrocytaires sont parfois liées à l'alcoolisme chronique ou aux suites de chimiothérapie, pouvez-vous citer deux autres causes fréquentes ?

QROC 46

Citez l'étiologie la plus fréquente d'une hyperlymphocytose chez l'adulte.

QROC 47

Quel marqueur exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques permet leur isolement et purification en thérapie cellulaire ?

QROC 48

Le G-CSF induit une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par trois mécanismes différents : lesquels ?

QROC 49

Pour les patients éligibles à une autogreffe, le recueil de cellules souches n'est jamais réalisé au diagnostic. Pourquoi ?

QROC 50

En dehors des lymphomes, dans quelle pathologie l'autogreffe est souvent proposée ?

QROC 51

Contrairement à l'autogreffe dont le principe repose uniquement sur l'effet cytotoxique du conditionnement, l'allogreffe fait appel à un autre mécanisme : lequel ?

QROC 52

Quelle est la complication majeure à long terme spécifique de l'allogreffe ?

QROC 53

L'acide tout *trans*-rétinoïque (ATRA) est systématiquement utilisé dans le traitement des leucémies aiguës à promyélocytes (LAM3). Quel est son mécanisme d'action ?

QROC 54

Citez les trois mécanismes d'actions des anticorps monoclonaux libres

QROC 55

Quelles cellules expriment le marqueur de surface CD20, cible du rituximab ?

QROC 56

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont bouleversé le pronostic de la leucémie myéloïde chronique. En dehors des effets secondaires, quels sont les deux points auxquels le prescripteur doit porter une attention particulière pour garantir l'efficacité de ces thérapeutiques ?

QROC 57

À quelle classe thérapeutique appartient l'azacytidine utilisée dans les myélodysplasie, les leucémies myélomonocytaires chroniques et les leucémies aiguës myéloblastiques avec moins de 30 % de blastes ? Quel est son mode d'action ?

QROC 58

Vous souhaitez initier un traitement par lénalidomide (IMiD®) chez une jeune patiente de 40 ans. Quelles précautions devez-vous impérativement prendre ?

Réponses

QROC 1**Item 313**

Toxiques (benzène, tabac), irradiations, hémopathies acquises (aplasies, hémoglobinurie paroxystique nocturne), maladies constitutionnelles (Fanconi, Down, Kostmann).

QROC 2**Item 313**

À partir de 20 %.

QROC 3**Item 313**

Le syndrome 5q⁻.

QROC 4**Item 313**

Le nombre de cytopénies.

QROC 5**Item 313**

Érythropoïétine (EPO), immunomodulateurs (IMiD®).

QROC 6**Item 313**

La transformation en leucémie aiguë.

QROC 7**Item 314**

Les gaz du sang artériel.

QROC 8**Item 314**

Le volume globulaire moyen (VGM).

QROC 9**Item 314**

Splénomégalie.

QROC 10**Item 314**

La saignée.

QROC 11**Item 314**

L'hémoconcentration.

QROC 12**Item 314**

La thrombose.

QROC 13**Item 314**

Le rein.

QROC 14**Item 314**

Les androgènes.

QROC 15**Item 314**

La thalassémie hétérozygote.

QROC 16**Item 314**

Transformations : leucémie aiguë ou myélofibrose.

QROC 17**Item 209**

La biopsie ostéomédullaire.

QROC 18**Item 209**

La biopsie ostéomédullaire.

QROC 19**Item 209**

Macrocytaire, normochrome, régénérative.

QROC 20**Item 209**

Diminué.

QROC 21**Item 209**

Normal.

QROC 22**Item 209**

Microcytaire, hypochrome, arégénérative.

QROC 23**Item 209**

Hémorragie aiguë, hémolyse.

QROC 24**Item 209**Hémopathies lymphoïdes, lupus, kyste ovarien, infection virale, médicament (α -méthylidopa).**QROC 25****Item 209**

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

QROC 26**Item 209**

10 %.

QROC 27**Item 209**

Thalassémie.

QROC 28**Item 209**

Microcytaire, hypochrome, arégénérative.

QROC 29**Item 209**

Diminuée.

QROC 30**Item 209**

Oui, des explorations endoscopiques digestives.

QROC 31**Item 209**Saturnisme, thalassémie, déficit en vitamine B₆, syndrome myélodysplasique, carence martiale traitée.**QROC 32****Item 209**

Carence martiale et inflammation.

QROC 33**Item 209**

Dans l'hémoglobine/Dans les hématies.

QROC 34**Item 297**

25 %.

QROC 35**Item 209**

100 à 200 mg. (1 à 2 mg/kg par jour) selon la tolérance digestive.

QROC 35**Item 208**

La grossesse.

QROC 36**Item 208**

Macrocytaire, normochrome, régénérative.

QROC 37**Item 208**

Hyperleucocytose, hyperlymphocytose.

QROC 38**Item 208**

Leucopénie, agranulocytose.

QROC 39**Item 208**

Diminué.

QROC 40**Item 208**

Microcytaire, hypochrome, arégénérative.

QROC 41**Item 208**

Hyperleucocytose, polynucléose neutrophile, myélémie.

QROC 42**Item 208**

hémocentration, polyglobulie primitive ou secondaire.

QROC 43**Item 208**

À partir de 150 giga/l.

QROC 44**Item 208**

Femme : 120 giga/l; homme adulte : 130 giga/l; homme âgé : 130 giga/l.

QROC 45**Item 208**

La carence d'apport vitaminique et la myélodysplasie.

QROC 46**Item 208**

La LLC (leucémie lymphoïde chronique).

QROC 47**Item 198**

Le marqueur CD34.

QROC 48**Item 198**

Expansion des progéniteurs myéloïdes. Clivage des molécules d'adhérence maintenant les CSH dans la niche. Diminution de la concentration de CXCL12.

QROC 49**Item 198**

Risque de contamination du greffon par les cellules tumorales.

QROC 50**Item 198**

Le myélome.

QROC 51**Item 198**

Effet immunologique « greffon contre tumeur ».

QROC 52**Item 198**

La maladie chronique du greffon contre l'hôte (*Graft versus Host*, GVH).

QROC 53

Item 198

Levée d'inhibition de la différenciation cellulaire induite par la protéine chimérique PML-RAR α conséquence de la translocation t(15 ; 17) propre à la LAM3.

QROC 54

Item 198

Effet cytotoxique direct : induction de l'apoptose. Cytotoxicité dépendant du complément : lyse médiée par le complexe d'attaque membranaire. Cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC).

QROC 55

Item 198

Les lymphocytes B normaux et tumoraux.

QROC 56

Item 198

L'observance thérapeutique. Les interactions médicamenteuses (cytochrome P450).

QROC 57

Item 198

Agent déméthylant. Déméthylation (et donc activation) de gènes suppresseurs de tumeur.

QROC 58

Item 198

Réalisation d'un test de grossesse, prescription d'une contraception efficace et information de la patiente sur le risque tératogène.

Index

A

Accidents

- ABO, 285, 292
- bactériens, 292
- de surcharge des transfusions, 290
- difficiles, 285
- immunologiques de la transfusion, 285, 288
- non immunologiques de la transfusion, 289

Acénocoumarol, 257

Acétylation des histones, 216

Achlorhydrie, 59

Acide

- folique, 11, 32, 60, 61
- méthylmalonique, 13
- tout *trans*-rétinoïque (ATRA), 71, 206
- zolédronique, 131

Actine, 14

ADAMTS13, 189, 222

Adénogramme, 26

Adénopathies, 26, 27, 64, 145, 151, 153, 169

Adhérence plaquettaire, 222

Adipocytes, 6, 23, 24

ADN, 10, 12, 13, 58

- méthylation de l'–, 216

Agence régionale de santé (ARS), 273

Agranulocytose, 84

- médicamenteuse, 107, 112

Agrégation plaquettaire, 223

Agrégométrie, 228

AINS, 50, 132, 182

AKT, 213

Ala-synthétase, 15

Albumine, 125, 129

Alcoolisme, 52, 82

Alemtuzumab, 208

Alkérane®, 131

Alkylants, 58, 63, 78, 130

Allaitement, 12

Allergie, 19, 20, 61, 178

- médicamenteuse, 167

Alloanticorps, 188, 273

Allogreffe, 73, 74, 78, 83, 85, 93, 132, 199, 203, 204, 205, 217, 295

Allo-immunisation

- antileucocytaire, 289
- maternofoetale, 189, 274, 291

Amygdales, 5

Amylose, 128, 130

- AA, 136, 139, 142

- AL, 136, 138, 142

- purpura, 198

- cardiaque, 144

- héréditaire, 138

- par dépôts de transthyrétine, 135

Anagrélide, 105

Analogue des purines, 122

Anémie, 27, 39, 45, 64, 77, 78, 79, 109, 116, 170, 293

- arégénérative, 48, 50, 59, 124

- hémolytique, 54

- hémolytique auto-immune, 55, 121, 163

- inflammatoire, 51

- macrocytaire, 10, 36, 57, 174

- microcytaire, 10, 36, 49, 50

- normocytaire, 36, 52, 53, 62

- régénérative, 53

- par carence martiale, 49

- posthémorragie, 54

- réfractaire, 82

- régénérative, 48

- sidéroblastique, 52

Angéite, 197

Angine, 71, 149

- érythématopultacée, 163

- pseudomembraneuse, 172

- ulcéro-nécrotique, 32, 64, 109, 163

Ankyrine, 14

Ann Arbor, 155, 156

Anomalies

- chromosomiques, 120, 129

- cytogénétiques, 69, 70, 77

Antibiothérapie, 109, 111, 112, 131

Anticoagulants, 46, 100, 104, 225, 235, 237, 251, 263

- oraux directs, 259, 265

Anticorps

- anti-CD20, 208

- anti-CD30, 210

- anti-CD52, 208

- anti-CMV, 164

- anti-EBV, 162

- anti-estomac, 59

- anti-facteur VIII, 242

- anti-kappa, 138

- anti-lambda, 138

- anti-SAA, 138

- anti-transthyrétine, 138

- fluorescents, 24

- monoclonaux, 122, 207

- monoclonaux anti-B, 158

Antigènes

- CD, 24, 25, 116

- des hématies, 288

- HLA, 21, 284

- HPA, 284, 289

- paternels, 190

- présentation des –, 20

- privés, 282

- publics, 282

Anti-Ila, 251

Antiplasmine, 226
 Antithrombine, 225, 259
 Antithyroïdiens, 110
 Antivitamine K, 256, 263
 Anti-Xa, 251, 256, 259, 265
 Aphérèse, 271, 277
 Apixaban, 259
 Aplasie médullaire, 23, 28, 48, 53, 73, 78, 82, 107, 108, 111, 112
 Apoptose, 8, 77, 159
 Arixtra®, 251
 Aspergillose invasive, 111
 Aspirine, 100, 104, 182
 Asplénie, 57, 175
 Asthme, 178, 180, 182
 ASXL1, 83
 Ataxie-télangiectasie, 64
 Atopie, 180
 ATP, 16
 Autoanticorps antiérythrocytaire, 117
 Autogreffe, 74, 78, 131, 159, 199, 201, 204, 205
 Automates, 22
 Autorenouvellement, 6
 Azacytidine, 84, 217

B

Bactéricidie, 18
 Barrière hématoencéphalique, 17
 BCR-ABL, 72, 89
 – inhibiteurs de –, 210
 Benzène, 77, 78
 B₂-microglobuline, 125, 129, 155
 BFU-E, 6, 9
 Biermer (maladie de –), 58, 61
 Bilan
 – d'hémolyse, 60, 117, 176
 – d'hémostase, 227
 – de « thrombophilie », 248
 – de thrombose, 249
 – hépatique, 58, 169
 – inflammatoire, 176
 – martial, 48, 50, 51, 98
 – prétransfusionnel, 295
 Bilirubine, 17, 54, 59, 173
 Binet (classification de –), 120
 Biologie
 – moléculaire, 26, 63, 69, 148, 154, 230
 – transfusionnelle, 273
 Biopsie
 – ganglionnaire, 26, 148, 149, 152
 – ostéomédullaire, 4, 23, 53, 109, 174
 Biothérapies, 199
 Biphosphonates, 131
 Blackfan-Diamond (maladie de –), 53
 Blastés, 6, 22–24, 26, 27, 40, 63, 65, 77, 79, 80, 91, 174
 Blocage de maturation, 109
 Bonnes pratiques, 277
 Bortezomib, 131, 132, 214
 Bosutinib, 210

Brentuximab vedotine, 210
 Bulles hémorragiques, 186
 Burkitt (lymphome de –), 64, 72, 151, 152

C

Calcémie, 125, 129
 CALR, 102, 103
 Cancer(s)
 – dans un territoire de drainage, 148
 – gastrique, 170
 – hyperéosinophilie, 179
 – secondaire, 129
 – solide, 29, 82, 98, 111, 178
 – solide (métastase de –), 152
 Candidose, 111
 Capacité totale de fixation, 11
 Cardiomégalie, 144
 Carence(s)
 – en folates, 29, 60
 – en vitamine B12, 29, 58
 – martiale, 10, 29
 – vitaminiques, 23
 Carfilzomib, 131
 Caryotype, 26, 69, 71, 79, 81, 83, 148
 CD2, 21
 CD3, 21, 25
 CD4, 21, 160
 CD5, 116, 118
 CD7, 21
 CD8, 21, 160, 162
 CD14, 25
 CD15, 153
 CD15s, 25
 CD16, 21
 CD19, 21, 25, 116
 CD20, 21, 25, 116, 208
 CD23, 116, 118
 CD30, 153, 210
 CD34, 6, 21, 25, 200, 202
 CD38, 6, 121
 CD41a (GPIIb/IIIa), 25
 CD45, 153
 CD52, 208
 CD56, 21
 CD61a, 25
 CD235a (glycophorine A), 25
 Cellules
 – anormales, 109
 – CD34⁺ CD38⁺, 6
 – de Reed-Sternberg, 153
 – de Sternberg, 148, 152
 – dendritiques, 5, 20
 – endothéliales, 18, 23, 222
 – lymphomateuses, 22, 26, 53, 148, 152
 – métastatiques, 23, 26, 53, 152
 – présentatrices d'antigènes, 20
 – souches
 – – hématopoïétiques, 6, 7, 28, 77
 – – greffe, 25, 73, 93, 122, 131, 132, 159, 199, 280, 295

- mésentériques, 6
 - périphériques, 6
 - stromales, 4
 - Centre de transfusion sanguine des Armées, 271
 - Centre germinatif, 5, 160
 - CFU-E, 9
 - CFU-G, 6, 18
 - CFU-GEMM, 9, 18
 - CFU-GM, 20
 - CFU-M, 6, 20
 - CFU-Meg, 6
 - Chaînes légères, 124, 125, 138
 - Charpente médullaire, 24
 - Chimiotactisme, 18
 - Chimiothérapie, 6, 63, 72, 77, 78, 85, 107, 108, 158
 - Chromosome
 - 5, 72, 78, 81, 83
 - 7, 72, 78, 81
 - 8, 81
 - 9, 27, 89
 - 11, 15
 - 16, 15, 70
 - 22, 27, 89
 - X, 56, 243
 - cytogénétique, 25
 - Philadelphie, 26, 27, 70, 73, 89, 210
 - Churg et Strauss (maladie de --), 198
 - Cirrhose, 58
 - CIVD, 64, 70, 190, 239, 288
 - Classification
 - clinicobiologique de Binet, 120
 - d'Ann Arbor, 155
 - de Durie et Salmon, 128
 - des lymphomes non hodgkiniens, 159
 - des syndromes myélodysplasiques, 82
 - diagnostique des syndromes myéloprolifératifs, 96
 - franco-américano-britannique (FAB), 69
 - OMS 2008, 29, 70, 160
 - physiopathologique des anémies, 48
 - CMV, 161, 162, 164, 188, 190, 204, 208, 275, 277, 278, 294
 - Coagulation, 64, 126, 221
 - intravasculaire disséminée. *Voir* CIVD
 - Coagulopathie, 239
 - Cobalamines, 13
 - Collagénose, 198
 - Coloration
 - de May-Grünwald et Giemsa, 22
 - de Perl's, 11, 24, 80
 - Compatibilité des concentrés de GR, 276
 - Complément, 18, 208
 - Complexes immuns à IgA, 197
 - Complications de la transfusion sanguine, 280
 - Compression médullaire, 124, 132, 152
 - Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), 22, 31, 34, 48
 - Concentrés
 - de globules rouges, 271
 - de plaquettes, 271
 - Conflits érythrocytaires, 288
 - Connectivites, 39, 198
 - Conseil transfusionnel, 279
 - Conservation, 277
 - Contre-indications
 - aux AOD, 260
 - aux AVK, 258
 - aux héparines, 253
 - Contrôle de la qualité des produits, 272
 - Coombs direct, 54, 173, 174
 - Cordons de Billroth, 6
 - Corps
 - d'Auer, 65
 - de Howell-Jolly, 9, 141, 169, 175
 - Corticoïdes, 19, 73, 121, 131
 - Cortisolémie, 53
 - Coumadine®, 257
 - CRAB, 128
 - Créatinine, 125, 129, 155
 - Critères CRAB, 128
 - Crohn (maladie de --), 60, 182
 - Cross-match, 278
 - CRP, 52, 155, 173
 - Cryoglobuline, 124, 128
 - CSH. *Voir* Cellules souches hématopoïétiques
 - Cubuline, 13
 - CXCL12, 200
 - CXCR4, 201
 - Cyclophosphamide, 131, 204
 - Cystite hémorragique, 204
 - Cytochimie, 24
 - Cytochromes, 10
 - Cytogénétique, 25, 63, 72, 77, 125, 154, 159
 - Cytokines, 20, 177, 207
 - syndrome de relargage des --, 208
 - Cytomégalo-virus. *Voir* CMV
 - Cytométrie en flux, 21, 24, 65, 70, 228
 - Cytopénie, 27, 28, 77, 79, 111, 116, 173
 - Cytoponction, 148, 174
 - Cytosquelette, 13, 16
 - Cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC), 208
 - Cytotoxiques, 21
- D**
- Dabigatran, 259
 - Dacryocytes, 174
 - Dalteparine, 253
 - Danaparoi-de de sodium, 253
 - Dasatinib, 92, 210, 211
 - D-dimères, 231, 247
 - Déclaration des incidents transfusionnels, 292
 - Déficit
 - de la GPIb-IX, 195
 - en antithrombine, 249
 - en facteur VII, 235
 - en facteur VIII, 235, 242-244
 - en facteur IX, 243
 - en facteur X, 141, 198
 - en facteur XI, 235
 - en facteur XII, 223, 252
 - en facteur Willebrand, 235, 237

- en fibrinogène, 235
- en G6PD, 27, 29, 56
- en IgA sérique, 289
- en pyruvate kinase, 29
- en TFPI, 226
- en vitamine B6, 15, 52
- en vitamine B12, 36, 60
- immunitaire, 64, 121, 182, 294
- lié à l’Xq25, 163
- Délétion, 26, 69
- del(5q), 81, 82, 216
- del(11q22.3), 120
- del(17p), 129
- del(17p13.1), 120
- Déleucocytation, 274
- Délivrance, 273, 295
- Déméthylants, 216
- Dengue, 166, 275
- Dépôts de sang, 273
- d’urgence vitale, 276
- Dermatoses, 20, 178
- Diapédèse, 18
- Différenciation, 27, 63
- Diphosphoglycérate (2,3-DPG), 14
- Distribution, 272
- DMT1, 10
- DNMT, 217
- Dons, 271
- Dosage
 - des folates, 13
 - sérique de la vitamine B12, 13
- Dossier transfusionnel, 280
- Douleurs osseuses, 64, 123, 131
- Drépanocytes, 57
- Drépanocytoses, 29, 57, 175
- DRESS, 166, 182
- Dysérythropoïèse, 79
- Dysglobulinémie
 - monoclonale, 46, 129
- Dysgranulopoïèse, 80
- Dysmégacaryopoïèse, 80
- Dysmyélopoïèse, 48, 79, 85

E

- EBV. Voir Virus d’Epstein-Barr
- Ecchymoses, 32, 141
- Echographie abdominale, 171
- Ecrouelle, 147
- EDTA, 22, 31, 186
- Effets indésirables graves, 292
- Ehlers-Danlos (maladie d’–), 195
- Electrophorèse
 - de l’hémoglobine, 57
 - des protéines sériques, 117
 - des protéines urinaires, 124
- Eliquis®, 259
- Embsden-Meyerhof (voie d’–), 16
- Embolie pulmonaire, 247
- Endocardite d’Osler, 196
- Endoxan®, 131

- Enoxaparine, 253
- Enquêtes d’hémovigilance, 292
- Eosinophilie, 177
- Epigénétique, 216
- Epine iliaque, 22, 23
- Erythroblastes, 10, 23, 79, 109
 - basophiles, 9
- Erythroblastopénie, 48, 53
- Erythrocytes, 7, 8, 57, 174, 189
 - anomalies, 29, 97
 - érythropoïèse, 9
 - groupes sanguins, 283
 - hémogramme, 33
 - hémolyse, 17, 49
 - rate, 175
 - structure, 13
- Erythrocytose, 93
- Erythromylémie, 38, 54, 174
- Erythropoïèse, 8
- Erythropoïétine (EPO), 7, 81, 84, 94, 124, 131
- Estérases, 24
- Établissement français du sang, 271
- État de pléthore, 97
- Euglobulines, 230
- Événement indésirable
 - donneur, 292
 - receveur, 292
- Évérolimus, 213

F

- Fabry (maladie de –), 138
- Facteur(s)
 - II, 223
 - V, 223
 - – Leiden, 230, 249
 - VII, 223, 224
 - VIII, 272
 - VIII, 222, 223, 235, 242, 272, 289
 - IX, 225, 235, 272
 - X, 141
 - XI, 225
 - XII, 235
 - XIII, 225
 - 4 plaquettaire, 266
 - de croissance hématopoïétiques, 7, 112
 - intrinsèque, 13, 59
 - tissulaire, 223, 224, 239
 - Willebrand, 222, 227
- Fanconi (maladie de –), 64
- Fas, 8
- FasL, 8
- Fausses thrombopénies, 186, 227
- Fenêtre sérologique, 275
- Fer, 10, 14, 28, 51, 54, 80
 - ferreux, 17
 - ferrique, 17
 - sérique, 11, 50
- Ferritine, 10, 50, 81, 84
- Ferroportine, 10
- FGFR1, 183

Fibrilles d'amylose AL, 138
 Fibrinoformation, 225
 Fibrinogène, 221, 222, 229
 Fibrinolyse, 221, 226, 230
 – aiguë primitive, 240
 Fibroblastes, 23
 Fiche de délivrance, 295
 Fièvre, 109, 111, 146, 152, 169, 172
 Fièvre Q, 275
 FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*), 157
 Fluindione, 257
 Fluorescence *in situ* après hybridation (FISH), 25, 81, 125
 5-fluoro-uracile, 13
 Folates, 58, 60, 82
 – sériques, 58
 Follicules ganglionnaires
 – primaires, 5
 – secondaires, 5
 Fondaparinux, 251, 253, 256, 265
 Formule
 – d'Arneth, 17
 – leucocytaire, 22, 31, 35, 109
 Fragmine®, 253, 255
 Frottis sanguin, 6, 9, 22, 32, 54, 59, 103, 116, 117, 141, 165, 227
 – syndrome mononucléosique, 161
 FY, 284

G

G6PD, 16, 27, 29, 56
 Gamma-GT, 52, 140, 173
 Gammapathie monoclonale, 33, 138, 198, 236
 Ganglions lymphatiques, 5
 Gastrine, 59
 Gastro-entérite à éosinophiles, 182
 GATA1, 8
 G-CSF, 7, 112, 201, 272
 Gemtuzumab ozogamicine, 209
 Gène(s)
 – ABL, 27, 89
 – BCR, 27, 89
 – c, 283
 – CALR, 102, 103
 – D, 283
 – d, 283
 – d'Ig, 21, 121
 – de fusion, 89, 183, 210
 – de la prothrombine, 230, 249
 – des globines, 15
 – FIP1L1, 183
 – GATA1, 8
 – JAK2, 26, 94
 – MLL, 70
 – PDGFRA, 183
 – PML, 206
 – RARα, 206
 – RAS, 82
 – suppresseurs de tumeurs, 217
 – TP53, 82, 121

Géodes, 127
 Glanzmann (maladie de –), 195
 Glivec®, 92
 Globine, 14
 Globules rouges, 7, 8, 22, 57, 174, 189
 – anomalies, 29, 97
 – concentrés de –, 277
 – érythropoïèse, 9
 – groupes sanguins, 283
 – hémogramme, 33
 – hémolyse, 17, 49
 – rate, 175
 – structure, 13
 Glossite, 58
 Glucose, 16
 Glucose-6-phosphate déshydrogénase, 16
 Glutathion, 17
 Glutathion réductase, 17
 Glycolyse intraérythrocytaire, 16, 29
 Glycuronyl transférase, 17
 GM-CSF, 7, 20, 272
 GPIb, 228
 GPIIb/IIIa, 25, 195, 222, 228
 Grade, 293
 Granulations
 – azurophiles, 17, 20, 21
 – secondaires, 18
 Greffe
 – de cellules souches hématopoïétiques, 25, 73, 122, 131, 132, 159, 199, 280, 295
 – de moelle allogénique, 85, 93
 – de sang de cordon, 73
 Grossesse, 11, 12, 37, 46, 50, 60, 164, 165, 190, 285, 289
 – toxoplasmose, 165
 Groupe(s) sanguin(s), 13
 – plaquettaires, 284
 GVH (greffon *versus* hôte), 182, 204, 277, 280, 289
 GVT (greffon *versus* tumeur), 199

H

Haptoglobine, 17, 54, 59, 173
 HBPM, 252, 255, 265
 HDACi, 217
 HELLP syndrome, 189, 190
 Helminthiases, 20, 181
 Hématies, 7, 8
 – anomalies, 29, 97
 – en faucille, 57
 – en lames, 189
 – en larme, 174
 – érythropoïèse, 9
 – groupes sanguins, 283
 – hémogramme, 33
 – hémolyse, 17, 49
 – rate, 175
 – structure, 13
 Hématocrite, 33, 36, 54, 95, 97, 100, 235
 Hématopoïèse, 6, 25, 27
 Hème, 10, 14

- Hème-synthétase, 15
 Hémochromatose, 138, 297
 – post-transfusionnelle, 84, 291
 Hémocentrifugation, 46, 97
 Hémoconcentration, 46, 97
 Hémoconcentrateur, 111
 Hémodilution, 173
 Hémoglobine, 9, 10, 14, 29, 33, 50, 84, 95, 293
 – anomalies, 56
 – fœtale, 15
 – Gowers, 15
 – Portland, 15
 – S, 57
 Hémoglobinoïde
 – C, 52
 – E, 52
 Hémogloburine paroxystique nocturne, 57, 78
 Hémogramme, 22, 27, 31, 48, 102, 108
 – agranulocytose, 109
 – leucémie aiguë, 65
 – leucémie lymphoïde chronique, 116
 – leucémie myéloïde chronique, 90
 – maladie de Vaquez, 95
 – myélome multiple, 124
 – splénomégalie, 173
 – syndrome mononucléaire, 161
 – syndrome myélodysplasique, 79
 – thrombocythémie essentielle, 102
 Hémolyse, 16, 49, 117, 173
 – aiguë, 54, 56
 – chronique, 54
 – immunoallergique, 55
 – infectieuse, 55
 – intramédullaire, 59
 – intravasculaire, 17
 – maladie hémolytique du nouveau-né, 17
 – mécanique, 55
 – sphérocytose, 14
 – tissulaire, 17
 – toxique, 55
 Hémophilie, 243
 – acquise, 242
 – immunisation de l'hémophile
 A vis-à-vis du facteur VIII, 289
 Hémorragie, 54, 84, 99, 104, 108, 186, 221, 263
 Hémosidérose, 10, 11
 Hémostase, 81, 221
 Hémoanalyse, 272, 281, 291
 Héparine, 251, 265. *Voir aussi* HBPM, HNF
 Hépatite B, 275
 Hépatite C, 275
 Hépatocytes, 10
 Hépatomégalie, 64, 146, 169
 Hépatopathie, 82, 172, 174
 Hepcidine, 10
 Histamine, 20
 Histiocytes, 23
 Histones acétyl-transférases, 217
 HLA, 21, 276, 278, 284, 289
 HNF, 252, 255, 265
 Hodgkin (maladie de –). *Voir* Lymphome de Hodgkin
 Homing (CSH), 200
 Homocystéine, 13
 HPA, 284, 289
 HTLV1, 64, 155, 179, 181
 Hydrea®, 100, 104
 Hydroxyurée, 58, 100, 104
 Hyperbasophilie, 40
 Hypercalcémie, 124, 132
 Hyperdiploïdie, 72
 Hyperéosinophilie, 39, 177
 – primitive, 182
 – réactionnelle, 180
 Hyperleucocytose, 27, 65, 97
 Hyperlymphocytose, 40, 115, 117, 149
 Hypermonocytose, 41
 Hyperplaquettose, 27, 42, 101, 141, 174
 Hypersplénisme, 39, 53, 173
 Hypertension portale, 169, 176
 Hyperviscosité, 100, 124, 132
 Hypochromie, 34, 50
 Hypogammaglobulinémie, 117, 124
 Hypotension orthostatique, 144
 Hypovitaminose K, 241
 Hypoxie, 8, 46

I
 Ibritumomab tiuxétan, 209
 Ibrutinib, 212
 Ictère, 32, 47, 54, 140, 163, 169, 176, 204
 – nucléaire, 17
 Idelalisib, 212
 IL-3, 7, 19, 20
 IL-5, 7, 19, 20, 177, 180, 181
 IL-6, 7
 Ilots érythroblastiques, 8
 Imagerie en résonance magnétique nucléaire, 126
 Imatinib, 92, 183, 210, 211
 Imlerslund (maladie d'–), 60
 IMiD®, 131, 214
 Immunisation de l'hémophile A vis-à-vis du facteur
 VIII, 289
 Immunité, 21
 Immunoallergique, 108
 Immunoconjugués, 209
 Immunodépression, 151
 Immunofixation, 124
 Immunofluorescence, 110
 Immunoglobuline(s), 121
 – IgA, 125
 – Schönlein-Henoch, 197
 – sécrétoires, 21
 – IgE, 20, 21, 178
 – IgG, 20, 125
 – opsonisantes, 21
 – IgM, 117, 124, 138, 169
 – monoclonale, 123, 124
 – thérapeutiques, 272
 Immunohistochimie, 24
 Immunomodulateurs, 131
 Immunophénotype, 21, 24, 40, 57, 63, 116, 149, 159

Immunopoièse, 21, 28
 Imputabilité, 293
 Inactivation de pathogènes, 274
 Incident transfusionnel, 281
 Index
 – FLIPI, 157
 – IPI, 129, 157
 – pronostique des maladies de Hodgkin, 157
 Infection, 17, 27, 78, 84, 108, 121, 130, 147, 149, 174
 – bactérienne, 112
 – transfusion, 290
 – parasitaire
 – transfusion, 290
 – virale, 82, 111, 164, 190
 – transfusion, 290
 Inflammation, 20, 147, 169
 Information aux patients, 287
 Inhibiteur(s)
 – anti-VIII acquis, 242
 – de CXCR4, 201
 – de HDAC, 205, 217
 – de la fibrinolyse, 226
 – de mTOR, 213
 – de topoisomérase, 63, 78
 – de tyrosine kinase, 64, 72, 73, 92, 101, 105, 205, 210
 – des facteurs de la coagulation, 223, 225, 230
 – des microtubules, 210
 – du protéasome, 131, 205, 214
 Innohep®, 255
 INR (*International Normalized Ratio*), 257–259, 264
 Insuffisance
 – hépatocellulaire, 239
 – médullaire, 27, 64, 124
 – rénale, 124, 128, 132
 – thyroïdienne, 58
 Interféron alpha, 101
 Inv(16), 72
 IPI (index pronostique international), 157
 IPSS (*International Prognosis Scoring System*), 83

J

JAK2, 8, 88, 93, 101
 – mutation V617F, 26, 94, 211

K

Kahler (maladie de –). Voir Myélome multiple
 Kaposi (maladie de –), 194
 KEL, 274, 280, 283
 Kimura (maladie de –), 182

L

LDH, 54, 59, 117, 121, 190
 Lénalidomide, 83–85, 131, 132
 Leucémies, 64, 172
 Leucémie
 – à plasmocytes, 124, 129
 – à tricholeucocytes, 174
 – aiguë, 24–27, 53, 111, 149, 189
 – lymphoblastique, 63, 181

– myéloïde, 63, 77, 85
 – secondaire, 78
 – promyélocytaire, 70, 71
 – chronique, 26
 – lymphoïde chronique, 28, 40, 53, 115, 129, 149
 – anti-CD52, 208
 – myéloïde chronique, 26, 72, 89
 – prolymphocytaire, 119
 Leucocytes, 17, 22
 – numération, 34
 Leucopénie, 10, 65, 109, 170
 Leucoréductions, 275
 Leucostase, 64
 Li-Fraumeni (syndrome de –), 64
 LMMC, 83
 Lovenox®, 253
 Lupus, 149, 190
 Lymphocytes, 20, 35, 109, 115
 – B, 21, 160
 – matures, 21
 – mémoires, 21
 – NK, 21
 – T, 21, 160
 Lymphocytose
 – à grand lymphocytes, 119
 – B monoclonale, 118
 Lymphome(s), 24, 26, 111, 121, 148, 149, 159
 – à cellules B matures, 160
 – à grandes cellules, 156
 – à petites cellules, 156
 – de Burkitt, 72, 151, 152, 154, 160
 – de Hodgkin, 146, 151, 152, 156, 158, 172
 – anti-CD30, 210
 – de la zone manteau, 118
 – de la zone marginale, 118
 – du MALT gastrique, 160
 – folliculaire, 119
 – malin, 28, 53
 – malins non hodgkiniens, 129
 – non hodgkiniens, 117, 119, 138, 151, 156, 158, 172
 Lymphopénie, 40
 Lymphopoièse, 21, 28

M

Macroglobulinémie de Waldenström, 46
 Macrophages, 8, 10, 20, 169
 – spléniques, 9
 Malabsorption, 60
 Maladie
 – coéliquie, 50, 61, 182
 – d'Ehlers-Danlos, 195
 – d'Imerslund, 60
 – de Biermer, 58, 61
 – de Blackfan-Diamond, 53
 – de Carrington, 179
 – de Chagas, 275
 – de Churg et Strauss, 198
 – de Crohn, 60, 182
 – de Fabry, 138

- de Fanconi, 64
- de Glanzmann, 195
- de Hodgkin. Voir Lymphome de Hodgkin
- de Kahler. Voir Myélome multiple
- de Kaposi, 194
- de Kimura, 182
- de May-Hegglin, 189
- de Minkowski-Chauffard, 14, 26, 29, 56
- de Nicolas et Favre, 147
- de Rendu-Osler, 194, 238
- de surcharge, 174
- de Vaquez, 27, 64, 93, 99, 104
- de Waldenström, 129, 138, 195
- de Wegener, 198
- de Willebrand, 195, 236
- des griffes du chat, 147
- des inclusions cytomégaliqes, 164
- du greffon contre l'hôte, 166, 202, 204
- hémolytique du nouveau-né, 17
- inflammatoire chronique, 82
- thromboembolique veineuse, 225, 248
- veino-occlusive, 204
- MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), 5
- Manchons lymphoïdes, 6
- Manteau, 5
- Margination, 38
- Masse sanguine, 54, 95, 96
- Mastocytes, 20, 23
- Matrice extracellulaire, 4
- Matutes (score de –), 116
- May-Hegglin (maladie de –), 189
- M-CSF, 7, 20
- Médicaments dérivés du sang, 271, 278
- Mégacaryocytes, 21, 23, 80, 83, 109
- Mégakaryoblastes, 23, 59
- Mélanges de concentrés plaquettaires standard, 277
- Melphalan, 131
- Membrane du globule rouge, 56
- Menstruations, 10
- Métamyélocytes, 18, 23
- Métastases, 24, 38, 49
- Méthémoglobine, 17
- Méthionine, 13
- Méthotrexate, 13, 58, 61, 73, 78
- Méthylation de l'ADN, 216
- MGUS, 123, 129
- Microvoltage, 144
- Minkowski-Chauffard (maladie de –), 14, 26, 29, 56
- MNI-test, 163
- Moelle osseuse, 4, 27
- Monoblaste, 20
- Monocytes, 20, 35, 79
- Monocytopoïèse, 20
- Monocytose, 83, 112
- Mononucléose infectieuse, 149, 162, 172
- Monosomie 7, 81
- Monotypie, 116
- Moschowitz (syndrome de –), 188
- MTOR, 213
- Mucopolysaccharides, 13
- Mucose, 111

- Myélémie, 38, 112
- Myéloblastes, 18, 23, 109
- Myélocytes, 23
- Myéلودysplasie, 22, 23, 63, 71, 111, 189, 195, 205, 216, 236
- Myélofibrose, 24, 29, 49, 53, 81, 82
- Myélofibrose primitive, 27, 98, 103
- Myélogramme, 6, 22, 24, 42, 53
- agranulocytose, 109
- leucémie aiguë, 65
- myélome multiple, 125
- syndrome myéلودysplasique, 79
- Myélome multiple, 28, 53, 123, 129
- Myéloperoxydase, 17, 19, 24, 65
- Myélosuppresseurs, 100, 104
- Myoglobine, 10

N

- NADH, 16
- NADPH, 16, 17
- Nadroparine, 255
- Natural Killer*, 21, 160
- Neutropénie, 38, 64, 65, 79, 84, 107, 111, 113
- retardée, 208
- NFS, 22
- NFκB, 214
- Niche hématopoïétique, 4, 6–8, 200
- Nilotinib, 92, 210, 211
- Nouveau-né, 190
- Numération
- des leucocytes, 31
- des plaquettes, 31, 227, 252
- des réticulocytes, 36, 48, 173
- NFS, 31

O

- Œsophagite à éosinophiles, 182
- Oncogène, 160, 177, 180, 181
- Opsonisation, 18
- Ordonnance, 295
- Organes lymphoïdes, 20
- périphériques, 4, 21, 160
- Orgaran®, 253
- Ostéoblastes, 6, 23, 200
- Ostéoclastes, 23
- Ostéoporose, 127
- Oxydation, 16
- Oxygène, 14, 293

P

- P53, 82, 83, 121
- PAI (*Plasminogen Activator Inhibitor*), 226
- Pâleur, 46
- Paludisme, 41, 55, 166, 275, 290
- Pancytopenie, 10, 42, 107, 109, 113, 124, 163, 174
- Parasitoses, 26, 178, 181
- Parvovirus B19, 53, 82, 275, 290
- PCR (*Polymerase Chain Reaction*), 26, 69, 164
- PDGFRβ, 183
- Pentagastrine, 13

Périartérite noueuse, 198
 Perls (coloration de –), 24, 80
 Peroxydases, 10
 PFA-100®, 227, 236
 Phagocytose, 18, 20
 Phase contact, 223
 Phénotype étendu, 277
 Phénotypés, 275, 277
 Phospholipides, 13
 Phosphore 32, 101
 PI3K, 213
 Pipobroman, 100
 Plaquettes, 7, 21, 22, 31, 35, 42, 221, 222, 274
 – concentrés plaquettaires, 277
 Plasma
 – frais congelé, 271, 278
 – inactivé parsolvant-détergent, 278
 Plasminogène, 230
 Plasmocytes, 21, 109, 123, 129
 Plasmocytomes, 124
Plasmodium, 54, 290
 Plerixafor, 202
 PML-RAR α , 206
Pneumocystis, 203, 208
 Polyadénopathie, 115, 146, 147
 Polyangéite, 180
 – microscopique, 198
 Polyarthrite, 78
 – rhumatoïde, 139, 144, 149
 Polychondrite atrophiante, 78
 Polyglobulie
 – constitutionnelle, 98
 – primitive, 27, 93
 – secondaire, 98
 Polymorphisme 20210A du gène
 de la prothrombine, 230
 Polyneuropathie, 128
 Polynucléaires
 – basophiles, 20, 35
 – éosinophiles, 19, 35, 177
 – neutrophiles, 17
 Polynucléose neutrophile, 35, 37, 109, 112
 Pomalidomide, 131
 Pompes à sodium, 16
 Ponatinib, 210
 Ponction
 – ganglionnaire, 152
 – médullaire, 53, 59, 65
 Pool
 – circulant, 18
 – érythroblastique, 10
 – marginé, 18
 Porphyrine, 14
 Pradaxa®, 259
 Précurseurs, 6, 27
 Pré-éclampsie, 190
 Prélèvement du sang et de ses composés, 272
 Préparation des PSL, 272
 Prévention des événements thrombotiques, 99, 103
 Previscan®, 257

Produit
 – actif, 277
 – sanguin, 271
 Progéniteurs, 27
 – clonogéniques, 25
 – immatures, 6
 Prolifération cellulaire, 27
 Promonocyte, 20
 Promotion du don, 273
 Promyélocytes, 18, 23, 109
 Protéasome, 214
 Protéine
 – bande 3, 14
 – bande 4.1, 14
 – C, 223, 226
 – S, 223, 226
 Protidémie, 124
 Protocole transfusionnel, 295
 Protoporphyrine, 15
 Prurit, 152, 178
 – à l'eau, 97
 Pseudopolyglobulie, 52
 Pseudo-xanthome élastique, 195
 Pulpe
 – blanche, 6
 – rouge, 6
 Purpura, 172
 – de l'amylose AL, 198
 – ecchymotique, 193
 – fulminans, 196
 – nécrotique, 193
 – péri-oculaire, 141
 – pétéchiol, 32, 41, 185, 193, 197
 – du voile du palais, 163
 – rhumatoïde, 197
 – thrombopénique
 – – immunologique, 188
 – – thrombotique, 185
 – – thrombocytopénique, 188, 194
 – transfusionnel, 191
 – vasculaire, 195
 – – dysglobulinémique, 198
 – vibice, 193
 Pus, 19, 152
 Pyruvate kinase, 16, 29

Q

Qualification biologique
 des dons, 272, 274

R

Radiations ionisantes, 64
 Radiologie, 126
 Radiothérapie, 77, 128, 131, 159
 Rapamycine, 213
RAR α , 206
RAS, 83
 Rate, 5, 6, 169
 Réaction fébrile non hémolytique, 289
 Réactions anaphylactiques, 289

- Récepteur(s)
 – BCR, 212
 – CXCR4, 7, 200
 – de cytokines, 211
 – de l'EPO, 8, 98
 – membranaires, 7, 213
 – plaquettaires, 222, 228
 – RAR α , 206
 – TCR, 21, 160
 Recherche d'agglutinines irrégulières, 275
 Rectocolite hémorragique, 182
 Régénération médullaire, 12
 Réglementation, 272
 Relais héparine-antivitamine K, 259
 Rendu-Osler (maladie de –), 194, 238
 Réponse immunitaire, 20, 21
 Réseau d'hémovigilance, 291
 Résistance à la PCa, 230
 Responsabilité (transfusion), 296
 Réticulocytes, 9, 33, 36, 48, 52, 54, 57, 59, 62, 116, 121, 163, 174
 Revlimid®, 131
 RH, 274, 278, 280, 283
 Rhésus, 274, 283
 Rhinite, 178
 Rhumatisme inflammatoire, 139
 Risque de thrombose, 249
 Rituximab, 208
 Rivaroxaban, 259
 Romidepsine, 218
 Rouge Congo, 137, 138, 198
 Rubéole, 149, 166
 Ruxolitinib, 101, 105, 212
- S**
- Saignées, 100
 Sang
 – dans les selles, 50
 – de cordon, 203
 Sarcoïdose, 138, 149, 172, 198
 Saturnisme, 52
 SCF, 7, 20
 Schizocytes, 55, 190
 Schönlein-Henoch (purpura de –), 197
 Sclérose combinée de la moelle, 59
 Score
 – de Matutes, 118
 – OMS de l'état général, 157
 SDF1, 7
 Sepsis, 64
 Septicémie, 109
 Sérotypes, 175
 Shunt
 – de Rapoport-Luebering, 14
 – des pentoses, 16, 19
 Sialomucine CD34, 6
 Sidéroblastes, 24, 80, 82
 Sidérophylie, 10
 Signalement, 291
- Sintrom®, 257
 Sinus vasculaires, 4
 Sirolimus, 213
 Sous-commission à la sécurité transfusionnelle
 hospitalière, 282
 Spectrine, 8, 14
 Sphérocytose, 14, 56
 Splénectomie, 9, 56, 175
 Splénomégalie, 46, 56, 78, 83, 97, 103, 115, 146, 169, 174
 – myéloïde, 27, 64, 98. Voir Myélofibrose primitive
 Stades d'Ann Arbor, 154
 STAT5, 8, 212
 Stercobiline, 17
 Sternberg (cellules de –), 148, 152
 Sternum, 22
 Surcharge ferrique, 83, 84
 Surveillance de la chaîne transfusionnelle, 275
 Syndrome(s)
 – 5q⁻, 82, 83
 – ATRA syndrome, 207
 – cave supérieur, 152
 – d'activation macrophagique, 174
 – d'hypersensibilité médicamenteuse, 181
 – de Budd-Chiari, 103
 – de Duncan, 163
 – de Gaisbock, 97
 – de Kawasaki, 149
 – de Li-Fraumeni, 64
 – de Löffler, 182
 – de Moschowitz, 188
 – de Purtilo, 163
 – de relargage de cytokines, 208
 – de Richter, 121, 122
 – de Wiskott-Aldrich, 189
 – HELLP, 190
 – hémorragique, 64, 185, 236, 263
 – hyperéosinophilique, 179
 – lymphoprolifératifs, 25, 28, 117, 174
 – mononucléosique, 71, 161
 – myélodysplasiques, 24, 26, 29, 36, 53, 64, 71, 77, 103
 – myélodysplasiques/myéoprolifératifs, 79
 – myéoprolifératifs, 27, 38, 42, 87, 174
 – POEMS, 128
 – thalassémiques, 51, 56, 97
 – tumoral, 32, 53, 64, 115, 117, 121
 – XLP, 163
 Système(s)
 – ABO, 283, 288
 – HPA, 284
 – plaquettaires HPA, 289
 – Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, 283, 288
- T**
- Temps
 – d'occlusion plaquettaire, 227
 – de céphaline + activateur, 228, 234

- de lyse des euglobulines, 230
 - de Quick, 229, 235, 257
 - de saignement, 227, 235
 - Temsirolimus, 213
 - Tenase, 225
 - Teneur globulaire moyenne
 - en hémoglobine (TGHM), 34
 - Territoires de drainage lymphatique, 147
 - Test(s)
 - de Coombs direct, 54–56, 62, 117, 121, 155, 163, 173
 - de Schilling, 60
 - explorant la coagulation, 228
 - MNI-test, 163
 - TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*), 236
 - Thalassémie, 15, 29
 - majeure, 51
 - mineure, 52
 - Thalidomide, 131
 - Thérapies ciblées, 205
 - Thrombine, 224, 225, 229
 - Thrombocyémie essentielle, 27, 38, 64, 88, 91, 99, 101, 102, 104, 238
 - Thrombocytose, 42, 97, 101
 - réactionnelle, 102
 - Thrombopathie, 79, 81, 126, 194, 236
 - Thrombopénie, 23, 41, 65, 78, 79, 84, 109, 116, 170, 185
 - auto-immune, 121
 - centrale, 189
 - constitutionnelle, 189
 - gestationnelle, 190
 - induite par l'héparine, 266
 - périphérique, 188
 - Thrombophilie, 248
 - Thrombopoïétine, 7, 84
 - Thrombose, 99, 221, 255
 - veineuse profonde, 247
 - Thymocytes, 4
 - Thymome, 53
 - Thymus, 4, 21
 - Tissu
 - adipeux, 24
 - hématopoïétique, 24
 - lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), 5
 - Tomodensitométrie, 154
 - Tositumomab, 209
 - Toxoplasme, 147
 - Toxoplasmose, 147, 165, 190
 - t-PA, 226
 - Traçabilité, 273, 292
 - Traitement
 - anticoagulant, 50, 61
 - martial, 50
 - TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*), 285, 288, 289
 - Transcobalamines, 13
 - Transcrits de fusion, 26, 69
 - Transferrine, 10, 50, 51
 - Transformations, 274, 277
 - Transfusion, 51, 72, 84, 190, 271, 287
 - Translocation, 26, 27, 69, 71, 72, 81, 89, 129, 154, 160, 206, 210
 - t(4;14), 129
 - t(8;14), 154
 - t(8;21), 72
 - t(9;22), 26, 72, 89, 210
 - t(11;14), 154
 - t(14;18), 154
 - t(15;17), 71, 72, 206
 - Travées osseuses, 4
 - Tricholeucocytes, 22, 174
 - Trisomie 8, 81
 - Trisomie 21, 64, 78
 - Trocart, 22
 - TSH, 53
 - Tumeur solide. Voir Cancer solide
- U**
- Urgence
 - dépôts d'urgence vitale (DUV), 276
 - hémogramme, 32, 36
 - Urobiline, 17
 - Urokinase, 226
 - Urticaire, 178
 - u-PA, 226
- V**
- Vaquez (maladie de –), 27, 64, 93, 99, 104
 - Vascularite, 78, 172, 178, 197
 - Velcade®, 131
 - Vercyte®, 100
 - Vérification ultime prétransfusionnelle, 281
 - VIH, 82, 149, 151, 155, 165, 166, 171, 181, 188, 190, 244, 275, 277, 290
 - Viroatténuation, 278
 - Virus
 - chikungunya, 275, 290
 - CMV, 149, 162, 164
 - d'Epstein-Barr, 64, 149, 155, 162
 - parvovirus B19, 82, 275, 290
 - VIH, 166
 - *West Nile Virus*, 275, 290
 - Vitamine
 - B6, 10, 15, 52
 - B9, 10, 11, 26
 - B12, 10, 13, 26, 28, 58, 61, 82
 - K, 223, 241
 - Vitesse de sédimentation, 95, 123, 124, 147, 155
 - Vitropression, 194
 - Voie
 - d'Emben-Meyerhof, 16
 - de signalisation, 213
 - Volume globulaire moyen (VGM), 22, 31, 33, 48

W

Waldenström (maladie de –), 129, 138, 195

Warfarine, 257

Wegener (maladie de –), 198

Willebrand (maladie de –), 195, 236

Wiskott-Aldrich (syndrome de –), 189

X

Xagrid®, 105

Xanthome, 195

Xarelto®, 259

XLP (*X-linked Lymphoproliferative syndrome*), 163

Z

ZAP70, 121

Zone

– corticale externe, 5

– du manteau, 118

– marginale, 118

– médullaire, 5

– paracorticale, 5

473950 - (I) - (4,5) - CSB90

Elsevier Masson S.A.S
62, rue Camille-Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

Dépôt Légal : septembre 2014

Composition : SPI Publisher Services (Pondichéry)

Imprimé en Italie par Printer Trento