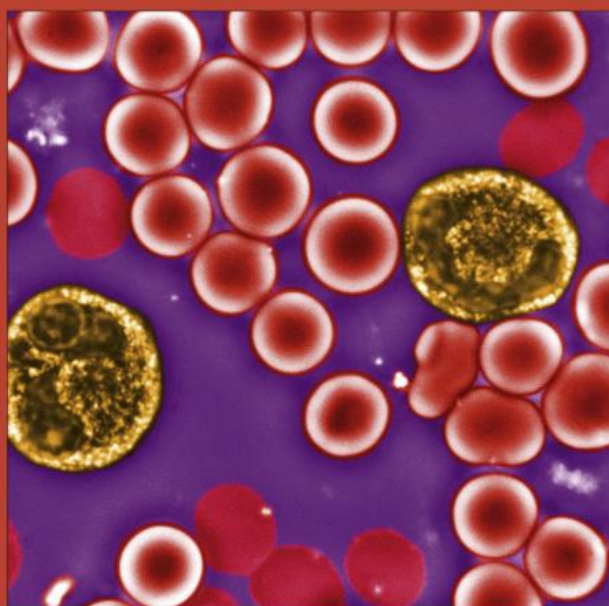


Hématologie

4^e édition



Réussir son DFASM



Conforme
à la R2C 2021

Les connaissances clés + entraînements corrigés

- + Inclus : les rangs de connaissances
- + Banque d'images : toutes les illustrations en ligne
- + Recommandations en ligne

Hématologie

Chez le même éditeur

Dans la même collection

Activité physique et sportive: facteur de santé, par le Collège français des enseignants en médecine et traumatologie du sport et de l'exercice physique (CFEMTSEP). 2019, 96 pages.

Anatomie et cytologie pathologiques, par le Collège français des pathologistes (CoPath), 3^e édition, 2019, 416 pages.

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, par le Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillofaciale et stomatologie. 5^e édition, 2021, 432 pages.

Dermatologie, par le Collège des enseignants en dermatologie de France (CEDEF). 7^e édition, 2017, 472 pages.

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le CEEDMM (Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques). 5^e édition, 2021, 568 pages.

Gériatrie, par le Collège national des enseignants de gériatrie (CNEG). 5^e édition, 2021, 400 pages.

Gynécologie – Obstétrique, par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). 5^e édition, 2021, 696 pages.

Hépatogastro-entérologie, par la Collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie (CDU-HGE). 4^e édition, 2018, 536 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, 2019, 704 pages.

Immunopathologie, par le Collège des enseignants d'immunologie, 2018, 328 pages.

Maîtriser la LCA en anglais – Méthodologie et entraînement, par le Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP), 5^e édition, 2019, 248 pages.

Médecine cardio-vasculaire, par le Collège national des enseignants de cardiologie (CNEC) et la Société française de cardiologie (SFC), 2019, 560 pages.

Médecine intensive – réanimation, urgences et défaillances viscérales aiguës, par le Collège des enseignants de médecine intensive – réanimation (CEMIR). 7^e édition, 2021, 904 pages.

Médecine légale – Médecine du travail, par la Société française de médecine légale, le Collège des enseignants hospitalo-universitaires de médecine et santé au travail. 2019, 272 pages.

Neurochirurgie, par le Collège de neurochirurgie. 2^e édition, 2019, 272 pages.

Neurologie, par le Collège des enseignants de neurologie. 6^e édition, 2021, 624 pages.

Nutrition, par le Collège des enseignants de nutrition. 4^e édition, 2021, 280 pages.

Ophthalmologie, par le Collège des ophtalmologistes universitaires de France (COUF). 4^e édition, 2021, 400 pages.

ORL, par le Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. 4^e édition, 2017, 432 pages.

Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, par l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). 6^e édition, 2019, 504 pages.

Pédiatrie, par G. Benoist, le Collège national des professeurs de pédiatrie. 8^e édition, 2021, 936 pages.

Rhumatologie, par le Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER). 7^e édition, 2020, 624 pages.

Santé publique, par le Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP). 4^e édition, 2019, 544 pages.

Urologie, par le Collège français des urologues (CFU). 5^e édition, 2021, 448 pages.

Hématologie

Sous l'égide de la

Société française d'Hématologie

Coordonné par

Loïc Garçon

*Professeur des universités-médecin des hôpitaux
service d'hématologie biologique, CHU Amiens-Picardie*

Alain Delmer

*Professeur des universités-médecin des hôpitaux
service d'hématologie clinique, CHU de Reims*

Marc Maynadié

*Professeur des universités-médecin des hôpitaux
Pôle de biologie-pathologie du CHU de Dijon, plateau technique de biologie, Dijon*

4^e édition

Elsevier Masson

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Hématologie, 4^e édition, de la Société française d'Hématologie.

© 2021, Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-77155-2

e-ISBN : 978-2-294-77158-3

Tous droits réservés.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

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).



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 « photo-copillage ». 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.

Table des matières

Collaborateurs à la présente édition	XIII
Collaborateurs à la précédente édition	XV
Abréviations	XVII

I Hématologie cellulaire – oncohématologie

1 Introduction à l'hématologie	3
I. Anatomie de la moelle osseuse	3
II. Anatomie des organes lymphoïdes	4
A. Organes lymphoïdes centraux : moelle et thymus	4
B. Organes lymphoïdes périphériques	4
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 ganglionnaires	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 212 — Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation	31
I. Indications	32
II. Valeurs normales	33
A. Hémoglobine et hématies	33
B. Leucocytes sanguins : numération	35
C. Leucocytes sanguins : formule	36
D. Plaquettes sanguines : numération	37
III. Principales anomalies de l'hémogramme	37
A. Anémies	38
B. Polyglobulies	38
C. Polynucléoses neutrophiles	39
D. Myélémies	39
E. Neutropénies	40
F. Hyperéosinophilies	41
G. Hyperbasophilies	42
H. Hyperlymphocytoses	42
I. Lymphopénies	42
J. Hypermonocytoses	43
K. Thrombopénies	43
L. Hyperplaquettoses ou thrombocytoses	44

3	Item 213 – Anémie chez l'adulte et l'enfant	47
	I. Définition	48
	II. Érythropoïèse – principes généraux	49
	III. Syndrome anémique	51
	A. Interrogatoire	51
	B. Examen clinique (signes liés à la baisse de l'hémoglobine circulante)	51
	C. Examens biologiques d'orientation devant une symptomatologie anémique	53
	IV. Mécanismes des anémies – comprendre la physiopathologie	54
	A. Anémies d'origine centrale	54
	B. Anémies d'origine périphérique	55
	V. Focus sur les grandes situations d'urgence	55
	VI. Anémies microcytaires hypochromes	57
	A. Anémie par carence martiale	57
	B. Anémie inflammatoire, ou anémie des maladies chroniques	60
	C. Syndromes thalassémiques et autres hémoglobinopathies microcytaires	60
	VII. Anémies normocytaires normochromes non régénératives	62
	A. Anémies normocytaires non régénératives dont le diagnostic ne nécessite pas de myélogramme	62
	B. Anémies normocytaires non régénératives nécessitant une ponction médullaire pour leur diagnostic	63
	VIII. Anémies macrocytaires normochromes non régénératives	64
	A. Anémies par carence en vitamine B12	65
	B. Carences en folates	67
	C. Traitement des anémies par carence en vitamine B12 ou en folates	68
	D. Anémies macrocytaires non carencielles	69
	IX. Anémies normocytaires et macrocytaires régénératives	69
	A. Anémie post-hémorragie aiguë et régénération médullaire	70
	B. Anémies hémolytiques	70
4	Item 315 – Leucémies aiguës	77
	I. Facteurs étiologiques	78
	II. Signes cliniques	78
	A. Insuffisance médullaire	79
	B. Syndrome tumoral	79
	III. Examens biologiques	79
	A. Hémogramme	79
	B. Ponction médullaire	80
	C. Bilan des complications et bilan préthérapeutique	81
	IV. Diagnostic différentiel	82
	V. Formes cliniques	82
	A. Leucémie aiguë promyélocytaire (anciennement LAM3 dans la classification FAB ou <i>French-American-British</i>)	82
	B. Leucémie aiguë monoblastique (anciennement LAM5)	82
	C. Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie	83
	VI. Évolution et traitement	84
	A. Évolution générale et pronostic	84
	B. Moyens	84
	C. Stratégie de prise en charge	85
	D. Résultats	86
	E. Rechutes	86
	VII. Conclusion	87
5	Item 316 – Syndromes myélodysplasiques	89
	I. Définition, physiopathologie	90
	II. Facteurs étiologiques	90
	III. Signes cliniques	91
	A. Circonstances de découverte	91
	B. Examen clinique	91
	IV. Examens complémentaires à visée diagnostique	91
	A. Hémogramme	91
	B. Myélogramme	92
	C. Examen cytogénétique	94
	D. Biopsie médullaire	94
	E. Autres examens biologiques	94

V.	Diagnostic différentiel	95
VI.	Évolution et facteurs pronostiques	96
VII.	Traitement	96
	A. Traitements de l'anémie des syndromes myélodysplasiques de faible risque	97
	B. Traitement spécifique des syndromes myélodysplasiques de haut risque	97
6	Item 317 – Syndromes myéloprolifératifs	99
I.	Syndromes myéloprolifératifs : généralités	100
	A. Définition et classification	100
	B. Une physiopathologie commune	100
	C. Circonstances de diagnostic	101
	D. Évolution	101
II.	Leucémie myéloïde chronique	101
	A. Définition	101
	B. Physiopathologie	101
	C. Circonstances du diagnostic	102
	D. Diagnostic positif	103
	E. Diagnostic différentiel	104
	F. Complications et pronostic	104
	G. Principes du traitement	105
III.	Maladie de Vaquez	106
	A. Définition	106
	B. Physiopathologie	107
	C. Circonstances du diagnostic	107
	D. Diagnostic positif	108
	E. Diagnostic différentiel	110
	F. Complications et pronostic	112
	G. Principes du traitement	112
IV.	Thrombocytémie essentielle	115
	A. Définition	115
	B. Physiopathologie	115
	C. Circonstances du diagnostic	116
	D. Diagnostic positif	116
	E. Diagnostic différentiel	117
	F. Complications et pronostic	118
	G. Principes du traitement	119
7	Item 296 – Agranulocytose médicamenteuse	121
I.	Définition et mécanismes	122
	A. Définition	122
	B. Physiopathologie	122
II.	Diagnostic positif	123
	A. Diagnostic clinique	123
	B. Diagnostic biologique	124
	C. Enquête étiologique en cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse	125
III.	Diagnostic différentiel	126
IV.	Traitement et évolution	127
	A. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire post-chimiothérapique	127
	B. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle	127
	C. Agranulocytose aiguë médicamenteuse	128
V.	Prise en charge d'une agranulocytose fébrile	128
8	Item 318 – Leucémie lymphoïde chronique	131
I.	Diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique	131
	A. Circonstance de découverte	132
	B. Présentation clinique	132
	C. Diagnostic positif	132
	D. Autres examens à réaliser au diagnostic de leucémie lymphoïde chronique	134
II.	Classification pronostique de Binet	135
III.	Principes de la prise en charge	135
	A. Prévention du risque infectieux	135
	B. Indications à un traitement spécifique	136
	C. Notions sur le traitement spécifique	136

9	Item 320 – Myélome multiple	137
	I. Introduction	138
	II. Définitions – GMSI (MGUS), myélome multiple indolent et myélome multiple symptomatique	138
	III. Diagnostics différentiels	139
	A. Maladie de Waldenström	139
	B. Autres syndromes lymphoprolifératifs	140
	C. Amylose AL	140
	IV. Présentation clinique du myélome multiple	140
	A. Anémie	140
	B. Douleurs osseuses	140
	C. Hypercalcémie	141
	D. Insuffisance rénale	141
	E. Autres	141
	V. Bilan biologique et radiologique	142
	A. Affirmer le diagnostic de myélome	142
	B. Examens complémentaires à la recherche de symptômes et complications	143
	VI. Facteurs pronostiques	144
	A. Score pronostique international révisé (R-ISS)	144
	B. Autres facteurs pronostiques	145
	VII. Prise en charge thérapeutique	145
	A. Traitement antitumoral	145
	B. Traitement symptomatique	147
	VIII. Conclusion	148
10	Item 220 – Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant	149
	I. Diagnostic d'adénopathie	150
	A. Circonstances de découverte	150
	B. Diagnostic positif	150
	II. Démarche étiologique	151
	A. Éléments de cette démarche	151
	B. Démarche étiologique en présence d'une adénopathie isolée	152
	C. Démarche étiologique en présence d'une polyadénopathie	154
	III. Adénopathies chez l'enfant	154
11	Item 319 – Lymphomes malins	157
	I. Épidémiologie	159
	II. Physiopathologie	159
	III. Étiologies	159
	IV. Circonstances de découverte	160
	V. Étude du ganglion prélevé	162
	A. Examen morphologique	162
	B. Analyse cytologique	163
	C. Analyse immunophénotypique	163
	D. Analyse cytogénétique	163
	E. Analyse moléculaire	163
	VI. Examens nécessaires pour le bilan clinique initial, d'extension et préthérapeutique	163
	A. Bilan clinique	163
	B. Bilan d'extension	164
	C. Examens préthérapeutiques	164
	VII. Les différents sous-types de lymphomes	166
	A. Lymphomes hodgkiniens	166
	B. Lymphomes à petites cellules B	167
	C. Lymphomes diffus à grandes cellules B	169
	D. Lymphomes de Burkitt	169
	E. Lymphomes T	170
	F. Lymphomes lymphoblastiques	170
12	Item 217 – Syndrome mononucléosique	173
	I. Définition du syndrome mononucléosique	174
	II. Diagnostic du syndrome mononucléosique	174
	A. Hémogramme et examen du frottis sanguin	174
	B. Interrogatoire d'un patient présentant un syndrome mononucléosique	175

III. Étiologies du syndrome mononucléosique et moyens diagnostiques	175
A. Mononucléose infectieuse	175
B. Infection à cytomégalovirus (CMV)	177
C. Toxoplasmose	178
D. Primo-infection au VIH	179
E. Autres étiologies infectieuses	179
F. Autres causes non infectieuses	179
13 Item 275 – Splénomégalie	181
I. Rappel anatomique et fonctionnel	182
II. Mécanismes et conséquences d'une splénomégalie	183
III. Circonstances de découverte	183
IV. Diagnostic de la splénomégalie	184
A. Comment palper la rate	184
B. Diagnostic différentiel à la palpation	185
C. Confirmation de la splénomégalie par l'imagerie	185
V. Diagnostic étiologique	185
A. Démarche clinique initiale	186
B. Prescription d'examen complémentaires	188
C. Apport de l'hémogramme dans le diagnostic étiologique d'une splénomégalie	188
D. Autres examens à prescrire dans un second temps, et séquentiellement	189
VI. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation	189
A. Examen de la moelle osseuse	189
B. Si toutes les investigations sont négatives	190
VII. Splénectomie à visée diagnostique	190
VIII. Prévention et prise en charge des complications infectieuses des splénectomisés	190
A. Prophylaxie	190
B. Traitement de la fièvre du patient splénectomisé	191
14 Item 218 – Éosinophilie	193
I. Rappel : le polynucléaire éosinophile	194
II. Définition de l'hyperéosinophilie	195
III. Conséquences de l'hyperéosinophilie	195
IV. Interrogatoire et examen clinique	196
V. Hyperéosinophilies	196
A. Parasitoses	196
B. Infections non parasitaires	198
C. Atopie	198
D. Toxique	198
E. Médicaments	198
F. Maladies de système	198
G. Cancers et hémopathies	199
H. Maladies spécifiques d'organe	199
I. Hypéosinophilies primitives	199
15 Item 214 – Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant	201
I. Définition d'une thrombopénie	202
II. Élimination d'une fausse thrombopénie	202
III. Diagnostic positif et circonstances de découverte (dont signes de gravité)	203
A. Circonstances de découverte	203
B. Diagnostic de gravité	204
IV. Principaux mécanismes et étiologies des thrombopénies	206
V. Démarche diagnostique étiologique	209
A. Interrogatoire minutieux	209
B. Examen clinique complet	209
C. Hémogramme avec réticulocytes et frottis sanguin	209
D. Tests d'hémostase – TP, TCA et fibrinogène	210
E. Myélogramme	210
F. Autres examens	210
16 Item 215 – Purpuras chez l'adulte et l'enfant	215
I. Diagnostic positif	216
II. Urgences médicales	216

	A. Urgence hémorragique (purpura thrombopénique grave)	216
	B. Urgence infectieuse	217
	III. Purpuras plaquettaires.	218
	A. Purpuras thrombopéniques	218
	B. Purpuras thrombopathiques	218
	IV. Purpuras vasculaires.	219
	A. Causes infectieuses	219
	B. Causes inflammatoires et immunologiques	220
	C. Purpuras par fragilité vasculaire	220
17	Item 202 – Biothérapies et thérapies ciblées.	223
	I. Thérapies ciblées : définition.	224
	A. Définitions	224
	B. Anticorps monoclonaux	224
	C. Inhibiteurs de kinase	226
	II. Mécanismes d'action des thérapies ciblées	226
	A. Anticorps monoclonal – l'exemple du rituximab	226
	B. Inhibiteurs de kinase – l'exemple de l'imatinib	228
	III. Bases cellulaires et moléculaires des cellules souches hématopoïétiques embryonnaires et adultes	229
	A. Cellules souches hématopoïétiques – définitions et propriétés	229
	B. Niche hématopoïétique	229
	C. Mobilisation des CSH	230
	IV. Principes généraux de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).	230
	A. Généralités	230
	B. Phase de recueil de CSH	231
	C. Phase d'intensification suivie de la réinjection des CSH	231
	D. Complications précoces	232
	E. Complications tardives	232
	V. Principes généraux de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	233
	A. Généralités	233
	B. Sources de CSH	233
	C. Déroulement de la procédure	233
	D. Complications précoces	234
	E. Complications tardives	234
	VI. Principes généraux des lymphocytes T reprogrammés	235
	A. Généralités	235
	B. Déroulement de la procédure	236
	C. Complications	236
II	Hémostase	
18	Item 216 – Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante.	241
	I. Hémostase primaire.	242
	A. Cellules et facteurs impliqués	242
	B. Déroulement du processus	243
	II. Coagulation	243
	A. Cellules et facteurs impliqués	244
	B. Activation de la coagulation	244
	C. Inhibition de la coagulation	247
	III. Fibrinolyse.	248
	IV. Exploration de l'hémostase.	249
	A. Tests explorant l'hémostase primaire	249
	B. Tests explorant la coagulation	250
	C. Tests explorant la fibrinolyse	253
19	Item 216 – Syndrome hémorragique d'origine hématologique.	255
	I. Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique en présence d'un syndrome hémorragique.	256
	A. Interrogatoire	256
	B. Examen clinique	256

II. Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?	257
A. Temps de céphaline + activateur (TCA)	257
B. Temps de Quick (TQ)	258
C. Temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100® ou 200®	258
III. Diagnostic d'un syndrome hémorragique acquis ou constitutionnel dû à une pathologie de l'hémostase primaire	258
A. Thrombopathies	258
B. Maladie de Willebrand	259
C. Saignements secondaires à une anomalie vasculaire	261
IV. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une anomalie acquise de la coagulation	261
A. Insuffisance hépatocellulaire	261
B. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	262
C. Hypovitaminose K	264
D. Hémophilie acquise avec anticorps anti-VIII	265
V. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une pathologie constitutionnelle de la coagulation	266
A. Hémophilie	266
B. Autres déficits constitutionnels de la coagulation, en dehors de l'hémophilie	267
20 Item 226 – Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire	269
I. Apport du dosage des D-dimères pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire	270
II. Indications et limites du bilan de « thrombophilie »	271
A. Facteurs biologiques de risque acquis	271
B. Facteurs de risque constitutionnels de thrombose	272
21 Item 330 – Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique	275
I. Héparines	275
A. Pharmacocinétique et mode d'administration	276
B. Surveillance biologique	276
C. Prescrire et surveiller un traitement héparinique à visée prophylactique antithrombotique chez un sujet à risque	278
D. Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée	280
II. Antivitamine K	281
A. Mécanisme d'action	281
B. Formes pharmaceutiques	281
C. Pharmacocinétique et pharmacodynamie	282
D. Surveillance biologique d'un traitement par AVK	282
E. Interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques	282
F. Prescrire et surveiller un traitement par antivitamine K	283
III. Anticoagulants oraux directs	284
A. Pharmacocinétique	284
B. Indications	284
C. Posologie d'administration	285
D. Surveillance biologique	285
22 Item 330 – Accidents des anticoagulants	287
I. Syndrome hémorragique sous anticoagulant	288
A. Diagnostiquer un accident des anticoagulants	288
B. Conduite à tenir en cas de surdosage aux AVK	288
C. Conduite à tenir en cas de saignement sous héparines (HNF, HBPM)	290
D. Anticoagulants oraux directs	291
II. Autres complications des héparines	291
A. Thrombopénie induite par l'héparine	291
B. Ostéoporose et autres complications rares	292

III Hémobiologie Transfusion

23	Item 329 – Connaître les caractéristiques des produits sanguins labiles (PSL) et leur spécificité	297
	I. Introduction	298
	II. Caractéristiques des produits sanguins labiles	299
	III. Groupes sanguins érythrocytaires	300
	IV. Règles immunologiques de la transfusion des produits sanguins labiles	303
	A. Définition de la compatibilité	303
	B. Compatibilité – transfusion de concentrés de globules rouges (CGR)	304
	C. Compatibilité – transfusion de concentrés de plaquettes (CP)	305
	D. Compatibilité – transfusion de plasma frais congelé (PFC)	305
	E. Compatibilité – apports passifs d'anticorps autres que les anticorps naturels du système ABO ..	305
	V. Indications et qualifications des produits sanguins labiles (PSL)	306
	VI. Étapes transfusionnelles	306
	A. Étape prétransfusionnelle	306
	B. Étape transfusionnelle	318
	C. Étape post-transfusionnelle	318
	VII. Complications de la transfusion	319
	A. Complications immédiates de la transfusion et prise en charge	319
	B. Complications retardées de la transfusion	323
	VIII. Hémovigilance	326
	A. Organisation	326
	B. Que signaler et déclarer ?	326
	IX. Situations particulières	327
	A. Principes généraux de l'épargne transfusionnelle	327
	B. Transfusion chez l'enfant et le nouveau-né	328

IV Entraînement

24	Dossiers progressifs	333
	Énoncés et questions	333
	Réponses	360
25	QRM	367
	Questions	367
	Réponses	384
	Index	391

Collaborateurs à la présente édition

Coordination de l'ouvrage

Loïc Garçon

Alain Delmer

Marc Maynadié

Avec la collaboration des membres du collège des enseignants d'Hématologie

Ont contribué à la réalisation de cet ouvrage :

Valérie Bardet

Florence Nguyen-Khac

Lionel Ades

Patricia Aguilar-Martinez

Thomas Boyer

Julien Broséus

Guillaume Cartron

Émilie Cayssials

Jacques Chiaroni

Sylvain Clauser

Thomas Cluzeau

Florence Cymbalista

Lydie Da Costa

Maud D'aveni

Pierre-Yves Dumas

Odile Fenneteau

Pierre Feugier

Hervé Ghesghieres

Stéphane Giraudier

Yves Gruel

Charles Herbaux

Pierre Hirsch

Mathilde Hunault

Chloé James

Delphine Lebon

Damien Luque-Paz

Laurent Macchi

Mickael Martin

Pierre Morange

Philippe Moreau

France Pirenne

Anne Quinquenel

Christine Robin

Philippe Rousselot
Pierre Sujobert
Cyrille Touzeau
Valérie Ugo
Oriane Wagner Ballon
Loïc Ysebaert

Collaborateurs à la précédente édition

Ont contribué à la réalisation de la précédente édition :

Lionel Adès
Nadine Ajzenberg
Georges Andreu
Vahid Asnafi
Hervé Avet-Loiseau
Francis Bauters
Carole Beaumont
Caroline Besson
Christian Binet
Jean-Michel Boiron
Dominique Bordessoule
Annie Borel-Derlon
Frank Bridoux
Jean-Yves Cahn
Guillaume Cartron

Nicole Casadevall
Patricia Chavarin
Jacques Chiaroni
Philippe Colombat
Marie-Christine Copin
Florence Cymbalista
Lydie Da Costa
Éric Delabesse
Alain Delmer
François Dreyfus
Patrick Fabrigli
Thierry Facon
Pierre Fenaux
Anne-Marie Fischer
Michaela Fontenay
Virginie Gandemer
Frédéric Garban
Loïc Garçon
Olivier Garraud
Hervé Ghesquières
Stéphane Giraudier
Bernard Grosbois

Yves Gruel
Ève-Anne Guery
Marie-Claude Guinier
Denis Guyotat
Dominique Helley
Olivier Hérault
Roch Houot
Mathilde Hunault
Norbert Ifrah
Arnaud Jaccard
Chloé James
Bérangère Jolly
Jean-Pierre Jouet
Jean-Emmanuel Kahn
Jean-Jacques Kiladjian
Olivier Kosmider
Thierry Lamy de la Chapelle
Véronique Leblond
Jean-Jacques Lefrère
Steven Le Gouill
Fanny Legrand
Xavier Leleu
Laurent Macchi
Tony Marchand
Noël Milpied
Pierre Morange
Pierre-Emmanuel Morange
Philippe Moreau
Franck Morschhauser
Philippe Nguyen
Florence Nguyen-Khac
France Pirenne
Lionel Prin
Sophie Raynaud
Christian Recher
Christine Robin
Hélène Rouard
Philippe Rousselot
Gilles Salles
Clémentine Sarkozy

Jean-François Schved
Aline Schmidt
Virginie Siguret
Gérard Socié
Sophie Susen
Marie-Dominique Tabone
Catherine Thieblemont
Xavier Troussard
Valérie Ugo

William Vainchenker
Caroline Vayne
Norbert Vey
Agnès Veyradier
Oriane Wagner-Ballon
Jean-Luc Wautier
Loïc Ysebaert
Marc Zandecki

Abréviations

ABL	Abelson
ABPA	aspergillose bronchopulmonaire allergique
ADCC	<i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>
ADP	adénosine diphosphate
ADPC	<i>antibody-dependent cellular phagocytosis</i>
AGM	aorte-gonades-mésonéphros
AHAI	anémie hémolytique auto-immune
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD	anticoagulants oraux directs
ATP	adénosine triphosphate
ATRA	acide tout <i>trans</i> -rétinoïque
AVK	antivitamine K
BCR	<i>B-cell receptor/break point cluster region</i>
BFU-E	<i>burst forming unit-erythroid</i>
BMR	bactérie multirésistante
BOM	biopsie ostéomédullaire
BTK	<i>Bruton's tyrosine kinase</i>
CALR	calréticuline
CAR	<i>chimeric antigen receptor</i>
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCP	concentré de complexe prothrombinique
CD	<i>cluster of differentiation</i> (classe de différenciation)
CDC	<i>complement dependant cytotoxicity</i>
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>
CG	concentrés de granuleux
CGH	<i>comparative genomic hybridization</i> (hybridation génomique comparative)
CGR	concentré de globules rouges
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CLP	couche leucoplaquettaire
CMF	cytométrie en flux
CMV	cytomégalovirus
CP	concentré de plaquettes
CPA	concentré de plaquettes d'aphérèse
CRP	protéine C réactive
CSH	cellule souche hématopoïétique
CTSA	Centre de transfusion sanguine des armées
CVO	crise vaso-occlusive
DMT1	<i>divalent metal transporter 1</i>
DPG	diphosphoglycérate
DRESS	<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
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
ENA	<i>extractable nuclear antigens</i>
EP	embolie pulmonaire
EPCR	<i>endothelial protein c receptor</i>
EPO	érythropoïétine
EPS	électrophorèse des protéines sériques
ETS	établissement de transfusion sanguine
FA	fibrillation auriculaire
FAB	<i>French-American-British</i> (franco-américano-britannique) (classification)
FDG	fluorodésoxyglucose
FEIGD	fiche d'effet indésirable grave donneur
FEIR	fiche d'effet indésirable receveur
FHR	facteur héréditaire de risque
FI	facteur intrinsèque
FIG	fiche d'incident grave
FIPD	fiche d'information post-don
FISH	<i>fluorescence in situ hybridization</i> (fluorescence in situ après hybridation)
FT	facteur tissulaire
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase
G-CSF	<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>
GM-CSF	<i>granulocyte-macrophage-colony stimulating factor</i>
GMSI	gammopathie monoclonale de signification indéterminée
GR	globule rouge
GVH	<i>graft versus host</i> (réaction du greffon contre l'hôte)
GVL	greffon versus leucémie
HAS	Haute autorité de santé
Hb	hémoglobine
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HE	hyperéosinophilie
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets</i>
HES	hémalun-éosine-safranine
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
HNA	<i>human neutrophil antigens</i>
HNF	héparine non fractionnée
HPA	<i>human platelet antigen</i>
HPN	hémoglobinurie paroxystique nocturne
HRM	<i>high resolution melting</i>
Ht	hématocrite
Ig	immunoglobuline
IL	interleukine
IMID	<i>immunomodulatory drugs</i> (agents immunomodulateurs)
INR	<i>International normalized ratio</i>
IP	inhibiteur du protéasome
IPI	Index pronostique international
IPSS	<i>International Prognosis Scoring System</i>

IR	insuffisance rénale
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISI	Index de sensibilité internationale
ISS	<i>International Scoring System</i>
ITK	inhibiteur de tyrosine kinase
JAK	janus kinase
KL	<i>kit ligand</i>
LA	leucémie aiguë
LAL	leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	leucémie aiguë myéloïde
LBDGC	lymphome B diffus à grandes cellules
LCR	liquide céphalorachidien
LDH	lactate déshydrogénase
LES	lupus érythémateux systémique
LFB	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
LH	lymphome de Hodgkin
LLC	leucémie lymphoïde chronique
LMC	leucémie myéloïde chronique
LMMC	leucémie myélomonocytaire chronique
LNH	lymphome non hodgkinien
MAIPA	<i>monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay</i>
MALT	<i>mucosae associated lymphoma tissue</i>
MAT	micro-angiopathie thrombotique
MBP	<i>major basic protein</i>
MCP	mélange de concentrés plaquettaires
M-CSF	<i>macrophage-colony stimulating factor</i>
MGG	May-Grünwald et Giemsa (coloration de)
MGUS	<i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>
MI	myélome indolent
MNI	mononucléose infectieuse
MTEV	maladie thrombo-embolique veineuse
NADP	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
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
PNN	polynucléaires neutrophiles
PNE	polynucléaire éosinophile
PS	protéine S
PSL	produit sanguin labile
PTG	prothèse totale de genou
PTH	prothèse totale de hanche
PTI	purpura thrombopénique immunologique
PTT	purpura thrombotique thrombocytopénique

QBD	qualification biologique des dons
RAI	recherche d'agglutinines irrégulières
RCP	résumé des caractéristiques de produits
SA	semaines d'aménorrhée
sc	<i>single chain</i>
SC	sidéroblastes en couronnes
SCF	<i>stem cell factor</i>
SD	solvant détergent
SDF1	<i>stromal cell-derived factor-1</i>
SHE	syndrome hyperéosinophilique
SHU	syndrome hémolytique et urémique
SMD	syndromes myélodysplasiques
SMP	syndromes myéloprolifératifs
TACO	<i>transfusion-associated circulatory overload</i>
TCA	temps de céphaline + activateur
TCK	temps de céphaline + kaolin
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TCR	<i>T-cell receptor</i>
TDA	test direct à l'antiglobuline
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positons
TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
THF	tétrahydrofolate
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
TV	thrombose veineuse
TVP	thrombose veineuse profonde
u-PA	<i>urokinase-type plasminogen activator</i>
VCA	<i>virus capsid antigen</i>
VGM	volume globulaire moyen
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VHE	virus de l'hépatite E
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VS	vitesse de sédimentation
VPT	volume plasmatique total
vWF	facteur Willebrand



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 21^e 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 2^e et le 7^e 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 (fig. 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.

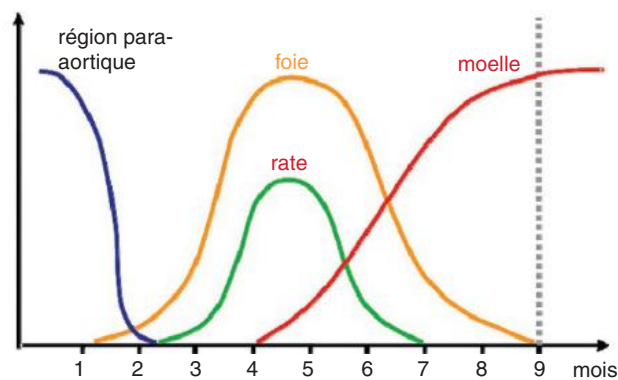


Fig. 1.1. Localisation de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus.

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 micro-environnement 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 micro-environnement (fig. 1.2).

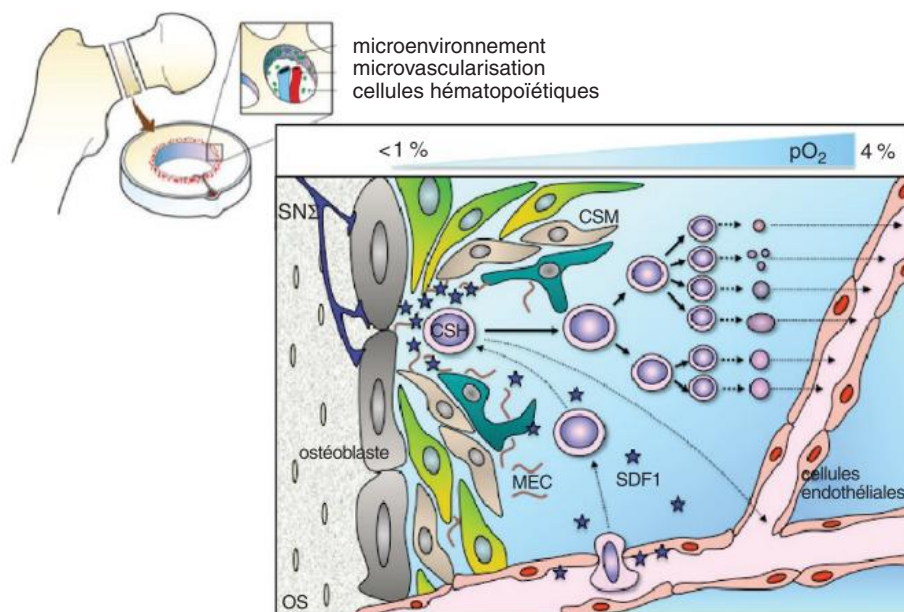


Fig. 1.2. Le micro-environnement médullaire et la niche hématopoïétique.

CSH : cellule souche hématopoïétique; CSM : cellule souche mésenchymateuse; MEC : matrice extracellulaire; SDF1 : *stromal cell-derived factor 1*; SNΣ : système nerveux sympathique.

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 micro-environnement 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 (fig. 1.3). Apparu dès la 6^e 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.

B. Organes lymphoïdes périphériques

Les organes lymphoïdes périphériques comprennent les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales, le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue*

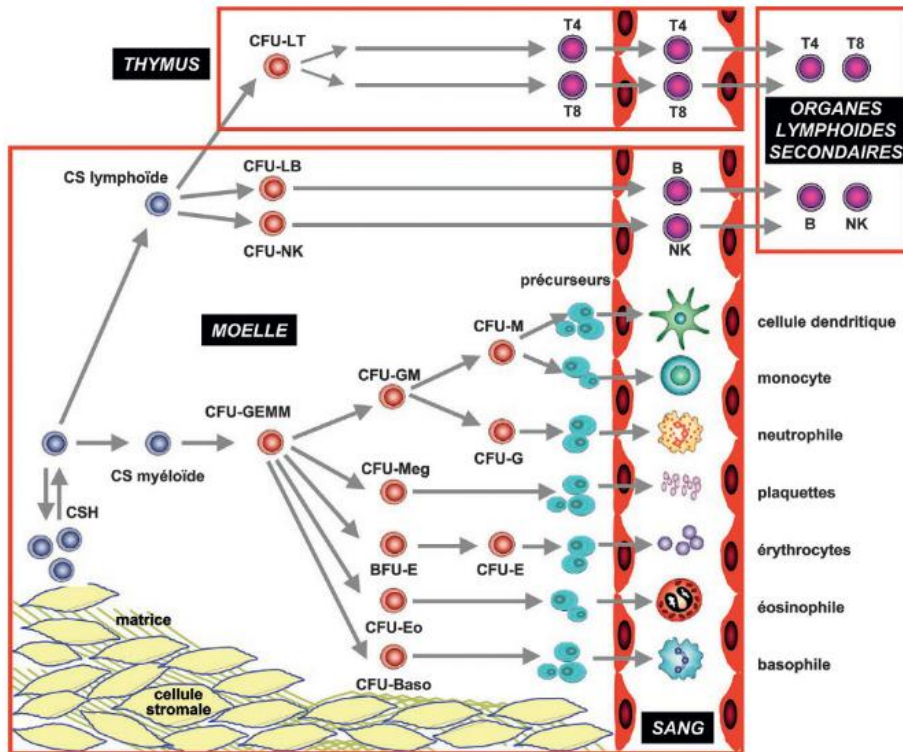


Fig. 1.3. Cascade hématopoïétique.

Les progéniteurs clonogéniques (*colony-forming unit* [CFU]) sont principalement : la CFU-GEMM (*granulocytic-erythroid-megakaryocytic-monocytic*), la CFU-GM, la CFU-G, la CFU-M, le progéniteur commun mégacaryocytaire et érythroblastique (MEP), le BFU-E (*burst-forming unit erythroid*), le BFU-Mk (mégacaryocytaire), et les CFU-Eo (éosinophile) et CFU-Baso (basophiles).

[MALT]) 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 9^e 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 péri-artériolaire, 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 auto-renouvellement) 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 (voir [fig. 1.3](#)) comprend plusieurs compartiments : les CSH, les progéniteurs, les précurseurs et les cellules différenciées. Les CSH correspondent à une sous-population très minoritaire de cellules immatures multipotentes capables 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 caractérisent 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, ou *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 200×10^9 érythrocytes, 100×10^9 plaquettes et 50×10^9 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 micro-environnement 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

Ces facteurs 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 mégacaryocytaire ;
- le *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) pour les lignées granuleuse et monocytaire ;
- le *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) pour la lignée granuleuse ;
- le *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) pour la lignée monocytaire ;
- 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 (voir [fig. 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, 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 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 pro-érythroblastes 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.

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

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 ($pO_2 < 1\%$) (voir fig. 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 pro-érythroblastes expriment à leur surface des récepteurs (Fas) pour des molécules capables de déclencher leur apoptose (Fas-ligand [FasL]). En présentant FasL aux pro-érythroblastes voisins, les érythroblastes matures vont déclencher leur mort cellulaire via l'interaction Fas/FasL, permettant ainsi de freiner l'érythropoïèse (fig. 1.4).

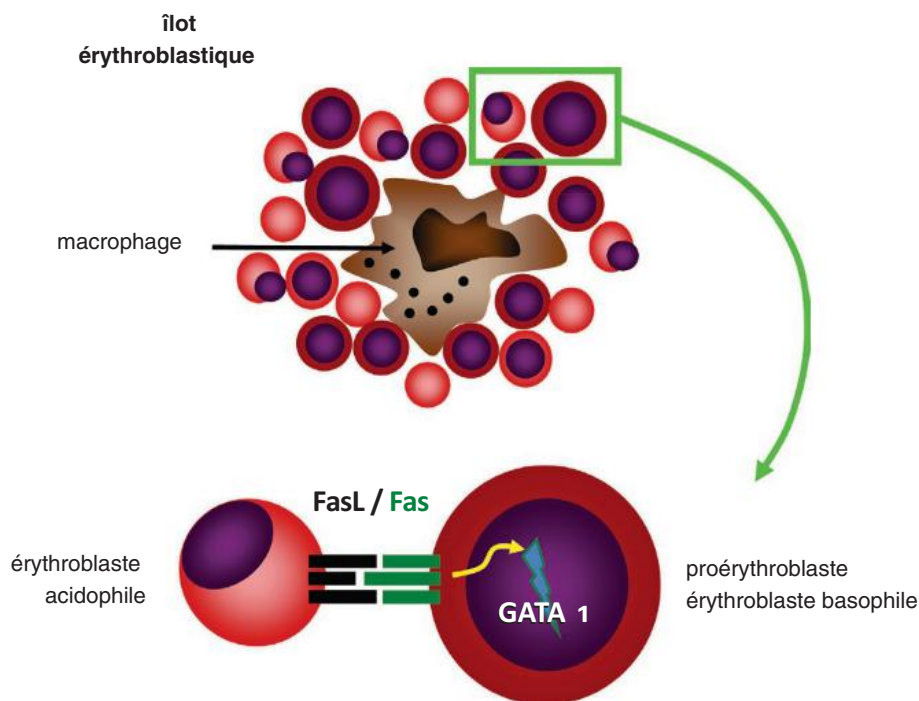


Fig. 1.4. Régulation cellulaire de l'érythropoïèse dans les îlots érythroblastiques.

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 200×10^9 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 (CO_2) 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 pro-érythroblaste 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 (fig. 1.5) permet la production de 16 réticulocytes à partir d'un pro-érythroblaste. 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 1 à 3 jours et 1 à 2 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 7 jours. Cette durée peut être diminuée en cas de besoins augmentés. Cela a plusieurs conséquences pratiques : après une hémorragie, par exemple, la moelle osseuse ne peut délivrer de nouvelles hématies qu'après un délai minimal de 3 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 est principalement synthétisée par les cellules endothéliales péri-tubulaires du rein en réponse à une hypoxie tissulaire. L'érythropoïèse nécessite des vitamines B9 et B12 ; indispensables pour la synthèse d'ADN, elles le seront donc également dans les autres lignées de l'hématopoïèse. Le fer est lui aussi nécessaire, mais exclusivement pour l'érythropoïèse

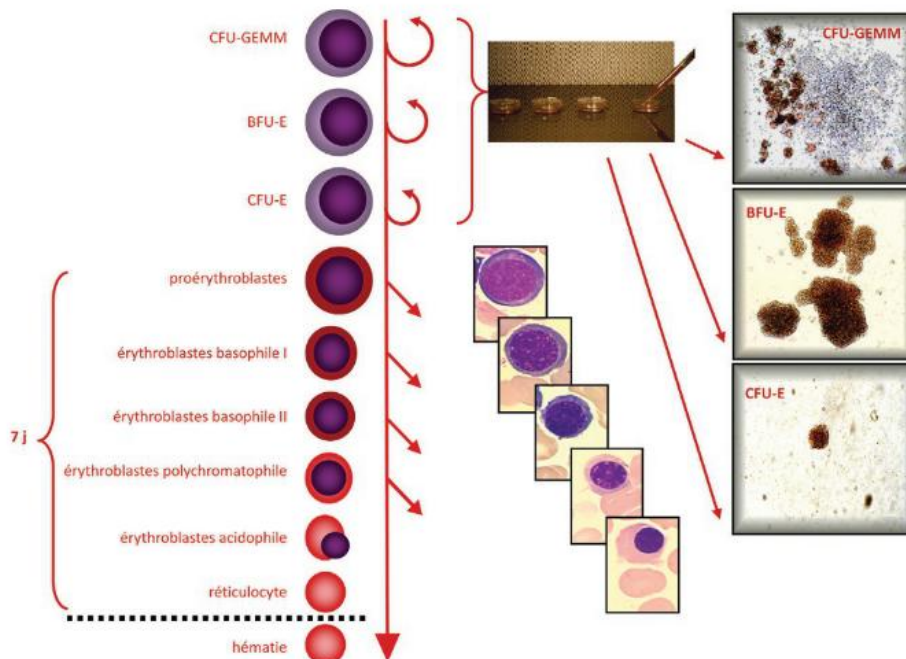


Fig. 1.5. Érythropoïèse.

(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 (pancytopenie), 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 à l'état physiologique. 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 (fig. 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 à 10 mg par jour au 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 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).

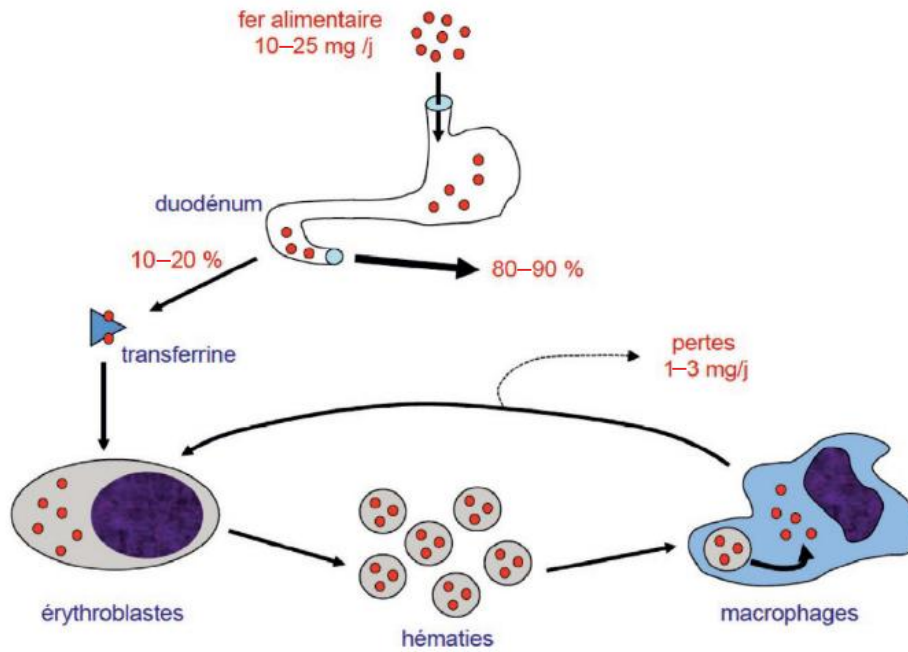


Fig. 1.6. Métabolisme du fer.

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 ptéroylglutamique 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 (fig. 1.7A). Ces réserves, réparties dans les tissus (10 à 15 mg, surtout dans le foie), sont faibles, épuisables en 2 à 4 mois en cas de carence d'apport.

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.

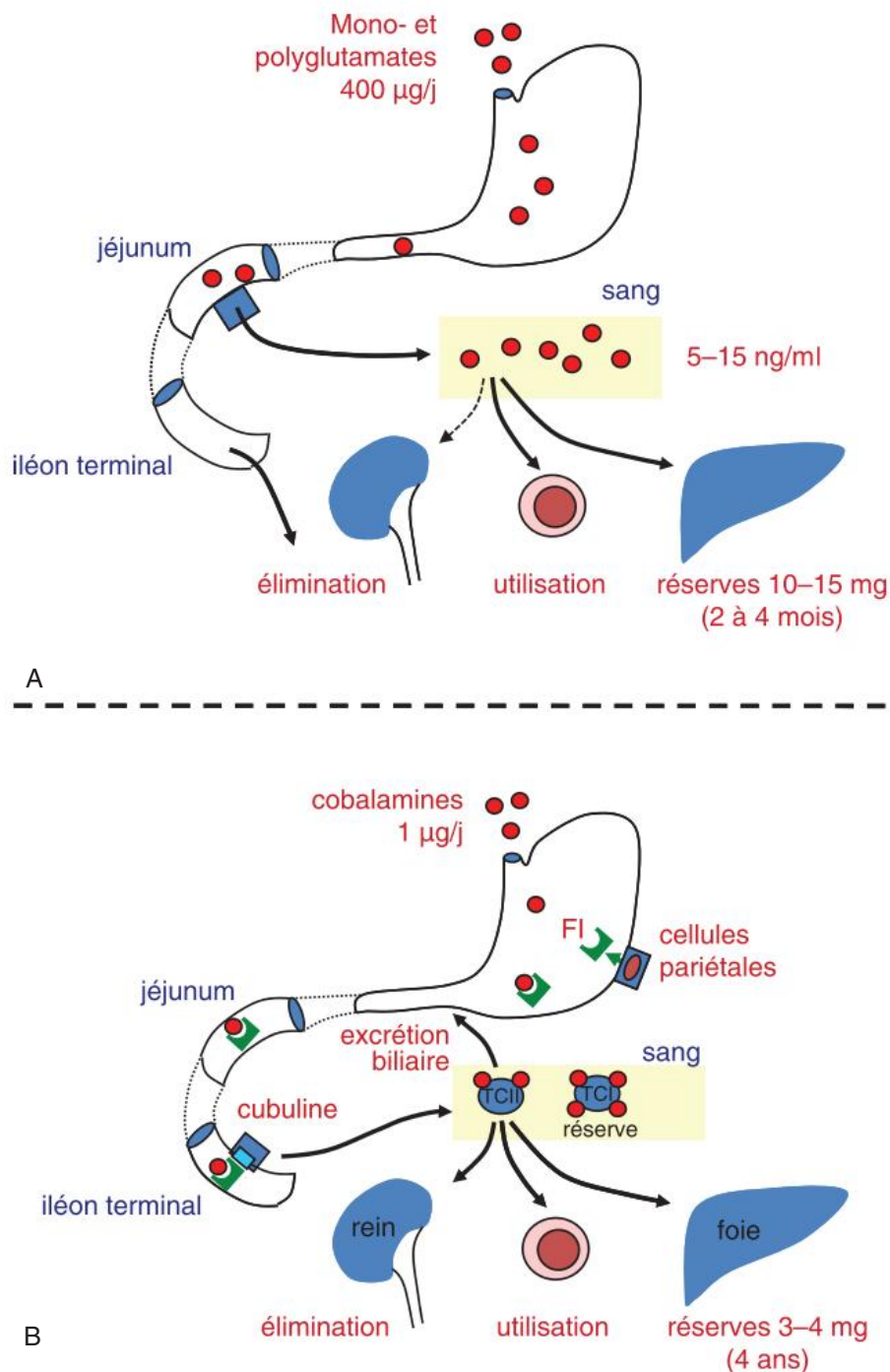


Fig. 1.7. A. Métabolisme de l'acide folique. B. Métabolisme de la vitamine B12.

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 4 ans en cas de carence. L'excrétion est biliaire et urinaire (fig. 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 » (fig. 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 (fig. 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.

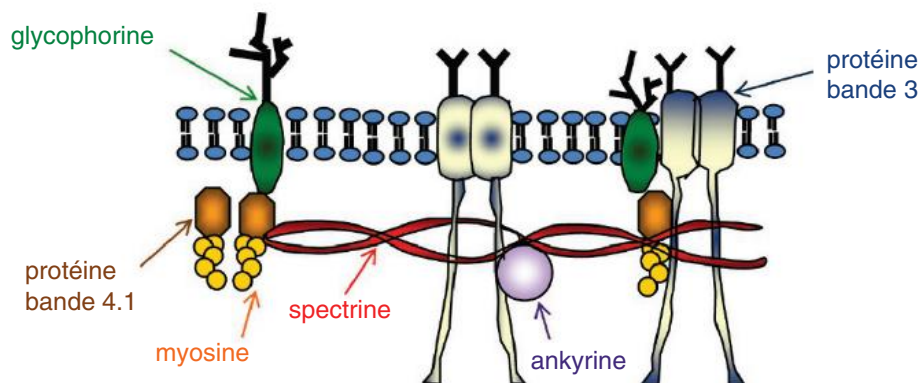


Fig. 1.8. Structure de la membrane érythrocytaire.

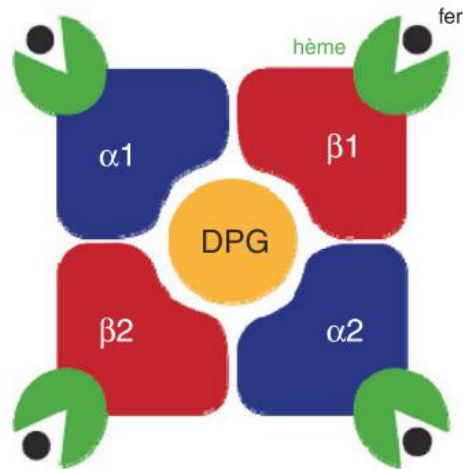


Fig. 1.9. Structure de l'hémoglobine.

DPG, 2,3-diphosphoglycérate.

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, par exemple dans les β -thalassémies, est généralement associée à une augmentation de l'activité de l'un ou des deux autres (fig. 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

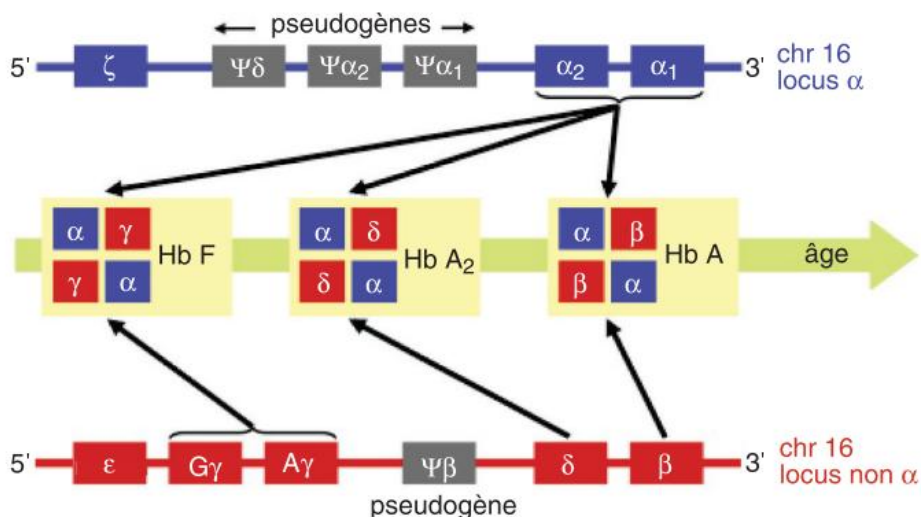


Fig. 1.10. Organisation des gènes de l'hémoglobine.

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, et lutter contre l'oxydation, notamment du fer et de la globine. Cette énergie est exclusivement fournie par la glycolyse intra-érythrocytaire.

Le glucose est transformé en glucose-6-phosphate (par l'hexokinase) qui est catabolisé par deux voies métaboliques (fig. 1.11) : la voie principale anaérobie (90 %), dite « voie d'Embden-Meyerohof », 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 commencée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Tout déficit enzymatique dans la glycolyse intra-érythrocytaire, 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.

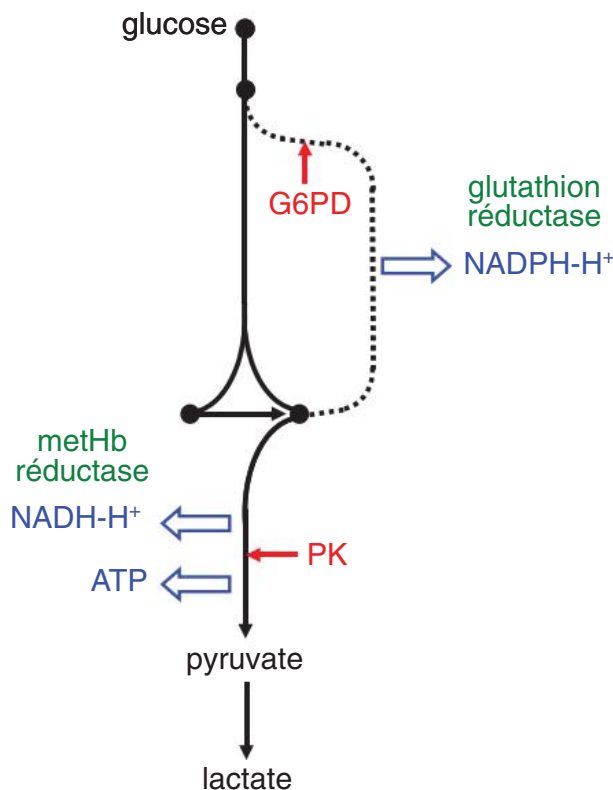


Fig. 1.11. Glycolyse intraérythrocytaire.

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

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 le maintien de l'hème à l'état fonctionnel (fer ferreux, Fe⁺⁺) en étant le coenzyme de la principale méthémoglobine réductase, ou diaphorase, qui réduit la méthémoglobine inactive (fer ferrique, Fe⁺⁺⁺) 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. Hémolyse

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 et de l'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'hémolyse 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 glycuconjuguée 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'hémolyse. Le potentiel de glycuconjugaison étant assez variable selon les individus et augmentant en cas d'hyperbilirubinémie, la bilirubinémie libre reflète parfois imparfaitement le niveau d'hémolyse. 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 (hémolyse tissulaire). En cas d'hémolyse 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 μm . 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, etc., et des granulations secondaires neutrophiles (beiges) riches en phosphatases alcalines, lactoferrine, lysozyme et collagénase. La moelle fabrique environ 50×10^9 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 10 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 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 (fig. 1.12, tableau 1.1).

Les polynucléaires neutrophiles ont une durée de vie de 24 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 adhérant 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, cela 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'infiltrent 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 oxygénés, dont le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit par l'activation du shunt des pentoses,

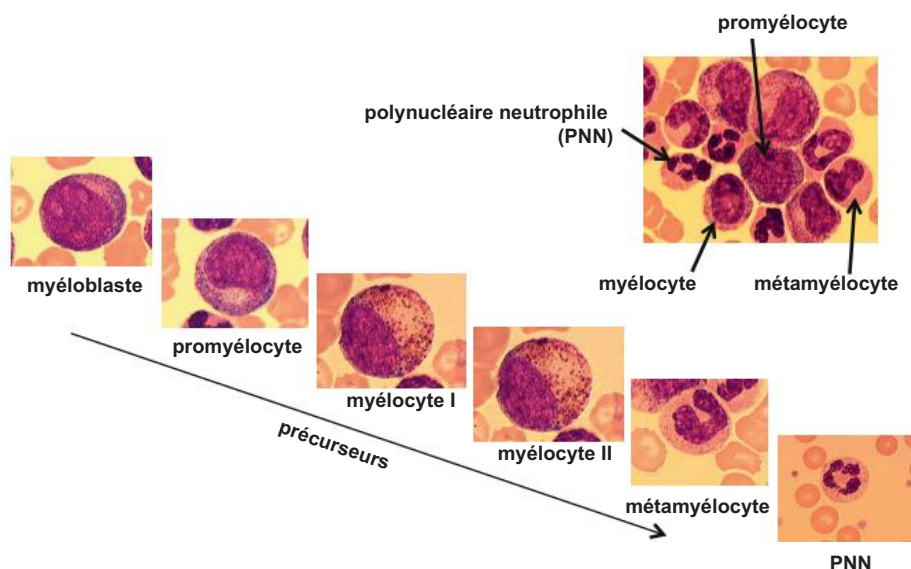


Fig. 1.12. Granulopoïèse.

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	Pro-érythroblastes	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 :		

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-orangé 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), l'*eosinophil peroxidase*, *eosinophil cationic protein* (ECP), l'*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 de 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'éosinophilopoïèse, 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 immunoglobines E (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 estérasique.

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 48 heures, et le séjour sanguin des monocytes est plus long que celui des polynucléaires neutrophiles, entre 2 et 3 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⁺ CD4⁻ CD8⁻), 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⁺, CD4⁻, CD8⁺ et CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ qui reconnaissent respectivement les antigènes associés aux molécules HLA de classe I et de classe II. Ils représentent au total 70 à 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 CD3⁻ 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 18](#).

VI. Exploration du sang et des organes hématopoïétiques

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

L'item 212, intitulé « Hémogramme : indications et interprétation » (voir [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 ; elles nécessitent la vigilance constante des biologistes.

Le frottis sanguin 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 (voir plus haut). L'observateur dénombre 100 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 G/l), et c'est à partir de ces valeurs absolues qu'on définit les variations de la formule leucocytaire.

Les automates 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, les 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 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'hémogramme, 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 rapporté dans le [tableau 1.1](#). Cette étape définit l'existence d'un excès ou d'un défaut quantitatif d'une ou de 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 (voir Item 296, [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 de plusieurs lignées, qui orientent plus précisément vers une pathologie définie; par exemple la modification morphologique des érythroblastes qui deviennent des mégaloblastes 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 micro-environnement (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 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 2 à 3 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 certaines néoplasies myéloprolifératives dont l'une 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 sont caractérisés 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) ; CD13, CD33 ;
- lignée monocytaire : 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 également 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 1 à 3 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; voir Item 315, [chapitre 4](#)), des leucémies chroniques (comme la leucémie myéloïde chronique avec la translocation t(9;22) correspondant au chromosome Philadelphie), des lymphomes (voir Item 319, [chapitre 11](#)) ou des syndromes myélodysplasiques (voir Item 316, [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 la mutation V617F du gène *JAK2* dans les néoplasies myéloprolifératives. Les études sur l'ARN recherchent des transcrits de fusion, comme 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 ganglionnaires

1. Adénogramme

L'adénogramme 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'hématologiste 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 antimégaloblastiques (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, néoplasies myéloprolifératives, 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 212, [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 315 porte sur les moyens du diagnostic et de traitement des diverses leucémies aiguës (voir [chapitre 4](#)).

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

- les néoplasies myéloprolifératives regroupent principalement quatre maladies (voir Item 317, 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 hyperplaquettose : c'est la thrombocytémie essentielle ;
 - soit une association d'hyperproduction médullaire et de fibrose : c'est la splénomégalie myéloïde, ou myélofibrose primitive ;

- les syndromes lymphoprolifératifs sont observés lorsqu'une anomalie génomique (ou plusieurs) se produit plus particulièrement dans une cellule lymphoïde à la fin de la lymphopoïèse ou au cours de l'immunopoïèse, provoquant une leucémie lymphoïde chronique, un lymphome malin ou un myélome. Les Items 318, 319 et 320 définissent respectivement comment diagnostiquer ces affections (voir [chapitres 8, 9 et 11](#)).

La [figure 1.13](#) reprend de manière schématique ces diverses hémopathies.

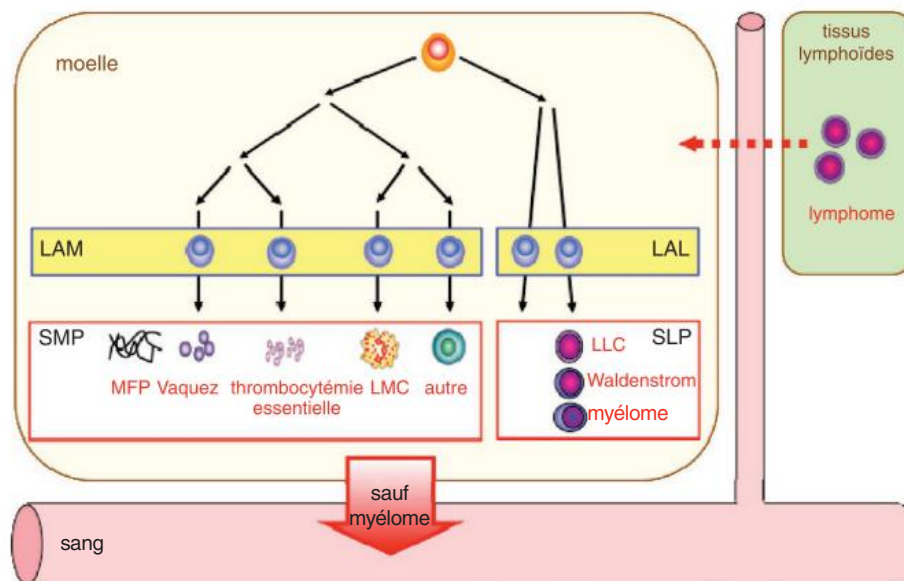


Fig. 1.13. Principales hémopathies.

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, granuleuse et monocyttaire), soit en affections lymphoïdes.

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

B. Anomalies par défaut de production intramédullaire

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 ([fig. 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.

Toute défaillance d'une de ces conditions conduit à une (des) cytopénie(s) dont les étiologies sont les suivantes ([fig. 1.14](#)) :

- l'absence de CSH : aplasie médullaire;

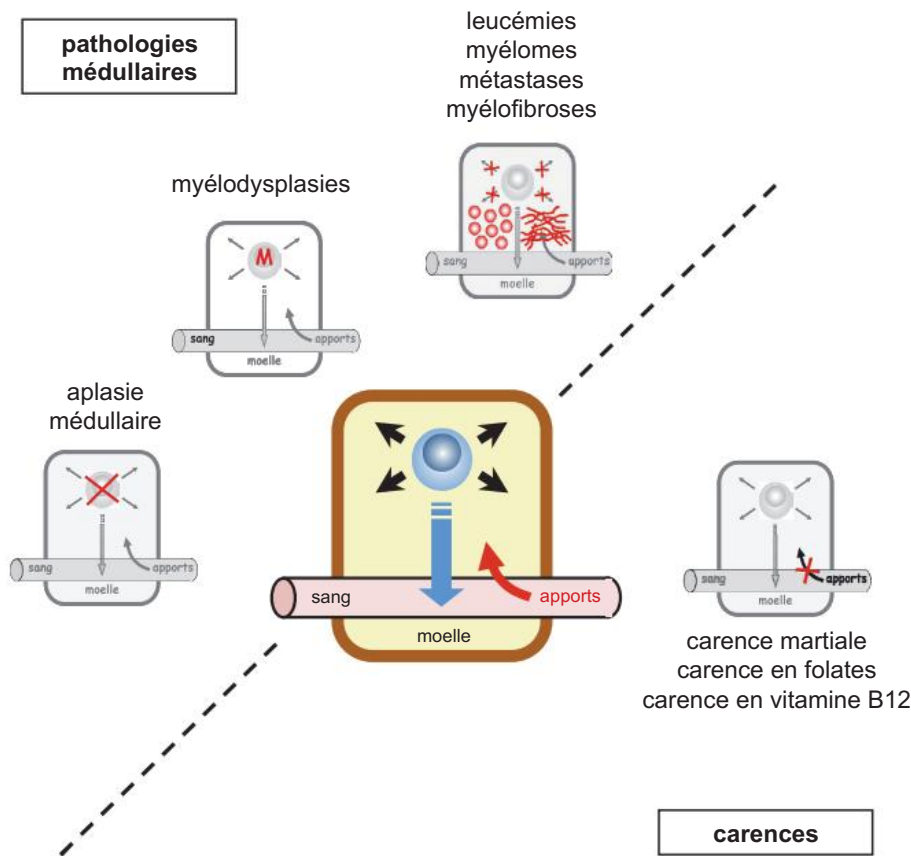


Fig. 1.14. Principales situations pathologiques à l'origine d'un déficit de production intramédullaire.

- un dysfonctionnement des CSH : syndromes myélodysplasiques (voir Item 316, [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 (voir Item 213, [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 hématopoïétiques et lymphoïdes sont définies au sein de la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des hémopathies (2016), 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. Celles-ci peuvent être regroupées en anomalies de l'hémoglobine, de la membrane cellulaire (cytosquelette) et des enzymes de la glycolyse intra-érythrocytaire ([fig. 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.

Tableau 1.2. Classification OMS (2016) des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde.

1	Syndromes myéloprolifératifs : leucémie myéloïde chronique, polyglobulie primitive de Vaquez, splénomégalie myéloïde chronique ou myélofibrose primitive, thrombocytémie 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 la nature d'anomalies cytogénétiques (récurrentes ou non), l'existence d'un syndrome myélodysplasique ou d'une chimiothérapie préalable, l'existence d'une myélofibrose
6	Leucémies aiguës lymphoblastiques B ou T
7	Leucémies aiguës avec ambiguïté de lignée
8	Leucémies aiguës de cellules dendritiques plasmocytoïdes
9	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.
10	Hémopathies lymphoïdes malignes de phénotype T : lymphomes T périphériques, mycosis fungoïdes, syndrome de Sézary, lymphomes T à grandes cellules, etc.
11	Lymphome de Hodgkin
12	Tumeurs des cellules histiocytaires et dendritiques : histiocytoses langerhansiennes, etc.
13	Maladies lymphoprolifératives après transplantation d'organe

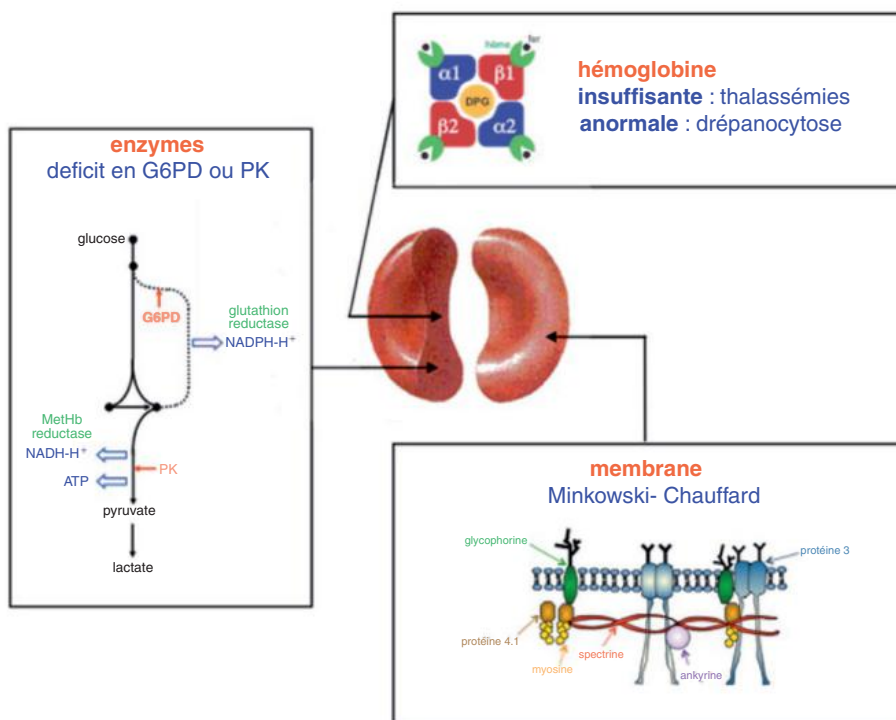


Fig. 1.15. Anomalies constitutionnelles des hématies.

Les anomalies acquises des hématies correspondent aux polyglobulies (voir Item 317, au chapitre 6) et aux diverses catégories d'anémies, qu'on explore selon une démarche explicitée dans le chapitre 3 (Item 213).

Item 212 — 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.

Hierarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître les données quantitatives de la NFS	Valeurs normales et définitions des seuils pathologiques
A	Diagnostic positif	Connaître les paramètres qualitatifs de la NFS	
A	Diagnostic positif	Connaître les indications d'une NFS	
A	Identifier une urgence	Connaître les indications d'une demande en urgence	
A	Diagnostic positif	Indications du frottis sanguin et interprétation de ses résultats	Frottis cytologique sanguin après coloration au MGG, analyse morphologique des érythrocytes, plaquettes (amas) si thrombopénie) et des leucocytes : détection de cellules anormales circulantes ; ex. blastes, cellules lymphomateuses.
A	Étiologies	Connaître les anomalies des différentes lignées et leurs principales étiologies	
A	Définition	Hémogramme chez l'enfant : normes d'Hb et anémie	Y compris la cinétique physiologique à partir de la naissance et les premières années de vie
A	Définition	Hémogramme chez l'enfant : normes des autres lignées de la NFS	Idem pour la cinétique des autres lignées

A L'hémogramme, ou numération-formule sanguine (NFS), est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies tant malignes que non malignes. 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 le plus souvent au pli du coude et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant 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 concentration en hémoglobine (en g/dl^2 selon l'usage ou en g/l);
- le calcul de l'hématocrite correspondant au volume relatif occupé par les hématies (%);
- le nombre des globules rouges ($\times 10^{12}/l$ ou T/l);
- le volume globulaire moyen (VGM) (en femtolitres [fL]);
- la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) (en g/dl);
- la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) (en $pg/cellule$);
- la numération des plaquettes (PLT) (en $\times 10^9/l$ ou G/l);
- la numération des leucocytes (en $\times 10^9/l$ ou G/l);
- 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 [MGG]) et lue au microscope par un opérateur expérimenté, seule technique permettant l'identification des cellules anormales.

I. Indications

Les indications de l'hémogramme sont très nombreuses.

Un hémogramme doit être pratiqué devant :

- des signes évoquant une diminution d'une ou de plusieurs lignées sanguines :
 - syndrome anémique : triade de l'anémie = pâleur, asthénie, dyspnée, associées possible-ment à des palpitations ou une tachycardie, un souffle systolique, des signes d'anoxie : voir Item 213;
 - syndrome hémorragique (pétéchies, ecchymoses, hématomes, hémarthrose, et devant toute hémorragie extériorisée ou non); voir Item 216;
 - syndrome infectieux inexpliqué, persistant, récidivant ou grave;
- des signes évoquant une augmentation d'une ou de plusieurs lignées sanguines :
 - érythrose cutanée dans les polyglobulies ou prurit à l'eau plus spécifique de la maladie de Vaquez;
 - thromboses artérielles ou veineuses (au cours des polyglobulies, des thrombocytémies essentielles : voir Item 317);
 - syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie (voir Items 220 et 275);
 - altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre au long cours
 - douleurs osseuses, etc.;

². Les unités utilisées dans ce manuel sont en italique.

- certaines situations dans lesquelles un contrôle de la NFS doit ou peut être effectué :
 - grossesse ;
 - ictère ;
 - médecine du travail ;
 - médecine de dépistage ;
 - en préopératoire ;
 - en préthérapeutique ou en suivi.

Un hémogramme doit être pratiqué *en urgence* devant :

- un état de choc ;
- une pâleur intense ;
- une angine ulcéronécrotique ou résistant aux antibiotiques ;
- une fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie antimétabolique ;
- une fièvre résistant aux antibiotiques ;
- un purpura pétéchial extensif, des bulles hémorragiques au niveau des muqueuses, des hémorragies rétinienne au fond d'œil, un syndrome hémorragique, un purpura fébrile.

Dans tous les cas, l'hémogramme à visée diagnostique doit être pratiqué avant toute thérapeutique pouvant en modifier les données et l'interprétation (fer, 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 indiquent 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* (quantification des cellules en *valeur absolue* [unité en *G/l* pour les leucocytes et plaquettes, *T/l* pour les érythrocytes], volumes, indices) et *qualitativement* (anomalies morphologiques, cellules anormales) ;
 - les numérations 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 la concentration de l'hémoglobine (à noter qu'on parle de *taux d'hémoglobine*, formule validée par l'usage, même si stricto sensu c'est bien une concentration) sont les suivantes :

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

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 (11–14 g/dl) jusqu'à 6 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 du taux d'hémoglobine au-dessous de ces valeurs seuil. *N'interviennent dans cette définition ni le nombre d'hématies, ni l'hématocrite.* Une anémie devra toujours être caractérisée par sa profondeur (taux d'hémoglobine), le volume des hématies (VGM ; normocytaire, microcytaire, macrocytaire), la chromie (CCMH ; normochrome et hypochrome essentiellement), son caractère régénératif ou non, son caractère isolé ou associé à d'autres cytopénies, et son association avec des anomalies de la morphologie des hématies et des autres cellules au frottis sanguin.

Tout nouveau diagnostic d'anémie, sauf si microcytaire (voir Item 213, [chapitre 3](#)), 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. Les réticulocytes sont des hématies immatures avec encore des capacités de synthèse protéique, qui mûrent 24 à 48 heures dans le sang avant de devenir des hématies. Ils ne s'interprètent qu'en parallèle du taux d'hémoglobine et en valeur absolue (en G/l), même si leur quantification est calculée à partir de leur pourcentage par rapport aux hématies totales. Le taux normal de réticulocytes, en l'absence d'anémie, varie de 20 à 100 G/l chez l'adulte et l'enfant (jusqu'à 350 G/l chez le nouveau-né); un nombre supérieur à 120 G/l définit le caractère régénératif d'une anémie (voir Item 213, [chapitre 3](#)); a contrario, un nombre inférieur à 120 G/l définit une anémie non régénérative chez un patient anémique. Néanmoins, cette élévation des réticulocytes peut demander 48 voire 72 heures en situation aiguë.

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 10,5 g/dl au 2^e 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 (VGM)

Le volume globulaire moyen (VGM) est mesuré par les automates ou par le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies selon la formule ($Ht \times 10 / \text{nombre d'hématies}$).

La valeur normale est de 80 à 100 fL (femtolitres). En pratique, on retient généralement les définitions suivantes :

- microcytose :
 - VGM < 80 fL chez l'adulte;
 - VGM < 70 fL chez l'enfant entre 6 mois et 2 ans;
 - VGM < 75 fL entre 2 ans et 6 ans;
 - VGM < 77 fL entre 6 ans et 12 ans;
 - VGM < 78 fL entre 12 ans et 16 ans.
- macrocytose :
 - VGM > 100 fL chez l'adulte;
 - VGM > 84 fL chez l'enfant entre 6 mois et 2 ans;
 - VGM > 84 fL entre 2 ans et 6 ans;
 - VGM > 92 fL entre 6 ans et 12 ans;
 - VGM > 96 fL entre 12 ans et 16 ans.
- normocytose :
 - 80 fL < VGM < 100 fL chez l'adulte;
 - 70 < VGM < 84 fL chez l'enfant entre 6 mois et 2 ans;
 - 75 < VGM < 84 fL entre 2 ans et 6 ans;
 - 77 < VGM < 92 fL entre 6 ans et 12 ans;
 - 78 < VGM < 96 fL entre 12 ans et 16 ans.

Le VGM est élevé à la naissance (100–120 fL). Un VGM < 93 fL à la naissance doit être considéré comme pathologique. Il diminue progressivement en parallèle de la baisse de l'hémoglobine et atteint les valeurs les plus faibles entre 6 mois et 2 ans (70–84 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 (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 du taux d'hémoglobine par l'hématocrite selon la formule = $Hb \times 100/Ht$.

La valeur normale quels que soient l'âge et le sexe est comprise entre 32 et 36 g/dl, permettant de définir :

- l'hypochromie : CCMH < 32 g/dl;
- la normochromie : entre 32 et 36 (inclus) g/dl;
- l'hyperchromie : CCMH > 36 g/dl. NB : celle-ci est le plus souvent *artéfactuelle*.

L'hyperchromie (CCMH > 36 g/dl) évoque en premier lieu une erreur de l'hémogramme automatisé. Le plus souvent, cette erreur est liée 1) à la présence d'une agglutinine froide ou 2) à un plasma lactescent, hémolysé ou très ictérique. Plus rarement, il s'agit d'une « hyperchromie vraie », toujours modérée et qui témoigne alors d'une déshydratation des globules rouges parfois observée dans certaines pathologies comme la sphérocytose héréditaire.

4. Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) correspond à la quantité d'hémoglobine divisée par le nombre d'hématies. Elle se calcule selon la formule concentration en hémoglobine divisée par le nombre d'hématies, soit $Hb \times 10/\text{nombre d'hématies}$. Les valeurs normales quels que soient l'âge et le sexe sont de 27 à 32 pg par cellule. C'est un indice érythrocytaire peu utilisé. Il est cependant un excellent signe de carence martiale lorsqu'il est associé à une CCMH < 32 g/dl. À noter que les indices CCMH et TCMH doivent être confrontés à l'aspect érythrocytaire sur le frottis, capable de repérer une anisochromie (hétérogénéité de chromie des hématies) avec une grande fiabilité. L'analyse du frottis va par ailleurs orienter le diagnostic et les examens biologiques à prescrire.

B. Leucocytes sanguins : numération

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

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

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

Les valeurs au-delà des valeurs seuil définissent par exemple chez l'adulte :

- l'hyperleucocytose : leucocytes > 10 G/l;
- la leucopénie : leucocytes < 4 G/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 (une image de chaque cellule obtenue sur frottis sanguin en May Grünwald Giemsa (MMG) est montrée pour chaque type cellulaire; [fig. 2.1](#)) :

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

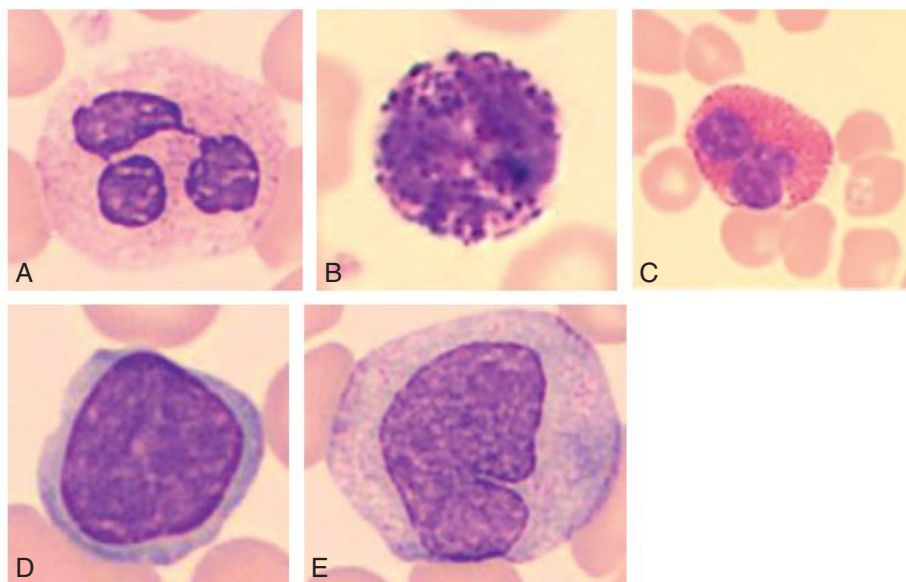


Fig. 2.1. Aspect cytologique des leucocytes sur frottis sanguin après coloration en MMG.

A. Polynucléaire neutrophile. B. Polynucléaire basophile. C. Polynucléaire éosinophile. D. Lymphocyte. E. Monocyte. Source : Dr. T. Boyer, CHU Amiens-Picardie.

Chez le nouveau-né les valeurs sont plus élevées :

- polynucléaires neutrophiles : 6–26 G/l;
- lymphocytes : 2–7 G/l;
- monocytes : 0,4–3,1 G/l.

Au cours des premiers mois de la vie :

- la leucocytose totale diminue progressivement, surtout par baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles (1–8 G/l de 1 mois à 1 an, puis 1,5–9 G/l jusqu'à 4 ans, puis valeurs se rapprochant de plus en plus de l'adulte);
- le nombre des monocytes suit une évolution comparable : 0,2–1,5 G/l jusqu'à 1 an, puis 0,2–1 G/l jusqu'à l'âge adulte;
- le nombre des lymphocytes reste élevé : 2–10 G/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, la numération n'a pas besoin d'une prescription spécifique.

Les valeurs sont les suivantes :

- valeurs normales : 150–400 G/l;
- thrombopénie : < 150 G/l;
- thrombocytose (hyperplaquette) : > 450 G/l;
- entre 15 jours et 6 mois, le chiffre de plaquettes peut être compris entre 150–600 G/l.

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

L'anticoagulant EDTA provoque chez un patient sur 5000 une agrégation des plaquettes entre elles dans le tube de prélèvement (c'est-à-dire in vitro). Les agrégats sont le plus souvent repérés par les compteurs de cellules, mais les automates sont incapables de compter individuellement les plaquettes au sein des agrégats; 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 un autre anticoagulant comme le citrate ou en microméthode permet de faire un décompte plaquettaire réel.

III. Principales anomalies de l'hémogramme

Anomalies demandant une prise en charge urgente par un spécialiste :

- hémoglobine < 6 g/dl chez l'adulte et l'enfant, ou < 11 g/dl chez le nouveau-né, ou toute anémie mal tolérée (voir Item 213, [chapitre 3](#), pour les critères d'urgence);
- hématoците > 60 % (adulte);
- neutropénie profonde < 0,5 G/l (et a fortiori < 0,2 G/l = agranulocytose, mais la neutropénie < 0,5 G/l a la même signification);
- thrombopénie < 20 G/l, même en l'absence de syndrome hémorragique;
- hyperleucocytose avec cellules immatures > 20 G/l.

A. Anémies

(Voir Item 213, au [chapitre 3](#).)

En pratique, l'anémie est définie par une diminution de la concentration de l'hémoglobine à l'hémogramme, après avoir éliminé une fausse anémie par hémodilution. Les anémies sont classées en fonction du VGM, de la CCMH, de leur caractère régénératif (lorsque les réticulocytes sont > 120 G/l) ou arégénératif (réticulocytes < 120 G/l) et de leur caractère isolé ou associé à d'autres cytopénies et des anomalies décrites sur le frottis sanguin. Cette définition 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. 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 hyposidériques par carence martiale. Elles nécessitent une exploration du métabolisme du fer et une recherche étiologique. Les anémies inflammatoires deviennent microcytaires et hypochromes quand elles sont chroniques. Les syndromes thalassémiques ne sont pas rares, souvent asymptomatiques et de découverte fortuite dans leur forme mineure.

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

- un éthylysme (adulte) ;
- un déficit en vitamine B12 ou vitamine B9 ;
- des syndromes myélodysplasiques (surtout chez l'adulte), particulièrement chez le sujet âgé ;
- la prise de certains médicaments (surtout chez l'adulte, parfois chez l'enfant) ;
- une insuffisance médullaire (anémie de Fanconi, etc.).

D'autres étiologies sont systématiquement recherchées et faciles à éliminer : régénération médullaire (quand les réticulocytes sont augmentés, ils majorent le VGM global du fait de leur taille, 25 % plus importante que les globules rouges), hypothyroïdie (clinique, TSH), hépatopathies autres que l'éthylysme (adulte, enfant), hémopathies malignes.

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

- anémies régénératives (numération des réticulocytes > 120 G/l) : traduisant une régénération médullaire secondaire à une hémolyse ou survenant après hémorragie aiguë ou la phase de réparation d'une anémie centrale (post-chimiothérapie par exemple) ;
- anémies arégénératives (numération des réticulocytes normale ou diminuée) : altération de la moelle osseuse (atteinte centrale), explorées par le myélogramme après avoir éliminé systématiquement certains diagnostics ne justifiant pas ce geste, notamment une insuffisance rénale, une pathologie thyroïdienne (voir Item 213, [chapitre 3](#)).

B. Polyglobulies

(Voir Item 317, [chapitre 6](#).)

Ce sont le taux d'hémoglobine et l'hématocrite qui sont utilisés pour caractériser une polyglobulie, jamais le nombre de globules rouges circulants. On se souviendra que l'hémoglobine est physiologiquement élevée à la naissance.

C. Polynucléoses neutrophiles

Chez l'adulte : polynucléaires neutrophiles > 7 G/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, ostéo-myélites, 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 :

- un effort physique ;
- la période postprandiale ;
- la fin de grossesse, les suites de couches ;
- les suites opératoires ;
- chez le 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).

Les autres *causes pathologiques* (adultes, ou adultes et enfants selon les causes) sont les suivantes :

- tabagisme ;
- maladies inflammatoires ;
- nécroses tissulaires (infarctus, pancréatite) ;
- cancers ;
- lymphomes ;
- médicaments (corticoïdes, lithium) ;
- néoplasies myéloprolifératives. La leucémie myéloïde chronique (LMC) et la myélofibrose primitive comportent une myélémie associée. La maladie de Vaquez et la thrombocytemie essentielle peuvent s'accompagner d'une polynucléose neutrophile (voir Item 317, [chapitre 6](#)).

D. Myélémies

La myélémie est le passage dans le sang de formes immatures de la lignée granuleuse normalement présentes dans la moelle : métamyélocytes, myélocytes et, moins souvent, promyélocytes ([fig. 2.2](#)). La myélémie est physiologique la première semaine de vie (0–1,5 G/l).

Une myélémie significative (supérieure à 2 %) est pathologique.

Les principales étiologies des myélémies sont les suivantes :

- transitoires :
 - infections graves (septicémies) ;
 - anémies hémolytiques ;

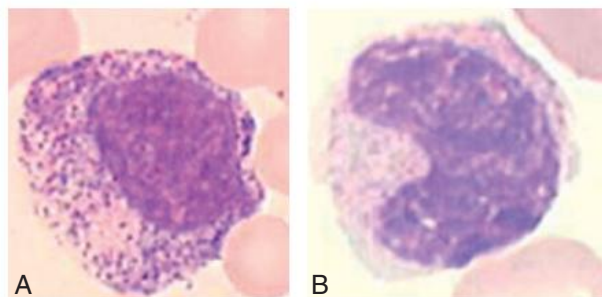


Fig. 2.2. Aspect cytologique de myélémie : passage sanguin de précurseurs granuleux vus sur frottis sanguin après coloration en MGG.

A. Myélocyte neutrophile. B. Métamyélocyte neutrophile. Source : Dr. T. Boyer, CHU Amiens-Picardie.

- période de « réparation » après une hémorragie ;
- régénérations médullaires à la suite d'une chimiothérapie ou d'insuffisance médullaire avec ou sans traitement par des facteurs de croissance ;
- chroniques :
 - néoplasies myéloprolifératives (LMC, myélofibrose) ;
 - métastases ostéomédullaires.

L'*érythroblastose* sanguine (érythroblastémie) correspond au passage dans le sang d'érythroblastes (précurseurs des globules rouges dans la moelle). Elle est également physiologique la première semaine de vie (< 1 G/l) et régresse ensuite totalement.

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

E. Neutropénies

Chez l'adulte : polynucléaires neutrophiles < 1,5 G/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 G/l (voir Item 296, [chapitre 7](#)).

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 G/l du fait d'une margination accrue des PNN (pool marginal des PNN adhérents aux cellules endothéliales augmenté). 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 ([fig. 2.3](#)). La moelle osseuse constitue aussi une réserve importante de neutrophiles, mobilisable en cas de besoin sous l'effet de toxines bactériennes ou d'un traitement par les corticoïdes. Les automates d'hématologie quantifient uniquement le pool circulant des PNN. Le stress, la digestion, l'exercice physique, le tabac, les corticoïdes mobilisent les neutrophiles vers le secteur circulant. Avec un prélèvement non à jeun, les neutrophiles se démarginent (durée d'environ 1 heure 30). Les neutropénies par margination excessive sont isolées, modérées, asymptomatiques et fluctuantes.

Les neutropénies isolées et transitoires évoquent en premier une étiologie *médicamenteuse* ou *virale*. Dans les neutropénies modérées, la notion d'évolution quantitative à plusieurs hérogrammes successifs est importante dans la décision d'explorations complémentaires.

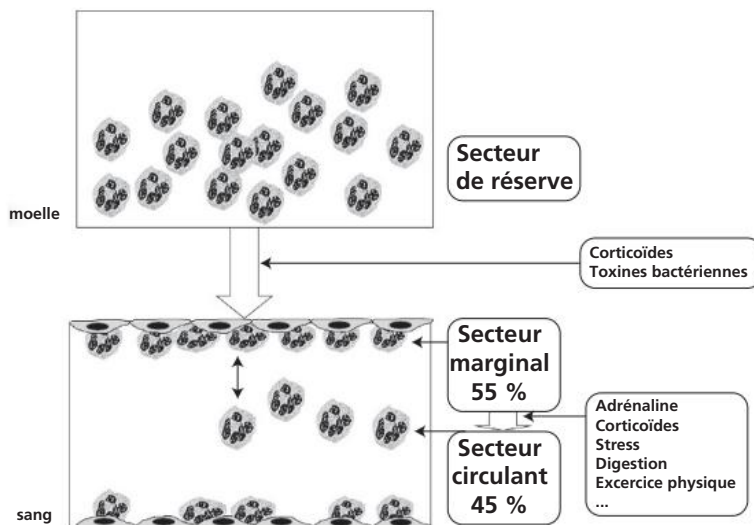


Fig. 2.3. Secteurs de répartition des polynucléaires neutrophiles.

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

Polynucléaires éosinophiles > 0,5 G/l

(Voir Item 218, [chapitre 14](#).)

Les hyperéosinophilies sont rarement la traduction d'une hémopathie. Les deux principales étiologies sont parasitaires et allergiques.

Chez le nourrisson prématuré, vers 6 à 8 semaines de vie, une éosinophilie physiologique transitoire (quelques semaines) est fréquente (1–2 G/l).

G. Hyperbasophilies

Polynucléaires basophiles > 0,1 G/l.

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

H. Hyperlymphocytoses

Chez l'adulte : lymphocytes > 4 G/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 G/l;
- 6 mois : 4,0–13,5 G/l;
- 1 an : 4,0–10,5 G/l;
- 1–4 ans : 2,5–8 G/l;
- 5–9 ans : 1,5–6,5 G/l.

Les hyperlymphocytoses :

- chez l'enfant, sont le plus souvent réactionnelles à une infection et bénignes : coqueluche, viroses;
- chez l'adolescent, sont parfois accompagnées ou accompagnent un syndrome mononucléosique (voir Item 217, [chapitre 12](#));
- 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 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 6 à 8 semaines plus tard – nécessite la réalisation d'un immunophénotypage des lymphocytes sanguins. C'est un examen essentiel pour affirmer une LLC ou orienter vers l'un des autres syndromes lymphoprolifératifs.

I. Lymphopénies

Chez l'adulte : lymphocytes < 1,5 G/l.

La recherche d'une étiologie doit être systématique lorsque leur nombre est inférieur à 1 G/l.

Les étiologies les plus fréquentes sont les suivantes :

- infections virales (tous les 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 G/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 myélomonocytaire juvénile (LMMJ) chez l'enfant;
 - leucémie aiguë monoblastique.

K. Thrombopénies

Plaquettes < 150 G/l.

(Voir Item 214, [chapitre 15](#).)

Il faut penser à éliminer la fausse thrombopénie à l'EDTA (voir plus haut).

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 *révlée 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 G/l, sauf thrombopathie associée (par exemple dans l'insuffisance rénale ou après la prise de certains médicaments);
- le risque hémorragique spontané d'une thrombopénie existe et est grave (mortalité d'environ 5 %).

Le myélogramme a son intérêt dans l'exploration d'une thrombopénie (voir Item 214, [chapitre 15](#), pour ses indications) :

- 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 G/l, sont les suivants :

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

L. Hyperplaquettes ou thrombocytoses

Plaquettes > 400 G/l.

En pratique, on explore les hyperplaquettes > 450 G/l. Elles comportent un risque thrombotique et un risque hémorragique (observé surtout quand la numération plaquettaire, paradoxalement, est très élevée, > 1500 G/l).

Elles sont réactionnelles (taux généralement < 800 G/l) à :

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

Plus rarement, la thrombocytose correspond à l'une des néoplasies myéloprolifératives : thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, myélofibrose primitive (voir Item 317, [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 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 valeur absolue.

Item 213 – Anémie chez l'adulte et l'enfant

- I. Définition
- II. Érythropoïèse – principes généraux
- III. Syndrome anémique
- IV. Mécanismes des anémies – comprendre la physiopathologie
- V. Focus sur les grandes situations d'urgence
- VI. Anémies microcytaires hypochromes
- VII. Anémies normocytaires normochromes non régénératives
- VIII. Anémies macrocytaires normochromes non régénératives
- IX. Anémies normocytaires et macrocytaires régénératives

Situations de départ

- 21 – Asthénie
- 43 – Découverte d'une hypotension artérielle
- 47 – Ictère
- 48 – Ictère chez le nouveau-né
- 55 – Pâleur de l'enfant
- 60 – Hémorragie aiguë
- 80 – Alopecie et chute des cheveux
- 81 – Anomalies des ongles
- 162 – Dyspnée
- 165 – Palpitations
- 166 – Tachycardie
- 178 – Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique
- 207 – Ferritine : baisse ou augmentation
- 214 – Anomalies des indices érythrocytaires
- 217 – Baisse de l'hémoglobine
- 221 – Interprétation d'un myélogramme
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme
- 10 – Méléna/rectorragies
- 26 – Anomalies de la croissance staturopondérale
- 58 – Splénomégalie

Objectifs pédagogiques

- Connaître les principales hypothèses diagnostiques et les examens complémentaires pertinents
- Apprécier la gravité de l'anémie
- Connaître les urgences liées à l'anémie et les signes de gravité (terrain, rapidité d'installation et profondeur)

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition de l'anémie	Normales variables adultes/enfants, grossesse, fausse anémie
A	Prévalence	Connaître la première cause d'anémie	Première cause mondiale de carence en fer
B	Éléments physiopathologiques	Principes de l'érythropoïèse	Forme du globule rouge, durée de vie, érythropoïèse, EPO, chaînes de globine, O ₂ , réticulocytes
A	Diagnostic positif	Diagnostiquer une anémie	Connaître les éléments cliniques positifs qui permettent de poser le diagnostic
A	Diagnostic positif	Apprécier la gravité d'une anémie	
A	Identifier une urgence	Connaître les mesures d'urgence d'une anémie	
A	Contenu multimédia	Photographies d'une pâleur cutanéomuqueuse et/ou conjonctivale	
A	Contenu multimédia	Photographies d'un ictère cutanéomuqueuse et/ou conjonctival	
A	Diagnostic positif	Connaître la démarche étiologique clinique et biologique (arbre décisionnel) devant une anémie	Utilisation du VGM, réticulocytes
A	Identifier une urgence	Connaître les deux urgences liées à l'anémie (d'installation et profondeur) et les signes de gravité (terrain, rapidité)	Hémorragie aiguë et hémolyse
A	Étiologies	Connaître les différents types d'anémie	
A	Examens complémentaires	Conduire l'enquête étiologique d'une anémie chez l'enfant	

A L'hémoglobine contenue dans les globules rouges 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'hémoграмme constituent le socle de la démarche diagnostique d'une anémie.

I. Définition

L'anémie est la conséquence d'une diminution de la masse totale de l'hémoglobine (Hb) sanguine intra-érythrocytaire. Elle conduit à un défaut d'apport d'oxygène aux tissus de l'organisme.

La masse totale de l'hémoglobine sanguine peut être mesurée par méthode isotopique, non utilisable en routine. C'est pourquoi, en pratique clinique, l'anémie est définie par la diminution de la concentration d'hémoglobine au-dessous des valeurs de référence de l'hémoграмme.

À noter que l'usage valide le terme « taux d'hémoglobine », même si stricto sensu il serait plus exact de parler de « concentration ».

Les valeurs de référence de l'hémoglobine sanguine (en UI : g/l, mais le plus souvent rendu dans les analyses de laboratoire en g/dl) varient en fonction du sexe (chez l'adulte) et de l'âge, et on évoque une anémie quand :

- homme adulte : hémoglobine < 13 g/dl;
- femme adulte : hémoglobine < 12 g/dl;
- enfant entre 6 et 14 ans : hémoglobine < 12 g/dl;
- jeune enfant < 6 ans : hémoglobine < 11 g/dl;
- nouveau-né : hémoglobine < 14 g/dl;
- femme enceinte (du fait de l'hémodilution physiologique) : hémoglobine < 11 dg/l (aux 1^{er} et 3^e trimestres) et < 10,5 g/dl au 2^e trimestre où l'hémodilution est maximale).

N.B. : 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 de l'anémie n'est valable que si le volume plasmatique total (VPT) est normal. Si le VPT augmente, la concentration de l'hémoglobine diminue ; on est dans une situation où l'hémogramme montre une « *fausse anémie* » ou « anémie par hémodilution ». De telles situations sont facilement identifiables :

- grossesse ;
- splénomégalies volumineuses ;
- certaines gammopathies monoclonales de taux élevé (myélome IgA, macroglobulinémie de Waldenström) ;
- insuffisance cardiaque sévère.

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

N.B. : *le nombre d'hématies et l'hématocrite n'entrent pas dans la définition de l'anémie.* Les autres paramètres de l'hémogramme fournissent en revanche des informations essentielles pour le diagnostic étiologique (VGM surtout, CCMH).

II. Érythropoïèse – principes généraux

B L'érythropoïèse correspond à l'ensemble des mécanismes permettant, à partir d'un petit contingent de cellules souches médullaires, la production de plus de 200 milliards de globules rouges par jour à l'état basal. Ce processus peut être divisé en deux phases : une phase précoce d'engagement et de prolifération de progéniteurs érythroïdes, puis une phase de différenciation des précurseurs érythroïdes (érythroblastes) jusqu'au stade de réticulocytes (fig. 3.1). Durant cette phase de maturation terminale, les cellules produisent de plus en plus de chaînes de globine, tandis que le noyau se condense progressivement et la taille des cellules diminue. Les réticulocytes sont produits par énucléation des érythroblastes acidophiles, dernier stade nucléé de l'érythropoïèse. Les réticulocytes quittent ensuite la moelle osseuse pour gagner la circulation sanguine où ils mûrissent en 2 à 3 jours (perte des mitochondries, des ribosomes et des ARN résiduels) pour devenir des érythrocytes matures, cellules biconcaves de 7 μ m de diamètre, anucléées, dépourvues de capacité de transcription et de traduction. Ces globules rouges circulent pendant 120 jours avant d'être éliminés, principalement par le système macrophagique au niveau splénique, médullaire et hépatique. Un des éléments majeurs de cette survie prolongée est leur déformabilité. Dès que celle-ci est altérée, au cours de la sphérocytose héréditaire par exemple, les globules rouges seront piégés au niveau des cordons spléniques et détruits prématurément par les macrophages, entraînant une hémolyse intratsissulaire chronique.

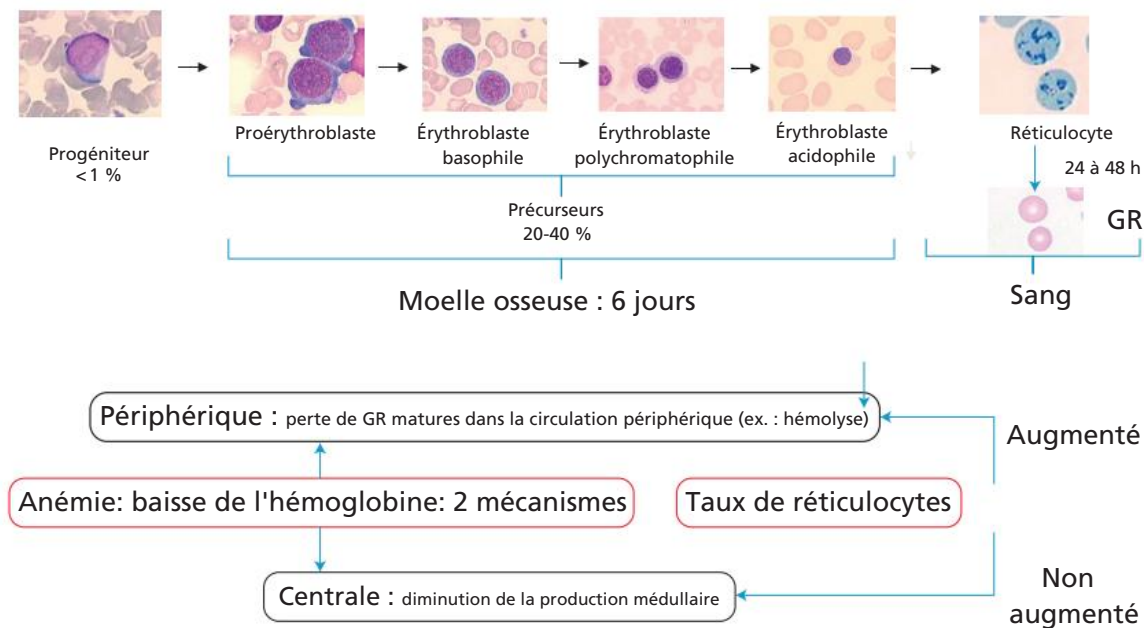


Fig. 3.1. Érythropoïèse : production d'érythrocytes (globules rouges [GR]).

L'hémoglobine est le constituant principal du globule rouge, représentant 95 % de son poids sec. Cette molécule permettant le transport d'oxygène aux tissus est un tétramère constitué de 4 chaînes de globine identiques deux à deux : tétramère $\alpha_2\gamma_2$ prédominant à la naissance (hémoglobine fœtale HbF), puis tétramère $\alpha_2\beta_2$ (HbA) prédominant à partir de 3 mois. Chez l'adulte, on retrouve plus de 95 % d'HbA, un taux résiduel <math>< 1\%</math> d'HbF et 2 à 3 % d'HbA2 correspondant à un tétramère $\alpha_2\delta_2$. Pour être fonctionnelle, chaque chaîne de globine du tétramère contient une molécule d'hème à laquelle est fixé un atome de Fer (Fe^{2+}).

L'érythropoïèse est sous le contrôle de facteurs intrinsèques (facteurs de transcription tels que GATA1, miRNA, etc.) et extrinsèques qui agissent via des récepteurs membranaires. Parmi ceux-ci, certains sont inhibiteurs (TNF par exemple, ce qui explique l'effet délétère de l'inflammation sur l'érythropoïèse) ou au contraire activateurs. Le plus important est l'érythropoïétine (EPO), hormone produite majoritairement par le rein sous le contrôle de l'hypoxie.

De ces généralités physiopathologiques, quelques observations pratiques peuvent être faites.

- Lorsque la synthèse d'hémoglobine est diminuée *quantitativement*, les érythroblastes dans la moelle se divisent plus (car le signal physiologique d'arrêt des divisions est l'obtention d'une quantité optimale d'hémoglobine dans l'érythroblaste); à chaque mitose, le volume cellulaire diminue, d'où la *microcytose* (volume diminué) de ce type d'anémie puis leur *hypochromie* (concentration en hémoglobine diminuée). C'est le cas de la carence en fer, mais aussi des thalassémies où ce sont les chaînes peptidiques de globine qui ne sont pas suffisamment produites du fait de mutations ou de délétions de leur gène ou régions régulatrices
- Ce n'est pas le cas des anomalies *qualitatives* de l'hémoglobine telles que la drépanocytose, où la quantité produite pendant l'érythropoïèse est normale, mais c'est la fonction qui est altérée, entraînant une anémie hémolytique qui est normocytaire
- Une insuffisance rénale chronique avancée, avec atrophie rénale, est génératrice d'anémie par diminution de la synthèse d'EPO. A contrario, une hypoxie chronique (insuffisance respiratoire, cardiopathie avec shunt, etc.) ou une hémolyse chronique entraînera une stimulation de la synthèse d'EPO et donc de l'érythropoïèse médullaire.

- Dans les hémolyses périphériques, définies par une destruction prématurée des hématies et donc une diminution de leur demi-vie, la diminution de l'apport d'oxygène au niveau des reins, secondaire à l'anémie, stimule la production d'EPO qui elle-même stimule l'érythropoïèse, entraînant une augmentation de la génération de réticulocytes circulants; l'anémie est dite *régénérative*.
- Lors des altérations intrinsèques de l'érythropoïèse, par manque de vitamine B12 ou B9, ou au cours des syndromes myélodysplasiques par exemple, la quantité de réticulocytes générés est insuffisante par rapport à l'anémie, qui est donc *arégénérative* ou centrale.

III. Syndrome anémique

A Le syndrome anémique associe un ensemble de signes ni constants, ni spécifiques : asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort, palpitations, etc. auxquels s'ajouteront des signes évocateurs du mécanisme de l'anémie (par exemple ictère conjonctival et splénomégalie dans les hémolyses intratissulaires).

Les plaintes les plus fréquentes sont : « sensation de faiblesse », diminution de la tolérance à l'exercice, fatigabilité accrue au travail, essoufflement, palpitations.

Les signes cliniques sont peu spécifiques et il n'est pas rare que l'anémie soit découverte lors de la réalisation d'un hémogramme.

A. Interrogatoire

L'interrogatoire cherche à préciser le syndrome anémique et les divers éléments permettant d'orienter le diagnostic étiologique. Sont indispensables à la démarche : le contexte de découverte et la rapidité d'installation de l'anémie, les antécédents (médicaux et chirurgicaux), les traitements en cours ou passés (notamment anticoagulants, antiagrégants plaquettaire, AINS), un recueil des hémogrammes anciens, la notion de voyages (lieux à préciser), les antécédents familiaux (d'anémie ou de maladie constitutionnelle connue), les signes fonctionnels digestifs, les habitudes alimentaires (régime), les règles chez la femme en activité génitale, etc.

B. Examen clinique (signes liés à la baisse de l'hémoglobine circulante)

On observe habituellement l'association d'une pâleur (signe direct de l'anémie) et de signes fonctionnels liés à l'hypoxie tissulaire.

1. Pâleur

La pâleur est :

- 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.

2. Manifestations fonctionnelles hypoxiques

On retrouve les manifestations suivantes :

- asthénie ;

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

L'anémie peut par ailleurs provoquer la décompensation ou l'aggravation d'une pathologie cardiaque, artérielle (artériopathie oblitérante des membres inférieurs [AOMI]) 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 ;
- mais surtout de la rapidité de son installation. En effet, une anémie par carence martiale est bien tolérée car d'installation très progressive alors qu'une anémie sur syndrome hémorragique le sera beaucoup moins à taux d'hémoglobine identique ;
- et de l'existence de pathologies antérieures, en particulier cardiovasculaires, souvent *liées à l'âge*.

Devant toute anémie, il est donc indispensable d'en apprécier la tolérance clinique et de connaître les critères qui pourront conduire à un traitement transfusionnel d'urgence après réalisation d'un bilan étiologique a minima. L'indication d'une transfusion dépendra donc du taux d'hémoglobine, mais surtout de la vitesse d'installation, de la tolérance, du terrain sous-jacent et aussi de l'étiologie de l'anémie aiguë.

Sont des signes de mauvaise tolérance :

- dyspnée de repos ou au moindre effort ;
- tachycardie mal tolérée ;
- angor ;
- signes d'ischémie ;
- vertiges, lipothymie ;
- hypotension, instabilité hémodynamique.

La présence de comorbidités, une cardiopathie ischémique sous-jacente par exemple, doit toujours être prise en compte dans la prise en charge d'une anémie. Une transfusion est classiquement envisagée lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl, mais ce seuil peut être diminué (anémie chronique bien tolérée telle une carence martiale chez un sujet jeune) ou plus élevé en cas de pathologie cardiovasculaire sous-jacente mal tolérée. Le mécanisme de l'anémie doit aussi être pris en considération (pas de transfusion jusqu'à des seuils très bas dans les anémies hémolytiques immunologiques).

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 (voir encadré) :

- d'une fièvre, évoquant une symptomatologie infectieuse ou inflammatoire ;
- d'un saignement extériorisé ;
- de douleurs gastriques, de méléna ;
- 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) ;
- de signes évocateurs d'hémolyse : hémolyse intratissulaire, le plus souvent chronique associant la triade pâleur-ictère-splénomégalie, ou hémolyse intravasculaire souvent brutale avec douleur lombaire, altération brutale de l'état général allant jusqu'au choc, frissons,

anémie brutale avec pâleur intense, insuffisance rénale, urines « porto » par passage urinaire d'hémoglobine libre.

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

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

- Ictère, splénomégalie → anémie hémolytique.
- Troubles des phanères, perlèche → carence martiale.
- Ascite, circulation veineuse collatérale abdominale, hépatosplénomégalie → cirrhose.
- Glossite, troubles neurologiques → carence en vitamine B12.
- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux → insuffisance médullaire qualitative ou quantitative par thrombopénie centrale associée.
- Adénopathies, splénomégalie → hémopathie maligne.

C. Examens biologiques d'orientation devant une symptomatologie anémique

La prescription d'un hémogramme, avec examen de la morphologie des globules rouges par analyse cytologique d'un frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa est indispensable.

L'hémogramme (voir Item 212, [chapitre 2](#)) :

- précise l'importance de la baisse de l'hémoglobine ;
- fournit deux indices érythrocytaires essentiels :
 - le volume globulaire moyen (VGM) : normalement compris chez l'adulte entre 80 et 100 fL, il permet de distinguer les anémies (attention, il existe une macrocytose physiologique du nouveau-né, voir Item 212) :
 - microcytaires (< 80 fL) ;
 - normocytaires (80-100 fL) ;
 - macrocytaires (> 100 fL) ;
 - la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : elle correspond au ratio hémoglobine/hématocrite et définit les anémies :
 - normochromes (CCMH entre 32 et 36 g/dl) ;
 - hypochromes (CCMH < 32 g/dl).

La numération des réticulocytes (qui doit être prescrite spécifiquement car non incluse dans l'hémogramme standard) sera prescrite selon le type d'anémie à l'hémogramme. Elle est indispensable à l'exploration d'une anémie normocytaire et macrocytaire. Mais elle n'est pas indiquée en première intention (recommandation de la Haute autorité de santé [HAS]) dans les anémies microcytaires qui sont (en dehors de quelques syndromes thalassémiques tels que les hémoglobinoses H) arégénératives.

Les autres anomalies de l'hémogramme, si elles existent, aident à orienter la démarche diagnostique de l'anémie : modification du nombre des plaquettes (thrombopénie ou thrombocytose), anomalies quantitatives des leucocytes et/ou anomalies qualitatives (présence de cellules anormales, etc.).

Selon le contexte, on prescrira d'autres examens complémentaires : bilan inflammatoire, bilan hépatique, bilan d'hémolyse, bilan martial, groupe sanguin et RAI si une transfusion est envisagée.

Rappel : La numération des réticulocytes est indispensable à la démarche diagnostique des anémies normocytaires et macrocytaires.

IV. Mécanismes des anémies – comprendre la physiopathologie

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

- les anémies d'origine centrale sont dites arégénératives : conséquence d'une insuffisance de production médullaire des réticulocytes, elles s'accompagnent d'un taux de réticulocytes normal ou bas (< 120 G/l);
- les anémies d'origine périphérique sont dites régénératives : conséquence d'une hémolyse ou d'une hémorragie, elles s'accompagnent d'un nombre élevé de réticulocytes (> 120 G/l).

N.B. : Ces deux mécanismes physiopathologiques de l'anémie peuvent être distingués grâce à la numération des réticulocytes. Pour rappel, les réticulocytes sont comptés dans l'héogramme avec les globules rouges desquels ils ne sont pas différenciés, mais leur numération propre fait appel à des techniques spécifiques et nécessite une prescription spécifique.

A. Anémies d'origine centrale

Leurs principaux mécanismes sont les suivants.

- Il peut s'agir d'une anomalie quantitative de la production des cellules médullaires :
 - qui peut intéresser toutes les lignées hématopoïétiques :
 - aplasie médullaire : disparition des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, idiopathique ou secondaire (chimiothérapies par exemple). Dans ce cas, l'anémie arégénérative est accompagnée d'une baisse des autres lignées sanguines dans un tableau de pancytopenie puisque la cellule souche hématopoïétique est à l'origine de toutes les cellules sanguines;
 - envahissement de la moelle osseuse : par des cellules hématopoïétiques anormales (leucémies, lymphomes, myélome, etc.) ou extra-hématopoïétiques (métastases d'un cancer, par exemple);
 - anomalie de la structure de la moelle osseuse (myélofibrose).
 - ou seulement la lignée érythroblastique :
 - érythroblastopénie : disparition isolée des progéniteurs érythroblastiques de la moelle osseuse, les autres précurseurs étant préservés; l'anémie est profondément arégénérative et isolée. *Les réticulocytes sont ici très bas, souvent < 10 G/l;*
 - stimulation hormonale diminuée (déficit en érythropoïétine) comme au cours des insuffisances rénales chroniques.
- Il peut s'agir d'une anomalie qualitative de la production des cellules médullaires, telles qu'on peut en voir au cours des carences mégaloblastiques carentielles (carences en vitamine B12, folates) ou des syndromes myélodysplasiques (voir Item 316, [chapitre 5](#)).

B. Anémies d'origine périphérique

Dans ce cas, l'anémie est le plus souvent liée à une destruction ou déplétion des globules rouges en périphérie : l'érythropoïèse est alors stimulée afin de compenser l'anémie, avec augmentation de la production de réticulocytes. Elles ont en commun un nombre de réticulocytes > 120 G/l (anémies régénératives). Les principaux mécanismes sont :

- les hémorragies aiguës (digestives, etc.);
- les hémolyses pathologiques (destruction trop précoce des hématies dans l'organisme avec diminution de leur durée de vie). Leur mécanisme peut être :
 - extra-corporelle (extérieur à l'hématie (corpuscule), comme la présence d'anticorps anti-érythrocytaires (situation la plus fréquente);
 - corporelle (destruction excessive liée à un problème intrinsèque de l'hématie) : pathologies de la membrane érythrocytaire, déficits enzymatiques ou anomalies de l'hémoglobine. Elles sont essentiellement d'origine constitutionnelle (« anémies hémolytiques constitutionnelles »), à l'exception de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne qui est acquise.

Remarques

- Il existe des anémies « mixtes », multifactorielles, non régénératives : cirrhoses, insuffisances rénales, cancers, endocrinopathies, etc., fréquemment rencontrées en médecine courante.
- Une anémie centrale non régénérative peut devenir régénérative secondairement : c'est le cas des anémies carenciales après supplémentation, ou dans les régénérations médullaires post-chimiothérapie par exemple.

V. Focus sur les grandes situations d'urgence

Comme expliqué en début de chapitre, la tolérance d'une anémie dépend :

- du taux d'hémoglobine;
- de façon plus importante de sa rapidité d'installation;
- et du terrain sous-jacent (âge, cardiopathie, etc.).

Une grande urgence est une anémie mal tolérée avec instabilité hémodynamique, quel que soit son mécanisme.

Deux mécanismes particuliers sont des urgences :

- l'hémorragie aiguë, extériorisée ou non. À la phase initiale de l'hémorragie, l'hémoglobine ne reflète pas l'importance de la spoliation sanguine puisque « on saigne à hématokrite constant » : c'est du sang total qui est perdu (cf. p 92);
- l'hémolyse aiguë dont les principales causes sont :
 - l'hémolyse aiguë sur déficit en G6PD (homme, prise médicamenteuse ou infection, ingestion de fèves, origine ethnique, frottis sanguin avec dosage enzymatique au décours de la crise hémolytique);
 - l'hémolyse aiguë immunologique (test direct à l'antiglobuline – Coombs direct);
 - l'hémolyse aiguë mécanique : microangiopathie thrombotique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin en urgence, fièvre, thrombopénie, troubles neurologiques (purpura thrombotique thrombopénique), insuffisance rénale et diarrhées (syndrome hémolytique et urémique) (fig. 3.2);
 - l'hémolyse aiguë fébrile, voyage récent (paludisme) = frottis sanguin en urgence (fig. 3.3).

L'urgence peut aussi être liée à la maladie causale : une crise vaso-occlusive (CVO) sévère chez un patient drépanocytaire, par exemple, peut mettre en jeu le pronostic vital (comme le syndrome thoracique aigu). L'hémolyse est chronique chez ces patients, mais les CVO sont

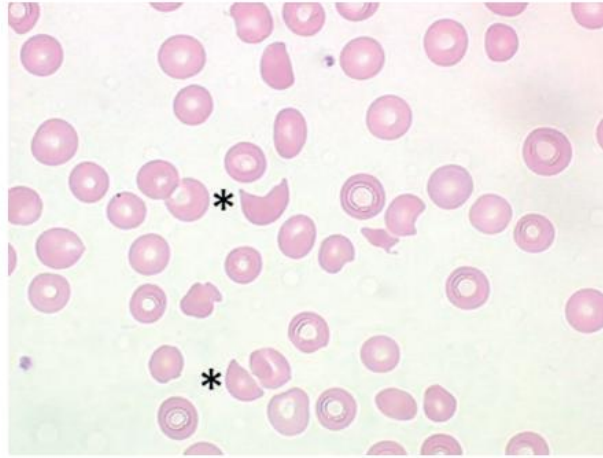


Fig. 3.2. Hémolyse mécanique : présence de schizocytes (astérisques).

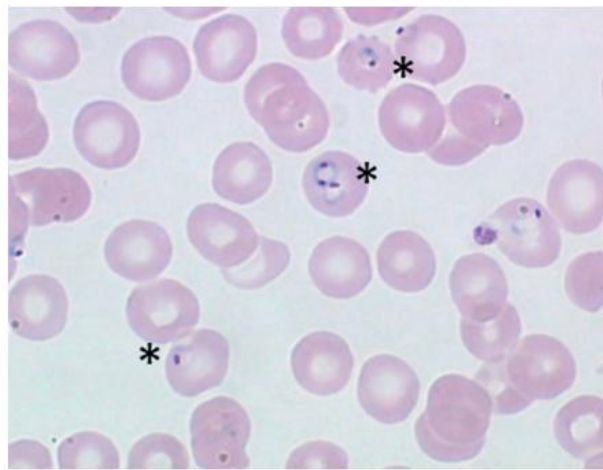


Fig. 3.3. Hémolyse fébrile : présence de trophozoïtes intraérythrocytaires (*Plasmodium falciparum*) (astérisques).

intermittentes et parfois très graves. Devant un syndrome algique aigu, il faut évoquer le diagnostic de drépanocytose, s'il n'est pas connu, sur les origines ethniques, les antécédents, l'hémogramme avec frottis sanguin qui montre la présence de drépanocytes et souvent de corps de Jolly du fait de l'asplénisme fonctionnel (fig. 3.4).

En pratique

La classification des anémies est fondée dans un premier temps sur l'interprétation des indices érythrocytaires, avant tout le volume globulaire moyen et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Celle-ci permet de distinguer trois types d'anémies : les anémies hypochromes microcytaires, normochromes normocytaires et normochromes macrocytaires, correspondant à des étiologies différentes et qui nécessitent une démarche diagnostique différente. Elles seront détaillées plus loin.

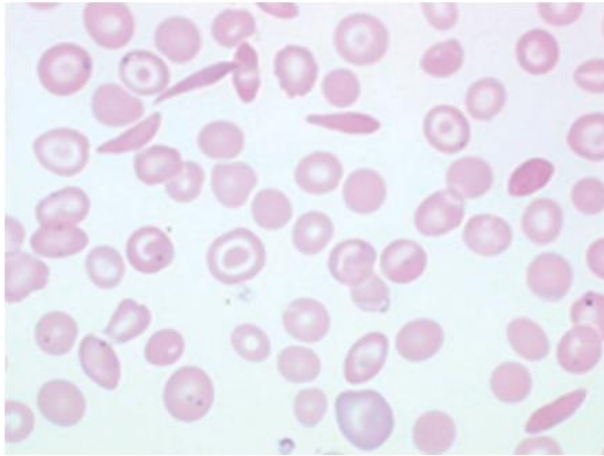


Fig. 3.4. Drépanocytose : présence d'hématies en faucille (astérisques).

VI. Anémies microcytaires hypochromes

Les anémies microcytaires hypochromes témoignent toujours d'un déficit de synthèse de l'hémoglobine dans les érythroblastes médullaires, quel que soit le mécanisme. Les principales causes sont liées à déficit en fer, vrai (dans les carences martiales) ou fonctionnel (dans les syndromes inflammatoires chroniques), ou à un déficit de synthèse d'une des chaînes de globine dans les syndromes thalassémiques.

À la baisse de l'hémoglobine s'associe une diminution du VGM < 80 fL pour l'homme et la femme adulte (définition d'une anémie microcytaire) et le plus souvent d'une CCMH < 32 g/dl (définition d'une anémie hypochrome).

Les trois étiologies principales sont :

- l'anémie par carence martiale ;
- l'anémie des états inflammatoires chroniques ;
- les syndromes thalassémiques.

A. Anémie par carence martiale

C'est la plus fréquente des anémies dans la population mondiale et une situation très fréquente en pratique médicale. Elle est secondaire à la diminution de la synthèse de l'hème dans les érythroblastes de la moelle osseuse par défaut de fer.

La majorité du fer utilisé par l'érythropoïèse provient du recyclage du fer contenu dans les globules rouges sénescents. Les pertes quotidiennes sont faibles chez le sujet sain (1 mg par jour chez l'homme, 2 mg chez la femme non ménopausée), compensées par une absorption digestive de fer équivalente (voir Item 219). La carence en fer témoigne d'un déséquilibre chronique des apports par rapport aux pertes. Elle s'installe très progressivement.

1. Signes cliniques

Les signes cliniques sont les suivants :

- l'anémie est souvent bien tolérée car d'installation très progressive ;
- elle peut être révélée par un syndrome anémique ;

- on recherche des signes cliniques de sidéropénie : perte de cheveux, perlèche, anomalies des ongles : koïlonychie³, parfois syndrome des jambes sans repos ;
- il n'y a pas d'autre symptomatologie : ni purpura, ni fièvre, ni adénopathies ;
- des troubles du comportement alimentaire (PICA⁴) peuvent exister ;
- parfois, l'anémie par carence martiale est découverte lors d'un hémogramme systématique.

2. Hémogramme

- L'anémie est souvent marquée (avec hémoglobine parfois < 6 g/dl) :
 - microcytaire, avec un VGM diminué, parfois nettement (< 70 fL) ;
 - hypochrome (CCMH et TCMH diminués).
- Le nombre des leucocytes est normal (avec formule leucocytaire normale).
- La numération des plaquettes sanguines est fréquemment augmentée, parfois jusqu'à 800 G/L.

N.B. : La numération des réticulocytes n'est pas utile car il s'agit d'une anémie toujours centrale (arégénérative).

3. Bilan biologique martial

Le bilan martial est anormal avant l'apparition des anomalies de l'hémogramme. Il doit être réalisé avant toute supplémentation.

Le premier examen à demander devant une suspicion de carence martiale est un dosage de la ferritine sérique ; le seuil défini par l'OMS est au-delà de 5 ans de 15 ng/ml (voir Item 219) mais si la spécificité est excellente, la sensibilité reste faible à ce seuil. La ferritine est une des protéines de stockage du fer de l'organisme dans les tissus. La ferritine sérique diminue en cas de carence martiale. C'est le premier paramètre à diminuer en cas de sidéropénie, avant l'apparition des anomalies hématologiques, mais aussi le dernier à se normaliser après traitement. Une diminution de la ferritine est suffisante pour poser le diagnostic de carence martiale (les autres paramètres ne sont pas nécessaires).

Attention : une ferritinémie normale n'exclut pas une carence martiale lorsqu'il existe un syndrome inflammatoire associé et au cours de pathologies chroniques telles que cancers et insuffisance rénale, en raison de l'augmentation de la ferritine qui en résulte.

Dans cette situation, les autres paramètres du bilan martial prélevé à jeun et le bilan inflammatoire (CRP) sont utiles : fer sérique (qui n'a aucune utilité s'il est prescrit seul), en association avec le dosage de la transferrine (qui est sa protéine principale de transport dans le sang) afin d'en déduire la capacité totale de fixation de la transferrine et le coefficient de saturation de la transferrine. Au cours de l'anémie par carence martiale, le fer sérique est diminué alors que la transferrine est augmentée ; il en résulte une diminution du coefficient de saturation de la transferrine. Ce bilan n'est pas à prescrire en première intention, une diminution de la ferritine étant suffisante pour diagnostiquer une carence martiale.

4. Diagnostic positif et différentiel

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

Le diagnostic différentiel concerne l'anémie des syndromes inflammatoires chroniques et des syndromes thalassémiques.

³ Relèvement des bords latéraux des ongles, si bien que la partie médiane est déprimée et devient concave.

⁴ Ingestion durable de substances non nutritives et non comestibles : terre, craie.

5. Diagnostic étiologique

Une anémie par carence en fer est majoritairement liée chez l'adulte à une spoliation sanguine chronique (perte excessive de fer), parfois occulte, d'origine essentiellement 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, notamment le cancer colique.

L'interrogatoire est primordial. La recherche de sang dans les selles n'est pas suffisante si elle est négative, et les explorations endoscopiques sont indispensables chez l'homme, la femme ménopausée ou la femme jeune symptomatique ou avec un bilan gynécologique négatif⁵. Indépendamment de l'étiologie, une cause favorisante doit être recherchée de principe : médicament (AINS, traitement anticoagulant), ou une pathologie hémorragique constitutionnelle, telle que la maladie de Willebrand.

La carence d'apport s'observe surtout chez le nourrisson et parfois chez la femme jeune, notamment multipare avec grossesses rapprochées ou gémellaires (du fait du déséquilibre apport/augmentation des besoins). On évoque une carence d'absorption en cas de gastrectomie (couplée à une carence en B12), de maladie cœliaque ou de pathologie inflammatoire intestinale, de prise médicamenteuse (inhibiteurs de la pompe à protons au long cours), mais aussi d'infection chronique à *Helicobacter pylori*. Les autres situations de carence sont plus rares et à évoquer au cas par cas : dénutrition, causes psychiatriques (syndrome de Lasthénie de Ferjol), géophagie, parasitose (ankylostomes, etc.) ou hémosidérose pulmonaire de l'enfant.

6. Traitement

Le traitement comprend la supplémentation martiale et le traitement de la cause.

Le traitement étiologique doit toujours être réalisé lorsqu'il est possible (retrait d'un stérilet, ablation d'un polype, etc.).

Le traitement martial comporte la prescription d'un sel de fer ferreux per os, à la posologie de 100 à 200 mg par jour chez l'adulte pendant une durée minimale de 3 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 cas où un traitement per os bien conduit s'avère impossible ou inefficace (maladies rénales, maladie cœliaque, etc.).

On observe une crise réticulocytaire 7 à 10 jours après le début de la supplémentation, du fait de la reprise de l'érythropoïèse, puis un gain d'hémoglobine d'environ 1 g/dl par semaine. Mais le traitement doit être poursuivi au moins 3 mois. Le critère d'arrêt est la normalisation de la ferritinémie (reflet de la reconstitution du stock de fer). L'absence de normalisation de l'hémogramme doit faire rechercher une non-compliance au traitement, un défaut d'absorption du fer oral (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI], etc.), et doit faire l'objet d'une consultation spécialisée.

N.B. : Les transfusions sanguines sont exceptionnellement nécessaires dans cette anémie bien tolérée le plus souvent car d'apparition progressive. Elles sont indiquées uniquement dans des situations d'urgence vitale (cardiopathie ischémique décompensée par exemple), l'indication reposant sur la tolérance clinique et non sur le taux d'hémoglobine.

⁵. 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).

B. Anémie inflammatoire, ou anémie des maladies chroniques

Secondaire à un excès de cytokines pro-inflammatoires, cette anémie peut être observée dans tous les grands états inflammatoires chroniques (cancers, polyarthrite rhumatoïde, etc.).

Elle est habituellement modérée et initialement normochrome normocytaire, liée à l'effet des cytokines de l'inflammation et à un certain degré de résistance à l'érythropoïétine. Lorsque l'état inflammatoire persiste au-delà de 6 à 8 semaines, une microcytose et une hypochromie s'installent progressivement. En effet, la synthèse d'hepcidine par le foie augmente en réponse à l'inflammation, séquestrant le fer dans les macrophages et le rendant indisponible pour la production d'hémoglobine dans les érythroblastes médullaires. Une augmentation de l'érythrophagocytose par les macrophages entraînant une diminution de la demi-vie des globules rouges a également été mise en évidence.

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.

La ferritinémie est augmentée sauf carence vraie associée où elle peut alors être normale. Le bilan martial peut être complété par le dosage du fer sérique et transferrine afin de connaître le coefficient de saturation de la transferrine et la capacité totale de fixation de la transferrine qui est basse mais peut être normale au début; la transferrine sérique, contrairement à la carence martiale pure, est basse (hypercatabolisme de cette protéine), mais peut être normale au début également.

Le dosage du récepteur soluble de la transferrine, qui est augmenté dans les carences martiales mais pas dans les états inflammatoires, relève d'une consultation spécialisée et n'a pas d'indication en pratique courante (rapport HAS 2011).

Le traitement est celui de la cause du syndrome inflammatoire. Il ne faut pas donner de fer, sauf s'il existe une carence martiale vraie associée.

C. Syndromes thalassémiques et autres hémoglobinopathies microcytaires

Ces affections se caractérisent par une anémie microcytaire hypochrome de sévérité variable selon le type de thalassémie (mineure, intermédiaire ou majeure). 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 (β -thalassémie), en Afrique ou en Asie (α -thalassémie). Du fait des migrations de populations, ces hémoglobinopathies sont désormais fréquentes en France et en Europe.

Les thalassémies sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive. Elles sont dues à un déficit de synthèse d'une des chaînes de globine adulte (alpha ou bêta)⁶.

En effet, lorsque les érythroblastes mûrissent dans la moelle osseuse, la synthèse des deux types de chaînes de globine α /non- α doit être équilibrée. Dans les syndromes thalassémiques, ce ratio n'est pas conservé. On note alors deux phénomènes : d'une part moins d'hémoglobine normale synthétisée dans l'érythroblaste, donc une microcytose et une hypochromie, et d'autre part un excès de production d'une chaîne par rapport à l'autre. Cet excès est délétère pour l'érythropoïèse (apoptose des érythroblastes, responsable du caractère central de l'anémie), mais aussi pour les globules rouges formés malgré tout (hémolyse périphérique), ce qui explique pourquoi ces anémies sont à la fois centrales et périphériques. Elles comprennent une part hémolytique (ictère et splénomégalie) et même parfois un caractère régénératif

⁶. Pour mémoire, l'hémoglobine est formée de quatre chaînes de globine (deux chaînes α et deux chaînes β).

avec réticulocytose, comme dans les thalassémies alpha intermédiaires notamment (appelées hémoglobinose H).

Selon la sévérité de l'expression clinique, on distingue trois types de syndrome thalassémique :

- les thalassémies mineures (ou hétérozygotes) ou trait thalassémique ; le plus souvent cliniquement asymptomatiques. À l'hémogramme, l'anémie est modérée (> 10 g/dl) ou absente, accompagnée d'une augmentation du nombre de globules rouges ; il existe en revanche une microcytose (VGM < 80 fL) parfois très marquée. La CCMH est diminuée ou dans les valeurs basses de la normale ; la ferritine est normale, de même que le bilan inflammatoire. Il n'y a pas de traitement spécifique ; il est inutile de donner du fer qui n'aura aucun effet (en l'absence de carence martiale vraie associée). Il est important de proposer un conseil génétique ;
- les thalassémies intermédiaires ont une anémie chronique, avec une hémoglobine généralement inférieure à 10 g/dl ; il est parfois nécessaire de les transfuser, mais de façon ponctuelle à l'occasion d'une majoration de l'anémie (infection, stress, etc.) ;
- les thalassémies majeures sont les formes les plus sévères, avec une anémie transfusion-dépendante.

Selon le type de chaîne de globine déficiente, on distingue :

- **B** les *α-thalassémies* : la particularité des gènes α globine est d'être au nombre de quatre, deux sur chaque chromosome 16. Il s'agit le plus souvent de délétions enlevant tout le gène :
 - la perte d'un gène sur quatre peut entraîner une microcytose modérée le plus souvent sans anémie ;
 - la perte de deux gènes sur quatre donne un tableau de thalassémie mineure classique à l'hémogramme, mais habituellement aucune anomalie n'est observée à l'électrophorèse de l'hémoglobine ou une diminution du taux d'Hémoglobine A2, qui ne peut être interprété qu'en absence de carence martiale ;
 - la perte de trois gènes a pour conséquence une thalassémie intermédiaire appelée hémoglobinose H (l'hémoglobine H est un tétramère de chaînes β globine) ; l'étude de l'hémoglobine détecte cette hémoglobine anormale. Le diagnostic est confirmé par l'étude génétique. Cette thalassémie se manifeste par une anémie microcytaire et hypochrome hémolytique chronique (les hématies produites étant plus fragiles, elles sont détruites prématurément dans la rate, expliquant la part hémolytique avec ictère et splénomégalie) ;
 - enfin, la délétion des quatre gènes α est habituellement létale pendant la vie foetale (hydrops foetalis de Barts).
- Les *β-thalassémies* sont le plus souvent liées à des mutations ponctuelles du locus du gène β globine. Les formes hétérozygotes sont habituellement responsables de thalassémies mineures avec un taux d'hémoglobine entre 10 et 13 g/dl, une microcytose et une hypochromie. L'électrophorèse de l'hémoglobine révèle une augmentation du taux d'HbA2. Les formes homozygotes ou hétérozygotes composites conduisent à des thalassémies intermédiaires ou majeures (la forme la plus sévère, appelée également maladie de Cooley). Toutefois, des génotypes complexes, associant parfois des anomalies des gènes α et β globines, peuvent conduire à diverses formes cliniques de thalassémie intermédiaire ou majeure.

A L'enquête familiale et le conseil génétique sont très importants dans les syndromes thalassémiques. Par exemple, si deux parents porteurs d'une thalassémie mineure α ont chacun deux gènes délétés sur le même allèle, ce qui est fréquent en Asie, il y a un risque de d'hydrops foetalis dans leur descendance.

Un algorithme récapitulatif des anémies microcytaires est fourni à la [figure 3.5](#).

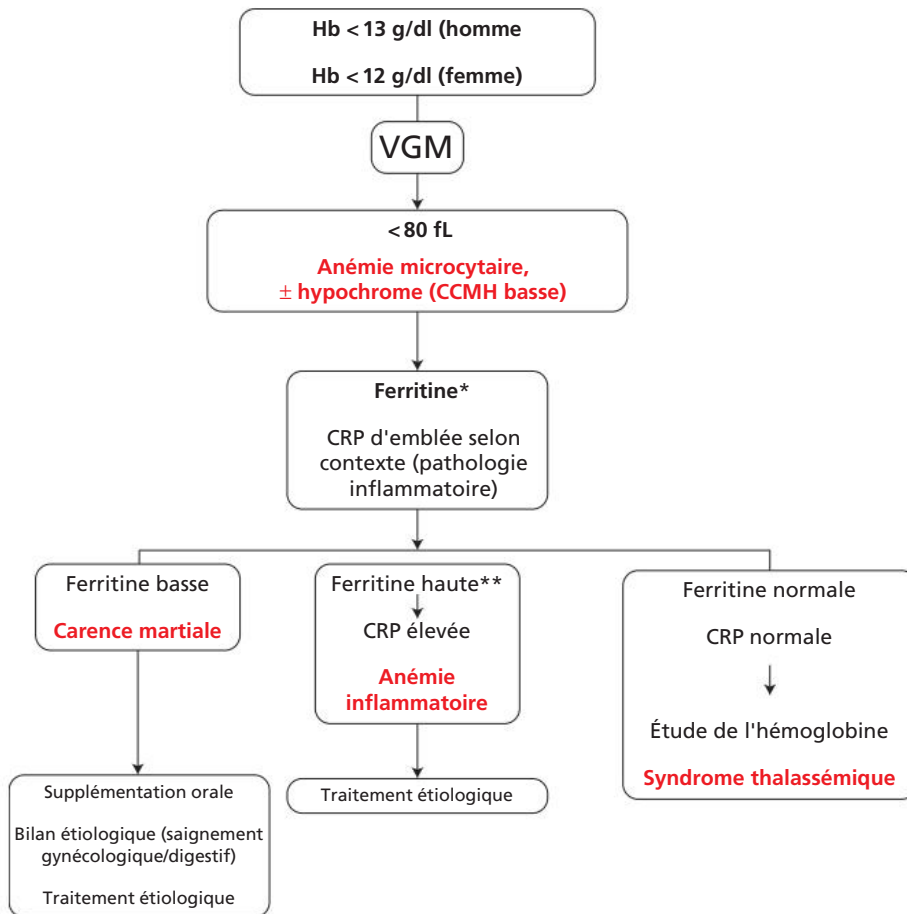


Fig. 3.5. Algorithme des anémies microcytaires.

* Fer sérique et transferrine afin de calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CStf) ne sont pas des examens de première mais de seconde intention.

** Si, dans un syndrome inflammatoire avec CRP haute, ferritine < 100 ng/ml : anémie possiblement mixte carencielle + inflammatoire.

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen.

VII. Anémies normocytaires normochromes non régénératives

Le VGM est normal (compris entre 80 et 100 fL chez l'adulte) et le nombre de réticulocytes est inférieur à 120 G/l, ce qui traduit l'origine centrale de l'anémie. Elle est normochrome (CCMH entre 32 et 36 g/dl).

A. Anémies normocytaires non régénératives dont le diagnostic ne nécessite pas de myélogramme

Dans de nombreuses situations, l'anémie n'est que l'un des symptômes d'une maladie plus générale et son exploration est limitée. Selon le contexte, il convient de réaliser quelques examens complémentaires orientant vers :

- un état inflammatoire aigu ou subaigu : augmentation des paramètres de l'inflammation (CRP, fibrinogène, α_2 -globulines à l'électrophorèse des protéines, ferritine). L'anémie est en effet d'abord normochrome avant d'être microcytaire ;
- une hépatopathie : bilan hépatocellulaire ;
- une insuffisance rénale chronique : créatinémie, clairance de la créatinine. L'anémie de l'insuffisance rénale chronique est principalement liée à un déficit de synthèse d'érythropoïétine (EPO) ; elle se voit en général pour des clairances de créatinine inférieures à 30 ml/min et peut donc relever d'un traitement par EPO ;
- une pathologie endocrinienne : TSH dans tous les cas, dosages de cortisol si c'est cliniquement justifié ;
- une hémodilution ou un hypersplénisme (électrophorèse des protéines, recherche d'une splénomégalie).

B. Anémies normocytaires non régénératives nécessitant une ponction médullaire pour leur diagnostic

Si le bilan étiologique (voir ci-dessus) est négatif ou en cas d'anomalie(s) associée(s) de l'hémo-gramme évoquant une hémopathie, ou encore de l'existence d'une gammopathie monoclonale, la ponction médullaire avec myélogramme doit être réalisée. Elle permet de caractériser deux grandes catégories.

1. Moelle osseuse normale ou pauvre à l'aspiration

Érythroblastopénie isolée – autres lignées hématopoïétiques normales qualitativement et quantitativement

Il n'y a pas ou peu d'érythroblastes (< 5 %) au myélogramme, mais les autres lignées médullaires ne sont pas atteintes. Cette situation peu fréquente évoque :

- chez le petit enfant : soit une infection virale à parvovirus B19 avec souvent une pathologie hémolytique sous-jacente (drépanocytose, sphérocytose héréditaire, etc.), soit une maladie constitutionnelle très rare (maladie de Blackfan-Diamond) ;
- chez l'adulte : la prise de certains médicaments, une maladie auto-immune ou l'existence d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'un thymome.

Frottis médullaire globalement pauvre en cellules, toutes les lignées sont diminuées

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 fournit la richesse exacte de la moelle et porte le diagnostic définitif. L'anémie est alors souvent accompagnée d'autres anomalies de l'hémo-gramme (pancytopénie dans les aplasies ; myélémie et érythroblastes circulants, dacryocytes dans les myélofibroses).

2. Moelle osseuse de richesse normale ou augmentée

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 associés, parfois des blastes dans le sang) ;
 - plasmocytes pathologiques : c'est un myélome multiple (il y a souvent des douleurs osseuses, une anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques) ;

- lymphocytes matures : lymphome lymphocytaire (équivalent de la leucémie lymphoïde chronique mais sans hyperlymphocytose sanguine);
- cellules lymphomateuses : c'est un lymphome malin (il y a souvent un syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie, etc.);
- moelle envahie par des cellules non hématopoïétiques (cellules métastatiques) : sein, rein, thyroïde, prostate (la maladie cancéreuse est habituellement symptomatique); il y a souvent dans le sang une érythromyélocytose.
- moelle riche en cellules de l'hématopoïèse mais qui présentent des anomalies morphologiques (dysplasie) : c'est un syndrome myélodysplasique; à noter que l'anémie est ici le plus souvent macrocytaire (voir Item 316, chapitre 5).

Un algorithme récapitulatif est fourni à la [figure 3.6](#).

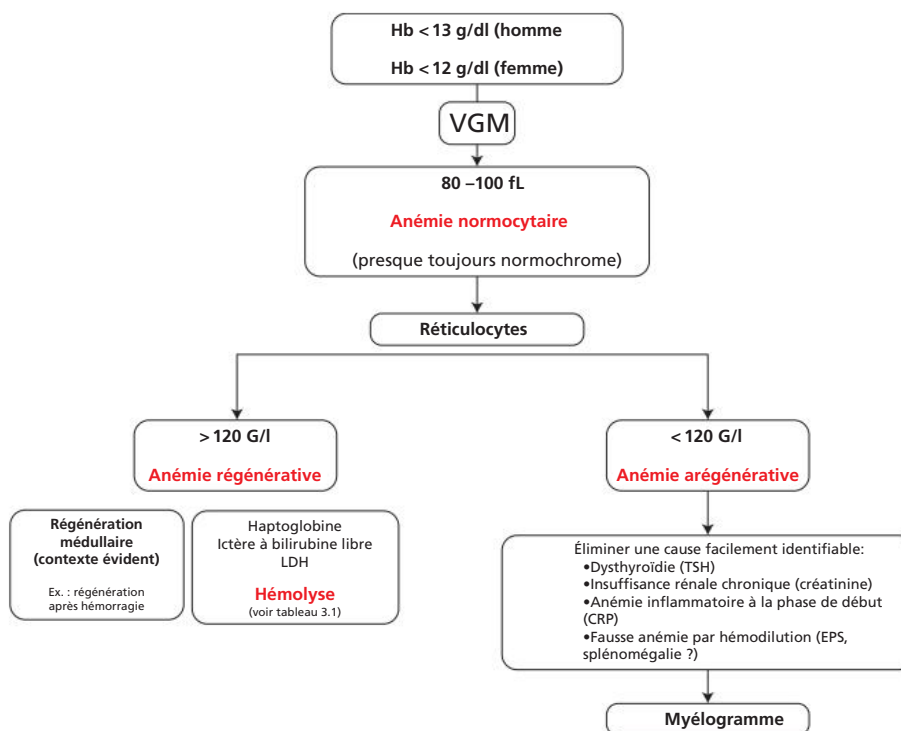


Fig. 3.6. Algorithme des anémies normocytaires normochromes non régénératives.

CRP : protéine C réactive; EPS : électrophorèse des protéines sériques.

VIII. Anémies macrocytaires normochromes non régénératives

La macrocytose est définie par un VGM supérieur à 100 fL chez l'adulte. Devant toute macrocytose, il est nécessaire de demander une numération des réticulocytes : si le nombre de réticulocytes est augmenté, le diagnostic est celui d'une anémie régénérative (voir plus loin; dans ce cas, la macrocytose est habituellement modérée, liée à l'hyper-réticulocytose car le volume des réticulocytes est plus élevé que celui des globules rouges matures).

Si les réticulocytes sont < 120 G/l, il s'agit d'une anémie non régénérative. Dans ces cas, les diagnostics à envisager en premier lieu sont :

- l'insuffisance thyroïdienne, évoquée par l'examen clinique et confirmée par le bilan thyroïdien. La macrocytose est modérée (elle peut être isolée, sans anémie);
- la cirrhose, évoquée par l'examen clinique et confortée par un bilan hépatique. À noter que l'alcoolisme chronique entraîne une macrocytose même sans cirrhose sous-jacente, par troubles du métabolisme de l'acide folique générés par l'alcool;
- la prise de certains médicaments, essentiellement ceux qui interviennent dans le métabolisme de l'ADN, bloquant le métabolisme cellulaire des folates, tels que certaines chimiothérapies (hydroxyurée, méthotrexate), les sulfamides, les anticomitiaux, certains antirétroviraux, etc.

En dehors de ces circonstances, et avant tout traitement, en particulier transfusionnel, il faut prescrire un dosage de vitamine B12 et des folates sériques, puis une ponction médullaire si les dosages ne sont pas diagnostiques.

Deux situations doivent être envisagées : une anémie mégalo-blastique carentielle (carence en vitamine B12 ou folates), ou un syndrome myélodysplasique. Les syndromes myélodysplasiques sont traités dans l'Item 316, [chapitre 5](#).

A. Anémies par carence en vitamine B12

La vitamine B12 (tout comme les folates) est indispensable à la synthèse de l'ADN : son absence provoque un défaut de réplication de l'ADN, qui perturbe tous les tissus à renouvellement cellulaire rapide, principalement les tissus hématopoïétiques et digestifs.

1. Maladie de Biermer

La maladie de Biermer est rare, surtout rencontrée au-delà de 50 à 60 ans et chez la femme. Il s'agit d'une maladie auto-immune induisant une gastrite atrophique fundique avec absence de sécrétion du facteur intrinsèque, indispensable à l'absorption intestinale de la vitamine B12. Elle peut être associée à d'autres pathologies auto-immunes (thyroïdite, etc.) que l'on trouve aussi fréquemment dans la famille.

Aspects cliniques

La symptomatologie anémique est 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 des aliments chauds ou épicés, caractéristiques mais inconstants. La langue est lisse, dépapillée, avec plaques érythémateuses saillantes et sèches (glossite de Hunter);
 - d'autres troubles digestifs sont parfois au premier plan : douleurs abdominales, diarrhées, constipation;
- signes cutanés : vitiligo associé fréquent;
- manifestations neurologiques : inconstantes, parfois trompeuses, prenant l'aspect d'un déficit sensitivomoteur périphérique, avec 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 : myxoœdème, thyroïdite, diabète.

Biologie générale

Hémogramme

- L'anémie est souvent sévère avec hémoglobine parfois inférieure à 5 g/dl : très macrocytaire avec un VGM souvent supérieur à 120 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, très abaissé (< 30 G/l), associé à des signes hémorragiques.

Signes biologiques d'hémolyse

On retrouve une augmentation de la bilirubine libre et des LDH (parfois très élevées), une baisse de l'haptoglobine. Ces anomalies ressemblent à celles observées dans les hémolyses ; il s'agit ici d'une hémolyse *intramédullaire* et non périphérique comme en témoigne le taux non augmenté de réticulocytes.

Dosage sérique de la vitamine B12

Le dosage doit être réalisé avant tout traitement : les valeurs sont 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 sera réalisé afin de ne pas méconnaître une carence mixte (par malabsorption).

Ponction médullaire

La ponction médullaire n'est pas nécessaire quand le diagnostic est évident sur le tableau hématologique et les dosages vitaminiques. Cette décision relève d'un avis de spécialiste dans les cas difficiles.

Elle objective une moelle dite mégaloblastique, riche en précurseurs érythroblastiques (donnant un aspect « bleu » en coloration May-Grünwald-Giemsa), dont la taille est très importante (mégaloblastes), avec un noyau d'aspect immature contrastant avec un cytoplasme plus différencié ; c'est l'aspect d'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. Des anomalies des autres lignées sont également associées, notamment des métamyélocytes géants et des anomalies des mégacaryocytes expliquant la thrombopénie.

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 entraînant une hypergastrinémie ;
- de type auto-immune (anticorps anticellules pariétales gastriques) ;
- par déficit de sécrétion du facteur intrinsèque (anticorps antifacteur intrinsèque, spécifiques mais absents dans au moins 30 % des cas).

En pratique

Dosage de la vitamine B12 sérique dans le sang, mise en évidence d'anticorps sériques antifacteur intrinsèque (inconstants mais très spécifiques), dosage de la gastrine (toujours augmentée en cas d'achlorhydrie) et mise en évidence d'anticorps anticellules pariétales gastriques (75 % des cas, mais spécificité imparfaite) sont les éléments clés du diagnostic. La fibroscopie gastrique est contrôlée du fait du risque accru de tumeur gastrique (adénocarcinome, tumeurs carcinoïdes).

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.

Diagnostic différentiel de la maladie de Biermer

Il peut s'agir d'autres causes de carence en vitamine B12, de carences en folates, d'autres situations d'anémie macrocytaire.

2. Autres causes de carences en vitamine B12

Les autres causes sont les suivantes :

- carences d'apport en vitamine B12 ; les réserves hépatiques de vitamine B12 sont suffisantes pour 4 ans ; les carences d'apport sont donc exceptionnelles et ne s'observent que chez les végétaliens stricts qui s'abstiennent de toute protéine animale ;
- malabsorptions, et autres étiologies souvent regroupées sous le terme « syndrome de mal-dissociation de la vitamine B12 » et qui se caractérisent, souvent chez les personnes âgées, par une mauvaise libération de la vitamine B12 du bol alimentaire, et un mauvais métabolisme de cette vitamine (insuffisance pancréatique, traitements antidiabétiques (metformine), traitement anti-acide au long cours, etc.) ;
- 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), pouvant 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), qui consomment la vitamine B12 intraluminaire ;
- l'infection par le bothriocéphale, parasite des poissons des lacs du nord de l'Europe, qui entraîne le même résultat (exceptionnel) ;
- **B** la maladie d'Imerslund, qui est liée à un défaut du récepteur de la vitamine B12 de la cellule intestinale (anémie mégalo-blastique congénitale ; exceptionnelle).

B. Carences en folates

1. Aspects cliniques

A 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. Les signes neurologiques sensitivomoteurs et de sclérose combinée décrits dans les carences en B12 ne sont pas observés dans les carences en folates. Une carence dans les premières semaines de grossesse peut favoriser une non-fermeture du tube neural chez le fœtus – une supplémentation préventive par acide folique débutée avant la conception diminue de moitié le risque de spina bifida.

2. Biologie générale

L'hémogramme, la présence de signes d'hémolyse (intramédullaire) et l'aspect du myélogramme (celui-ci n'est pas nécessaire dans la grande majorité des cas, sauf cas complexe après avis spécialisé) sont comparables à ceux de la carence en vitamine B12.

Le dosage des folates sériques est diminué, de même que le dosage des folates érythrocytaires (reflet des réserves en folates).

3. Étiologie

Les carences d'apport sont les plus fréquentes (réserves de l'organisme limitées à 3 à 4 mois) :

- sujets dénutris; contexte social défavorable; alcoolisme; alimentation sans fruits et légumes;
- malabsorption intestinale : maladie de Crohn, maladie coéliqua, atteinte de la muqueuse par un lymphome ou une sclérodermie, atteinte post-radique, pullulations microbiennes, etc.;
- interactions médicamenteuses : méthotrexate, cotrimoxazole, certains sulfamides, hydantoïnes;
- augmentation des besoins : femmes enceintes, adolescents (rare), anémies hémolytiques chroniques, exfoliations cutanées étendues, etc.

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

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 2 jours par exemple);
- un traitement d'entretien : injection par voie intramusculaire de vitamine B12 1 000 µg tous les mois à tous les 3 mois, à vie.

L'administration de la vitamine B12 per os est utilisée surtout dans les carences d'apport (rares), mais elle peut être proposée dans les autres causes après avis spécialisé. En effet, l'administration per os de fortes doses de B12 (2 000 µg/j initialement) permet une absorption iléale faible mais suffisante et est une alternative dans certaines formes « hématologiques d'expression modérée » sans manifestations neurologiques et non liées à une atteinte de la muqueuse iléale.

2. Carence en folates

Le traitement de la cause est nécessaire. La supplémentation peut se faire :

- par l'acide folique par voie orale, suffisante dans la grande majorité des carences foliques (5 mg/j pendant 2 à 3 semaines). Il peut être aussi utilisé au long cours pour prévenir l'apparition d'une carence en cas d'hémolyse chronique;
- par l'acide folinique qui est justifié en cas de grande malabsorption ou de traitement interférant avec le métabolisme des folates, éventuellement par voie parentérale.

L'administration d'acide folique 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

Dans la maladie de Biermer, une fibroscopie gastrique est programmée tous les 3 ans pour rechercher un cancer gastrique. Un hémogramme réalisé 6 à 8 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 favorisée par l'achlorydrie).

D. Anémies macrocytaires non carentielles

Si le bilan étiologique de première intention et les dosages vitaminiques sont non diagnostiques, la ponction médullaire avec myélogramme doit être réalisée. Les différentes étiologies objectivées au myélogramme rejoignent celles détaillées dans le paragraphe sur les anémies normocytaires non régénératives, et sont dominées par les syndromes myélodysplasiques (voir Item 316, chapitre 5).

Un algorithme récapitulatif est fourni à la [figure 3.7](#).

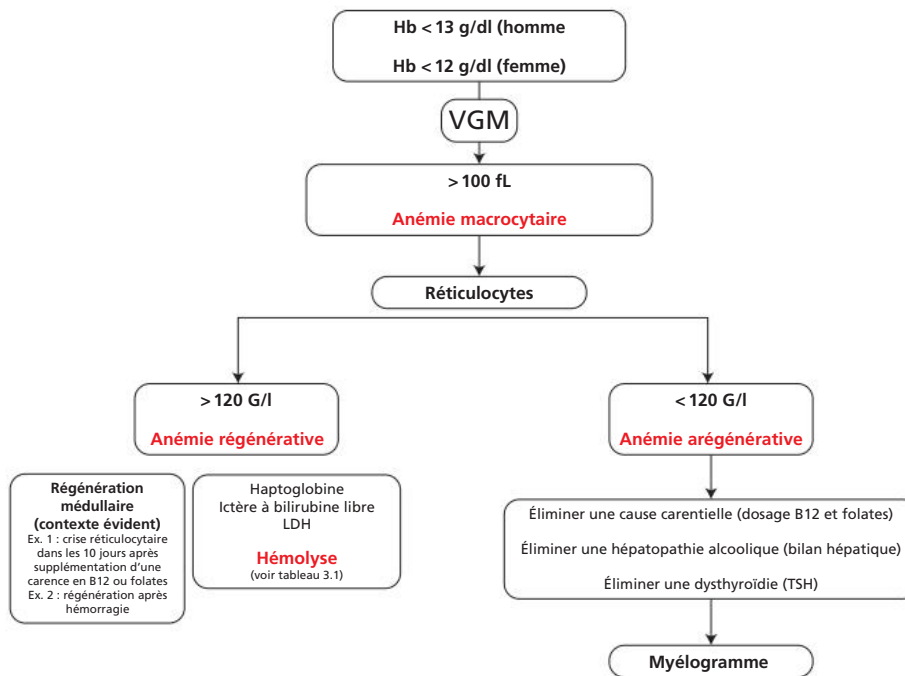


Fig. 3.7. Algorithme des anémies macrocytaires normochromes non régénératives.

IX. Anémies normocytaires et macrocytaires régénératives

Le nombre des réticulocytes est supérieur ici à 120 G/l ; ce sont des anémies d'origine périphérique. Elles sont normocytaires⁷ ou, en cas de forte réticulocytose, peuvent être macrocytaires car les réticulocytes ont un VGM supérieur à celui des globules rouges matures et l'automate mesure le volume de l'ensemble de la population globules rouges + réticulocytes.

En dehors d'une situation évidente de régénération médullaire observée en début de traitement d'une anémie initialement non régénérative d'origine carentielle, ou en phase de sortie d'aplasie médullaire après chimiothérapie, deux grandes situations sont à envisager : hémorragie aiguë ou hémolyse pathologique.

⁷. Une exception : les syndromes α -thalassémiques intermédiaires (« hémoglobine H » – voir plus haut), car associant déficit de synthèse de l'hémoglobine (anémie microcytaire hypochrome) et hémolyse périphérique avec hyperréticulocytose fréquente.

A. Anémie post-hémorragie aiguë et régénération médullaire

L'hémorragie aiguë se caractérise par une perte de sang total (perte d'une partie de la masse sanguine totale). Les signes cliniques sont d'intensité variable, mais peuvent aller jusqu'à un état de choc hémorragique. L'hémorragie peut être non extériorisée. On note une tachycardie, une polypnée, une vasoconstriction (sauf dans les territoires cérébraux et coronariens), notamment cutanée et rénale (oligurie). L'hémogramme sous-estime pendant les premières heures l'importance de la perte globulaire car : on saigne « à hématoците constant » et ce n'est que secondairement que, par afflux liquidien compensateur dans le secteur vasculaire, l'importance de l'anémie se dévoile sur l'hémogramme ; elle est habituellement normocytaire et proportionnelle à la perte sanguine.

L'augmentation du nombre des réticulocytes ne survient que 3 à 5 jours après l'hémorragie aiguë, délai nécessaire à la moelle osseuse pour réagir à la baisse de l'hémoglobine et à l'augmentation compensatoire de l'érythropoïèse. Une carence martiale secondaire peut survenir après 4 à 6 semaines et pourra être prévenue par la prescription adaptée d'une supplémentation martiale.

B. Anémies hémolytiques

L'hémolyse correspond à la destruction des globules rouges avec raccourcissement de leur durée de vie (normalement de 120 jours). On distingue deux grands tableaux cliniques dont la physiopathologie est différente (tableau 3.1) :

- L'hémolyse intratissulaire correspond à une exacerbation de l'élimination érythrocytaire physiologique. L'hémolyse pathologique a lieu, le plus souvent, mais pas exclusivement, dans les macrophages spléniques. Cliniquement, elle associe une triade caractéristique (pâleur, ictère, splénomégalie). Elle est le plus souvent chronique ou subaiguë. Sur le plan biologique, l'anémie est régénérative ; on note une augmentation de la bilirubine libre, traduisant le catabolisme de l'hémoglobine, une haptoglobine basse (parfois effondrée mais moins souvent que dans l'hémolyse intravasculaire) et une augmentation des LDH. Un exemple typique est la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski Chauffard, due à une anomalie constitutionnelle de la membrane érythrocytaire ;
- L'hémolyse intravasculaire, le plus souvent aiguë, est secondaire à une destruction directe des hématies dans la circulation sanguine avec libération d'hémoglobine libre dans le plasma (hémoglobulinémie) pouvant conduire à un plasma « laqué ». L'hémoglobine libre hautement toxique est fixée par l'haptoglobine, l'élimination par le foie et le rein du complexe entraînant un effondrement de l'haptoglobine plasmatique. En cas d'hémolyse massive, on observe également une hémoglobinurie, responsable d'urines dites « porto ». Dans ces formes aiguës, l'ictère à bilirubine libre est retardé, tout comme la réticulocytose puisque

Tableau 3.1. Principales manifestations cliniques/biologiques dans les deux types d'hémolyse.

	Hémolyse intravasculaire	Hémolyse intratissulaire
Survenue	Souvent brutale (ex. : déficit en G6PD)	Souvent subaiguë/chronique (ex. : sphérocytose héréditaire)
Ictère à bilirubine libre	Retardé	+++
Splénomégalie	±	+++
Douleurs lombaires Insuffisance rénale	+ à +++	–
Hémoglobinurie (urines porto)	+++	–
Réticulocytose	Retardée dans les formes aiguës	+++

la moelle osseuse met quelques jours à produire de nouveaux réticulocytes. L'exemple typique est la crise hémolytique aiguë chez un patient porteur d'un déficit en G6PD, la plus fréquente enzymopathie érythrocytaire. Suite à la prise de certains médicaments ou à l'ingestion de fèves, survient un tableau de douleurs lombaires ou abdominales atypiques, allant jusqu'au choc oligo-anurique ; l'anémie peut être profonde avec hémoglobinurie.

Dans la démarche étiologique d'une hémolyse, l'interrogatoire recherche en premier lieu un contexte évocateur : hémolyse constitutionnelle connue (antécédents familiaux), maladie hématologique, intoxication par des toxiques, accident transfusionnel, fièvre.

- L'hémogramme retrouve une anémie d'importance variable, normocytaire ou modérément macrocytaire du fait de la forte réticulocytose, avec parfois une érythroblastémie (qui accompagne la régénération médullaire).
- En dehors de l'hémogramme, deux examens de première intention sont prioritaires dans la recherche étiologique :
 - le frottis sanguin, qui doit être prescrit explicitement (en précisant recherche d'anomalies morphologiques des globules rouges sur frottis sanguin), une recherche de *Plasmodium* (selon le contexte et elle est notamment indispensable devant toute hémolyse fébrile). Trois anomalies cytologiques doivent être recherchées systématiquement dans un contexte d'urgence : les schizocytes, les drépanocytes et la présence de plasmodium (voir fig. 3.2 à 3.4) ;
 - le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct), qui met en évidence des immunoglobulines à la surface des globules rouges témoignant de l'existence d'un anticorps fixé sur un antigène à la surface des hématies (auto-anticorps dirigé contre un antigène érythrocytaire dans les anémies hémolytiques auto-immunes, anticorps antimédicament dans les anémies hémolytiques immunoallergiques, allo-anticorps en cas d'incompatibilité maternofoetale ou post-transfusionnelle).

En cas de fièvre, la réalisation d'hémocultures et une recherche de *Plasmodium* sont immédiates.

1. Anémies hémolytiques extracorporelles

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

Anémies hémolytiques d'origine immunologique : test direct à l'antiglobuline (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 immuno-hématologique précisera la nature de l'anticorps fixé sur les globules rouges (IgG, IgM, complément), le titre et la température optimale (anticorps chaud ou froid) ;
- hémolyse immuno-allergique 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

Les globules rouges se fragmentent au contact d'un obstacle au flux sanguin. 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 cardiaque, circulations extracorporelles, etc. La microangiopathie

thrombotique associant variablement anémie hémolytique, thrombopénie, troubles neurologiques et insuffisance rénale est une urgence diagnostique et thérapeutique (syndrome hémolytique et urémique [SHU], purpura thrombotique thrombocytopénique [PTT]).

Hémolyses infectieuses

Crise palustre, septicémies (par exemple à *Clostridium perfringens*) constituent des urgences médicales.

Hémolyses toxiques

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

2. Anémies hémolytiques corpusculaires

En dehors de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), la majorité sont des anémies héréditaires constitutionnelles ; l'un des composants du globule rouge est défectueux. Le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct) est négatif.

Anomalies de la membrane du globule rouge

La sphérocytose héréditaire, ou maladie de Minkowski-Chauffard, est fréquente en France. Elle est le plus souvent autosomique dominante. Il s'agit d'une hémolyse intrasplénique chronique avec triade anémie, splénomégalie et ictère. L'hémolyse est d'importance variable, chronique, avec poussées. L'anémie est souvent modérée, parfois compensée, toujours régénérative. En dehors du contexte familial, le diagnostic repose sur la présence de sphérocytes sur le frottis sanguin (non spécifiques, se voient également dans les hémolyses immunologiques). Le diagnostic se fait le plus souvent par cytométrie en flux après marquage des globules rouges par l'éosine 5-malmeimide (EMA ; test à l'EMA), complété dans les cas douteux par une ektacytométrie (test de résistance et de déformabilité membranaire).

La splénectomie améliore les formes symptomatiques.

D'autres pathologies membranaires, comme l'elliptocytose héréditaire, peuvent aussi être responsables d'hémolyse corpusculaire.

Anomalies du système enzymatique du globule rouge

Le globule rouge étant une cellule dépourvue de noyau et de mitochondries, les voies métaboliques sont limitées et destinées à maintenir l'intégrité de la cellule durant ses 120 jours de vie. Deux enzymopathies érythrocytaires sont à connaître.

Déficit en G6PD

La voie des pentoses phosphates produit du NADPH qui permet de protéger le globule rouge du stress oxydatif aigu : l'enzyme la plus importante de cette voie est la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), dont le déficit est l'enzymopathie érythrocytaire la plus fréquente dans le monde (plus de 400 millions d'individus porteurs). De transmission autosomique liée au chromosome X, ce déficit est fréquent en Afrique, autour du bassin méditerranéen et en Asie. Il est responsable d'une hémolyse aiguë intravasculaire, induite par certains médicaments oxydants (quinine par exemple), l'ingestion de fèves ou par la fièvre, l'infection. Il touche essentiellement l'homme, mais les femmes peuvent aussi être symptomatiques. Dans les 24 heures à 3 jours suivant la prise de fèves ou d'un médicament oxydant, se produit l'apparition brutale d'une anémie parfois sévère, en particulier chez l'enfant avec douleurs abdominales, lombaires, urines porto avec, dans les formes les plus sévères, une insuffisance rénale et un choc. L'ictère apparaît secondairement. En dehors des crises, l'hémogramme redevient normal. Le diagnostic est basé sur le dosage de l'activité enzymatique en dehors des

phases d'hémolyse. Le traitement en dehors des accès hémolytiques est avant tout fondé sur l'éducation des patients (pas d'automédication ++) et l'éviction des facteurs déclenchants.

Déficit en pyruvate kinase

La voie de la glycolyse anaérobie permet de produire de l'ATP, donc de l'énergie. Le déficit en pyruvate kinase est le déficit enzymatique le plus fréquent de cette voie. De transmission autosomique récessive, il s'accompagne d'une hémolyse intratissulaire chronique associant pâleur, ictère et splénomégalie. Le dosage de l'activité enzymatique en dehors de poussées d'hémolyse fait le diagnostic; l'étude en biologie moléculaire permet d'identifier la ou les mutations en cause.

Anomalies de l'hémoglobine : hémoglobinopathies

Anomalie quantitative : les syndromes thalassémiques

Les syndromes thalassémiques ont une composante hémolytique; ils ont été abordés avec les anémies microcytaires (voir plus haut).

Anomalie qualitative : drépanocytose

Maladie autosomique récessive, c'est la plus fréquente des hémoglobinopathies et elle est, en France, devenue la plus fréquente maladie monogénique. Elle touche principalement les sujets originaires d'Afrique subsaharienne et est liée à une mutation de la chaîne β de la globine, responsable de la synthèse d'une hémoglobine aux propriétés anormales, l'Hb S. Celle-ci polymérise en situation d'hypoxie et déforme les globules rouges en forme de faucille (anémie falciforme). La sélection positive de l'allèle drépanocytaire est liée au fait que les porteurs sains (AS hétérozygote) ont une protection relative contre les formes graves d'infection à *Plasmodium falciparum*. Le gène β^s serait présent chez 5 % de la population mondiale. En France, l'incidence est de 1/2000 naissances environ (jusqu'à 1/800 en Île-de-France et 1/420 dans les Antilles françaises).

Les hétérozygotes (AS) sont asymptomatiques et l'hémogramme de même que le frottis sanguin sont normaux.

Les homozygotes SS présentent un syndrome drépanocytaire majeur qui apparaît habituellement à partir de l'âge de 3 mois (car la chaîne β est minoritaire avant cet âge). Il associe :

- une anémie hémolytique chronique dès l'enfance, le taux d'hémoglobine étant typiquement entre 7 et 9 g/dl, normocytaire régénérative. Cette hémolyse est permanente et persiste en dehors des crises douloureuses (voir ci-dessous);
- des crises douloureuses dites « vaso-occlusives » (CVO) sous la forme de douleurs osseuses ou abdominales liées à des ischémies aiguës tissulaires/osseuses. Celles-ci sont déclenchées par la fièvre, l'hypoxie, le stress, une déshydratation, etc. et peuvent justifier le recours à des antalgiques de palier 3. Une forme particulièrement grave chez l'enfant est la séquestration splénique avec augmentation brutale du volume de la rate et chute de l'hémoglobine; c'est une urgence thérapeutique +++;
- des complications aiguës parfois très sévères respiratoires (syndrome thoracique aigu, urgence thérapeutique car pouvant évoluer vers une détresse respiratoire), accident vasculaire cérébral, ou priapisme;
- des complications infectieuses (première cause de mortalité chez l'enfant) liées entre autres à une asplénie fonctionnelle qui se met en place durant l'enfance du fait de la répétition des CVO spléniques;
- des défaillances viscérales chroniques rétinienues (rétinopathie drépanocytaire), cardiaques (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire), respiratoires, rénales, hépatiques, osseuses (ostéonécroses aseptiques), cutanées (ulcères), etc.

Le tableau biologique est celui d'une anémie chronique normocytaire ou discrètement macrocytaire (réticulocytose élevée), très régénérative avec présence de drépanocytes (voir [fig. 3.4](#)) sur le frottis sanguin et souvent de corps de Jolly du fait de l'asplénie. Le diagnostic est

confirmé par l'étude de l'hémoglobine. La plupart des patients sont homozygotes SS, mais d'autres syndromes drépanocytaires majeurs sont aussi observés (hétérozygotes composites S-β thalassémie, SC – une autre hémoglobine anormale).

N.B. : Une CVO qui ne cède pas sous antalgiques simples et hyperhydratation à domicile ou qui présente des critères de gravité (dyspnée, priapisme, troubles neurologiques, etc.) est une urgence thérapeutique.

3. Hémoglobinurie nocturne paroxystique (HPN)

B C'est une anémie hémolytique d'origine corpusculaire acquise. Maladie très rare de l'adulte, elle est liée à une mutation acquise d'une cellule souche hématopoïétique entraînant la perte d'expression à la surface des cellules sanguines des protéines à ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI), en particulier les CD55 et CD59, qui protègent le globule rouge de l'activation du complément. L'HPN se caractérise par une hémolyse intravasculaire à prédominance nocturne responsable d'une coloration porto des premières urines du matin. Le diagnostic est évoqué devant l'association d'une hémolyse intravasculaire chronique à Coombs négatif, de douleurs abdominales/musculaires et de complications thrombotiques fréquentes. La mise en évidence d'un déficit d'expression des molécules à ancre GPI à la surface des cellules sanguines en cytométrie en flux fait le diagnostic.

Les étiologies des anémies régénératives sont indiquées à la figure 3.8.

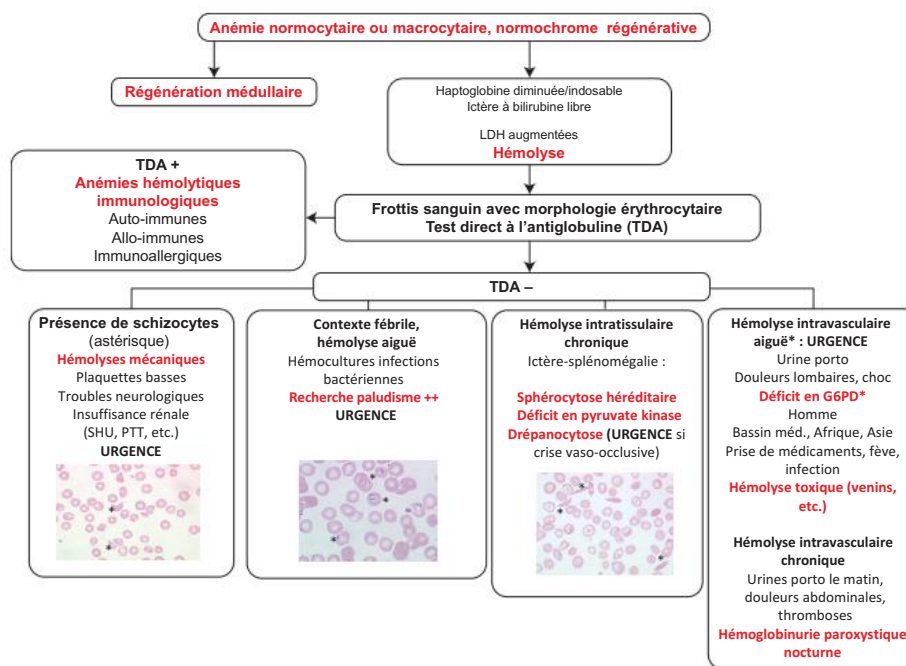


Fig. 3.8. Étiologies des anémies régénératives.

* Dans les hémolyses intravasculaires aiguës, la réticulocytose et l'ictère manquent initialement.

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.
- L'interrogatoire, l'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, sauf devant une anémie microcytaire.
- Les dosages 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'anémie microcytaire dont la carence martiale.
- Une insuffisance hépatique, rénale ou endocrine est fréquemment associée à une anémie.
- Le test direct à l'antiglobuline (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) isolée doit faire rechercher une insuffisance thyroïdienne, une cirrhose ou l'administration de certains médicaments, puis une anémie mégalo-blastique carencielle avant d'envisager les hémopathies.
- 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 d'absorption, par exemple par déficit en facteur intrinsèque (maladie de Biermer).
- On n'administre jamais d'acide folique seul à un patient suspect de carence en vitamine B12.
- Les syndromes myélodysplasiques sont envisagés chez les patients au-delà de 50-60 ans présentant une anémie normocytaire ou macrocytaire non régénérative.

Item 315 – Leucémies aiguës

- I. Facteurs étiologiques
- II. Signes cliniques
- III. Examens biologiques
- IV. Diagnostic différentiel
- V. Formes cliniques
- VI. Évolution et traitement
- VII. Chez l'enfant
- VIII. Conclusion

Situations de départ

- 214 – Anomalie des indices érythrocytaires (taux hémoglobine, hématocrite, etc.)
- 215 – Anomalie des plaquettes
- 216 – Anomalie leucocytes
- 217 – Baisse de l'hémoglobine
- 221 – Interprétation d'un myélogramme
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme
- 44 – Hyperthermie, fièvre
- 55 – Hémorragie

Objectif pédagogique

- Diagnostiquer une leucémie aiguë (hors classification).

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître les critères définissant une leucémie aiguë (LA)	
A	Définition	Connaître les catégories de LA (hors classification)	
B	Étiologies	Connaître les étiologies des LA	
A	Diagnostic positif	Connaître les signes liés à l'insuffisance médullaire	
A	Identifier une urgence	Connaître les signes cliniques et biologiques de gravité	
A	Diagnostic positif	Savoir identifier les signes évocateurs du diagnostic de LA sur l'hémogramme	
B	Diagnostic positif	Intérêt diagnostique du myélogramme	
A	Prévalence, épidémiologie	Particularités épidémiologiques des leucémies de l'enfant	Prévalence des leucémies aiguës de l'enfant
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances cliniques et biologiques devant faire évoquer une LA chez l'enfant	
B	Diagnostic positif	Connaître les indications de réalisation d'un myélogramme chez l'enfant	

A Les leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de cellules hématopoïétiques immatures bloquées à un stade précoce de leur différenciation : les blastes. Il s'agit d'une affection rare (4500 cas en France en 2018), dont on distingue deux grandes catégories :

- les leucémies aiguës myéloblastiques ou myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (âge médian au diagnostic de 70 ans); elles représentent environ 3500 cas par an en France;
- les leucémies aiguës lymphoblastiques ou lymphoïdes (LAL), avec deux pics d'incidence : chez l'enfant de moins de 15 ans; puis chez l'adulte au-delà de 50 ans (âge médian au diagnostic de 18 ans); la LAL représente un tiers des cancers de l'enfant et environ 1000 cas par an en France. On décrit des LAL de la lignée des lymphocytes B (LAL-B) et de celle des lymphocytes T (LAL-T).

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique du tissu d'origine, la moelle osseuse, et sur une caractérisation immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire des blastes. Le traitement repose sur les chimiothérapies, plus ou moins intensives selon l'âge et les comorbidités, les thérapies ciblées et la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour la moitié des patients qui ont moins de 70 ans. Les classifications diagnostiques des LA ne sont pas au programme, mais quelques éléments sont néanmoins nécessaires pour appréhender l'urgence de certaines situations.

I. Facteurs étiologiques

78

B Les facteurs étiologiques sont inconnus dans la majorité des cas.

Certains facteurs exposent à un risque accru de LAM :

- antécédent d'exposition à une chimiothérapie anticancéreuse, tels que les agents alkylants (délai de 5 ans environ) et les inhibiteurs de topo-isomérase II (délai inférieur à 2 ans);
- antécédent d'exposition à des radiations ionisantes, à visée anticancéreuse (radiothérapie) ou dans le cadre d'exposition professionnelle;
- antécédent d'exposition à des toxiques, tels que les hydrocarbures benzéniques (carrosserie, pétrochimie, tabac, etc.);
- anomalies génétiques : anomalies chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi), mutations géniques constitutionnelles devant être évoquées en cas d'antécédents familiaux d'hémopathies voire d'antécédents familiaux de cancer ou de cytopénies inexplicables (*GATA2*, *DDX41*, etc.);
- évolution d'un syndrome myéloprolifératif chronique (leucémie myéloïde chronique, polyglobulie de Vaquez, myélofibrose primitive, thrombocytémie essentielle; voir Item 214, chapitre 15) ou d'un syndrome myélodysplasique (voir Item 316, chapitre 5).

Certains facteurs exposent à un risque accru de LAL; on retrouve certaines des anomalies génétiques constitutionnelles, des antécédents d'exposition à des toxiques tels que pesticides et solvants, l'évolution d'une leucémie myéloïde chronique (à la différence des autres syndromes myéloprolifératifs chroniques), et enfin des agents viraux (virus d'Epstein-Barr, HTLV1 et VIH) qui exposent à des sous-types rares de LAL.

II. Signes cliniques

A Les signes cliniques résultent de l'envahissement de la moelle osseuse par les blastes, empêchant celle-ci d'assurer sa fonction d'organe hématopoïétique, ce qui entraîne une insuffisance médullaire. Par ailleurs, la prolifération des blastes peut se faire au sein des autres

organes et entraîner un syndrome tumoral. La présentation est variable, allant de tableaux cliniques peu symptomatiques à des tableaux d'emblée graves nécessitant une hospitalisation en urgence en milieu spécialisé.

A. Insuffisance médullaire

On retrouve :

- un syndrome anémique (voir Item 213, [chapitre 3](#)), d'installation rapide et de ce fait souvent mal tolérée ;
- un syndrome hémorragique (voir Item 216, [chapitre 19](#)) par anomalie de l'hémostase primaire, secondaire à la thrombopénie : saignements cutanéomuqueux, purpura, hémorragies extériorisées. Ce mécanisme peut être aggravé par un trouble de la coagulation acquis, secondaire à la maladie : la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
- un syndrome infectieux en rapport avec la neutropénie : fièvre, angine ulcéronécrotique, pneumopathie, etc. La clinique est volontiers pauvre.

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

B. Syndrome tumoral

- Envahissement d'organes lymphoïdes : adénopathies et splénomégalie (LAM et LAL), parfois syndrome cave supérieur (LAL-T).
- Envahissement d'autres organes :
 - hépatomégalie (LAM et LAL) ;
 - hypertrophie gingivale (LAM) ;
 - atteinte cutanée sous forme de leucémides (LAM) ;
 - atteinte osseuse : douleurs prédominant aux diaphyses proximales (LAL de l'enfant surtout) ;
 - atteinte méningée : signes neurologiques, anesthésie de la houppie du menton (LAL surtout) ;
 - atteinte testiculaire (LAL).
- Syndrome de leucostase : l'hyperleucocytose sanguine fait partie du syndrome tumoral, les leucémies étant souvent décrites comme une tumeur liquide. La traduction clinique de cette hyperleucocytose dépend de la taille des blastes et de leur nombre, et entraîne une augmentation de la viscosité sanguine, puis une résistance à l'écoulement. Elle apparaît pour des leucocytoses (> 50 G/l) quasi exclusivement dans les LAM. Il s'agit d'un syndrome neurorespiratoire avec dyspnée, ralentissement psychomoteur, puis détresse respiratoire et trouble de la vigilance en l'absence de prise en charge.

III. Examens biologiques

A. Hémogramme

L'hémogramme est toujours anormal. Il reflète l'insuffisance médullaire et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- anémie arégénérative normo- ou macrocytaire, presque constante et parfois sévère ;
- thrombopénie, presque constante et parfois sévère ;
- neutropénie, presque constante et parfois sévère ;

- blastes circulants, inconstants; ils peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaire), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques). On peut donc être à la fois hyperleucocytaire et neutropénique dans la LA.

B. Ponction médullaire

Le diagnostic positif repose sur l'examen morphologique/cytologique du tissu d'origine, la moelle osseuse, par la ponction médullaire. Cet examen fait le diagnostic positif de la maladie sur un examen cytologique (myélogramme) et permet la caractérisation immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire des blastes de la maladie par diverses techniques complémentaires.

La définition d'une LA est un infiltrat médullaire ≥ 20 % de blastes.

1. Myélogramme

B Examen clé du diagnostic, le myélogramme est indispensable même s'il existe des blastes circulants, et il permet une étude morphologique du frottis médullaire. Ce sont les cytologistes qui examinent les lames de myélogramme et non pas les anatomopathologistes.

Étude cytologique

La moelle est le plus souvent richement cellulaire avec ≥ 20 % de blastes (diagnostic positif), parfois jusqu'à 100 % (fig. 4.1). Divers critères morphologiques des blastes permettent de faire le diagnostic de LAL (petits blastes avec un cytoplasme peu abondant) ou de LAM (blastés contenant des granulations voire des bâtonnets azurophiles appelés « corps d'Auer ») dans la majorité des cas. L'examen cytologique ne permet pas de définir la nature B ou T des LAL. La biopsie ostéomédullaire est inutile, sauf quand l'aspiration médullaire est impossible, ce qui évoque une LA avec myélofibrose.

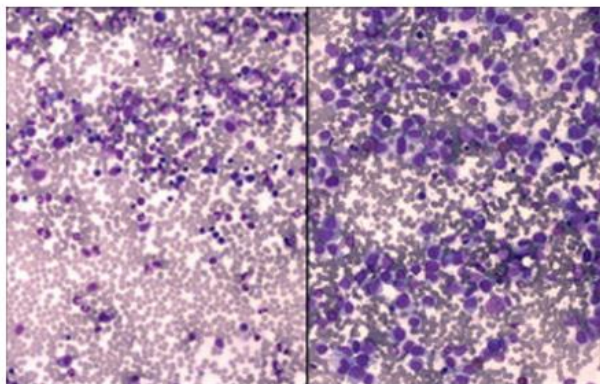


Fig. 4.1. Myélogramme.

A. Aspect d'une moelle normale en faible grossissement ($\times 100$) au microscope. B. Aspect d'une moelle envahie par une leucémie aiguë en faible grossissement ($\times 100$) au microscope. Source : Dr J.-P. Vial, service d'hématologie biologique du Pr C. James, CHU de Bordeaux.

Étude cytochimique

Cette étude 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.

2. Immunophénotypage

A L'immunophénotypage se réalise par cytométrie en flux : analyse de l'expression de divers antigènes de différenciation (les clusters de différenciation [CD]), membranaires ou intracytoplasmiques, par les blastes. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée et est indispensable pour : le diagnostic (classement des LAL-B ou -T, confirmation du caractère myéloïde de LAM très indifférenciées en cytologie), la recherche de cibles thérapeutiques, et le suivi des patients (maladie résiduelle).

3. Cytogénétique

B La cytogénétique conventionnelle permet l'analyse du caryotype des cellules leucémiques à la recherche d'anomalies (délétions, translocations) acquises, retrouvées dans 50 % des cas. Ce caryotype est généralement complété par des techniques de FISH (hybridation in situ fluorescente) à la recherche d'anomalies chromosomiques parfois non détectables en cytogénétique conventionnelle. Ces anomalies permettent de classer plus précisément les LA ; leur mise en évidence est capitale pour définir le traitement et le pronostic.

4. Biologie moléculaire

La mise en évidence de mutations ponctuelles de certains gènes d'intérêt, non visibles en cytogénétique conventionnelle ou en FISH, par des techniques plus précises est capitale pour définir le pronostic de la maladie, rechercher des cibles thérapeutiques et pour le suivi des patients (maladie résiduelle).

C. Bilan des complications et bilan préthérapeutique

1. Bilan d'hémostase

A Le bilan comprend : taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène, produits de dégradation de la fibrine (PDF).

La recherche d'une CIVD est indispensable. Elle est souvent présente dans les LA promyélocyaires et les LA hyperleucocytaires avec syndrome hémorragique et microthromboses diffuses entraînant un syndrome de dysfonction multiviscérale. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lors de la mise en route de la chimiothérapie. Le traitement, urgent, associe les traitements symptomatiques (plaquettes, plasma) et étiologiques (acide tout *trans*-rétinoïque [ATRA] dans les LA promyélocyaires, chimiothérapie).

2. Bilan métabolique

Le bilan métabolique comprend : urée, créatinine, acide urique, ionogramme sanguin, bilan phosphocalcique, LDH.

La masse tumorale s'accompagne parfois d'un syndrome de lyse : hyperuricémie avec risque d'insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie réactionnelle. 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.

3. Groupes sanguins

On détermine : groupe ABO avec phénotype étendu, Rhésus, RAI.

La caractérisation d'un phénotype étendu est indispensable car ces patients vont être multi-transfusés au cours de leur prise en charge (voir Item 325).

4. Autres

Les autres bilans sont les suivants : β HCG chez les femmes en âge de procréer, conservation de sperme, sérologies VIH et hépatites A, B et C, typage HLA pour les patients susceptibles de recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, échographie cardiaque dans le cadre du bilan préthérapeutique (anthracyclines), ponction lombaire (après avis spécialisé), pose d'un dispositif intraveineux de longue durée de type cathéter tunnélisé pour les chimiothérapies.

IV. Diagnostic différentiel

Il s'agit des causes de mono-, bi- ou pancytopenies (avant la réalisation du myélogramme), ou encore des diagnostics différentiels devant des cellules d'aspect particulier au frottis sanguin, tels que des lymphocytes hyperbasophiles polymorphes dans les syndromes mononucléotiques de l'adolescent. Le tableau clinique de la mononucléose infectieuse associe souvent asthénie, polyadénopathie et angine fébrile. L'hémogramme montre une hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles à tous les stades de l'immunostimulation, à bien différencier des blastes leucémiques (voir Item 217, [chapitre 12](#)).

Par définition, les syndromes myélodysplasiques (voir Item 316, [chapitre 5](#)) se différencient des LAM par une blastose médullaire inférieure à 20 %, mais la présentation initiale, sur l'hémogramme est parfois compatible avec les deux diagnostics.

V. Formes cliniques

A. Leucémie aiguë promyélocytaire (anciennement LAM3 dans la classification FAB ou *French-American-British*)

La forme typique est pancytopenique, avec une CIVD. Cette LAM est caractérisée par une anomalie cytogénétique spécifique : la translocation $t(15;17)$ impliquant le gène du récepteur α de l'acide rétinoïque. Elle entraîne la création d'une protéine de fusion bloquant la différenciation cellulaire au stade de promyélocyte. Cette anomalie a une implication directe sur le traitement : l'ATRA permet de restaurer la différenciation des cellules. L'ATRA doit être administré en urgence devant l'association d'une LAM avec CIVD et corps d'Auer « en fagots », typiques de cette maladie ([fig. 4.2](#)). Il réduit notamment le risque hémorragique. Cette maladie est de pronostic particulièrement bon, une fois la phase aiguë avec risque de CIVD dépassée. Son traitement actuel associe, le plus souvent, ATRA et arsenic.

B. Leucémie aiguë monoblastique (anciennement LAM5)

La forme typique est hyperleucocytaire, avec de fréquentes localisations extramédullaires (gingivales, cutanées, méningées). Elle est associée à un risque particulier de leucostase du fait de la taille des blastes ([fig. 4.3](#)), en plus de sa propension à l'hyperleucocytose.

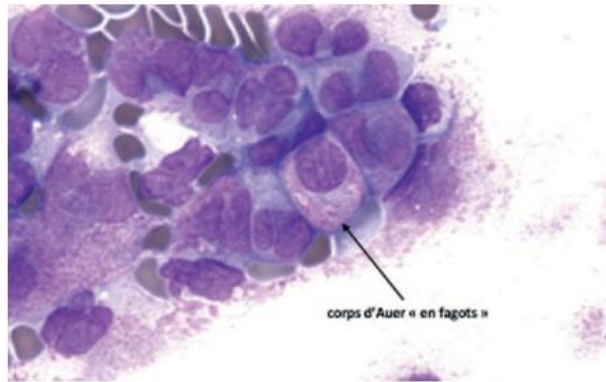


Fig. 4.2. Myélogramme.

Aspect de blastes en fort grossissement ($\times 1000$) contenant de nombreux corps d'Auer « en fagots » : argument cytologique fort pour le diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3). Source : Dr J.-P. Vial, service d'hématologie biologique du Pr C. James, CHU de Bordeaux.

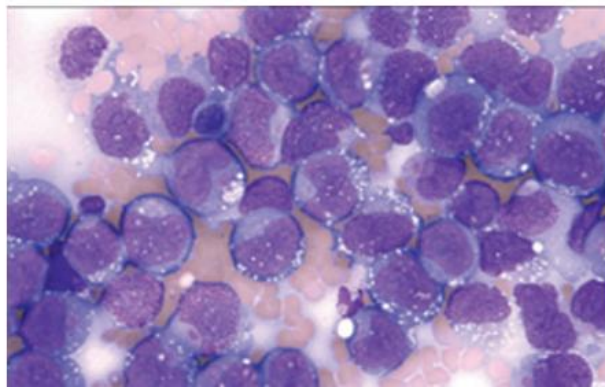


Fig. 4.3. Myélogramme.

Aspect de blastes en fort grossissement ($\times 1000$) de taille importante avec un cytoplasme abondant, évocateurs d'une leucémie aiguë monoblastique (LAM5). Source : Dr J.-P. Vial, service d'hématologie biologique du Pr C. James, CHU de Bordeaux.

C. Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie

Ce sont des LAL-B se caractérisant par la présence, à l'analyse cytogénétique des blastes, de la translocation chromosomique $t(9;22)$ (entraînant la formation d'un petit chromosome dérivé 22, appelé le chromosome Philadelphie car décrit pour la première fois dans cette ville) et du gène chimérique *BCR-ABL1* (celui observé dans la leucémie myéloïde chronique) résultant de la translocation $t(9;22)$. Elles représentent plus de 30 % des LAL de l'adulte, mais moins de 5 % des LAL de l'enfant, et justifient un traitement spécifique, associant inhibiteur de tyrosine kinase et chimiothérapie.

Classification des leucémies aiguës (LA)

Leucémies aiguës myéloblastiques

Il reste habituel d'utiliser la classification franco-américano-britannique ou FAB de 1976, qui définit huit types de LAM selon le type de blastes et le degré de différenciation. Celle-ci reste importante dans la prise en charge des patients au cours des premières heures (risque de CIVD, risque de leucostase en regard du nombre de blastes circulants) :

- **C** LAM 0 : LA myéloblastique non différenciée;
- LAM 1 : LA myéloblastique sans maturation;
- LAM 2 : LA myéloblastique avec maturation;
- LAM 3 : LA promyélocytaire;
- LAM 4 : LA myélomonocytaire;
- LAM 5 : LA monoblastique;
- LAM 6 : érythroleucémie;
- LAM 7 : LA mégacaryocytaire.

Leucémies aiguës lymphoblastiques

A On utilise une classification immunologique en employant l'immunophénotypage : les LAL-B représentent 65 % des cas et les LAL-T représentent 35 % des cas. En fonction de l'expression de divers antigènes, il est possible de définir plusieurs stades B et plusieurs stades T.

VI. Évolution et traitement

A. Évolution générale et pronostic

En l'absence de tout traitement, les LA sont mortelles en quelques semaines/mois, essentiellement par les complications de l'insuffisance médullaire (hémorragie, infection).

Le pronostic dépend de facteurs liés au patient (âge, antécédents et comorbidités), à la maladie (cytogénétique, biologie moléculaire et leucocytose), puis secondairement liés à la qualité de la réponse aux traitements.

Les situations d'urgences sont : 1) celles relatives à l'insuffisance médullaire – anémie profonde (urgence transfusionnelle), syndrome hémorragique (urgence transfusionnelle), syndrome infectieux dans un contexte neutropénique (urgence antibiotiques ± réanimatoire) –; et 2) celles relatives à la maladie elle-même – CIVD (urgence transfusionnelle et thérapeutique), syndrome de lyse (urgence de réanimation hydroélectrolytique), syndrome de leucostase (urgence thérapeutique).

B. Moyens

1. Chimiothérapie intensive

C Les anthracyclines et la cytarabine sont la base du traitement des LAM. On les utilise aussi dans les LAL avec d'autres agents plus spécifiques de cette maladie, comme la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate et les corticoïdes.

2. Thérapies ciblées

Selon la caractérisation cytogénétique et moléculaire de la LA, certaines thérapies dirigées spécifiquement contre une protéine anormale peuvent être utilisées :

- inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ABL1 (LAL ou LAM à chromosome Philadelphie), anti-FLT3 ;
- agents différenciants tels que l'ATRA dans les LAM3 ou les inhibiteurs d'IDH1 ou 2 ;
- anticorps dirigés contre certains antigènes de surface détectés en immunophénotypage (anti-CD33 dans les LAM, anti-CD20 dans les LAL, etc.).

3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe permet de réaliser une chimio- et/ou une radiothérapie intensive supplémentaire, qui sert par ailleurs de conditionnement. Elle a de plus un effet antileucémique médié par les cellules immunitaires du donneur qui vont aller détruire les cellules leucémiques. En revanche, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée et ne peut pas être proposée aux sujets trop âgés.

4. Autres traitements

Ce sont : la radiothérapie en irradiation prophylactique ou curative des localisations neuro-méningées, les chimiothérapies non intensives par agents déméthylants chez les patients les plus âgés, les soins de supports tels que transfusions et prise en charge des épisodes infectieux intercurrents.

C. Stratégie de prise en charge

À l'heure actuelle, ce traitement ne se conçoit que dans des centres spécialisés et suivant des protocoles précis. Il se divise globalement en deux phases.

1. Phase d'induction

La chimiothérapie intensive entraîne une aplasie de 3 semaines. Elle vise à obtenir un état de rémission, c'est-à-dire une disparition de tous les signes cliniques et biologiques détectables. En pratique, on parle de rémission complète lorsque la moelle contient moins de 5 % de cellules blastiques 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 ou d'immunophénotypage : la maladie résiduelle).

2. Phase de consolidation

Cette phase cherche à réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles. On utilise parfois dans cette phase des traitements intensifs nécessitant, là encore, de longs séjours à l'hôpital (chimiothérapie, autogreffe, allogreffe). Par la suite, certains traitements par voie orale sont parfois poursuivis sur 1 à 2 ans.

D. Résultats

- **A** Pour les LAL de l'enfant : on obtient globalement plus de 90 % de rémission complète et 75 % de guérison, l'allogreffe étant réservée aux formes de très mauvais pronostic ou en rechute.
- Pour les LAL de l'adulte : on obtient globalement plus de 80 % de rémission complète et entre 25 % et 50 % de guérison.
- Pour les LAM : on obtient globalement plus de 70 % de rémission complète et entre 25 % et 50 % de guérison.

E. Rechutes

Les rechutes surviennent dans les 5 ans de la rémission, le plus souvent dans les deux premières années. Le taux de nouvelle rémission est plus faible et le pronostic moins bon.

VII. Chez l'enfant

Particularités épidémiologiques des leucémies aiguës (LA) de l'enfant

Les LA sont les cancers pédiatriques les plus fréquents, représentant un tiers de l'ensemble des cancers de l'enfant. Contrairement à l'adulte, la majorité sont d'origine lymphoïde. On dénombre ainsi chaque année en France chez les moins de 15 ans environ 400 nouveaux cas de LAL, se répartissant pour environ 85 % d'entre elles en LAL-B et 15 % en LAL-T, et 70 nouveaux cas de LAM.

Les leucémies de l'enfant et l'adolescent surviennent à des incidences variables au cours de la vie. La LAL présente un pic d'incidence entre l'âge de 2 et 5 ans qui diminue ensuite nettement pour rester stable tout au long de l'enfance. L'incidence des LAM pédiatriques est, elle, maximale chez les nourrissons (1,5 pour 100 000 individus/an), puis diminue jusqu'à l'âge de 10 ans. Elle réaugmente ensuite progressivement de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte. La distribution des sous-types biologiques qui divisent chaque entité varie elle aussi selon l'âge. **B** Pour les LAL, par exemple, alors que la moitié des patients de 1 à 10 ans présentent une translocation impliquant les gènes *ETV6* et *RUNX1* ou une hyperdiploïdie, ces deux altérations oncogéniques initiatrices sont rares à l'âge adulte, où prédominent à l'inverse d'autres sous-types peu fréquents dans l'enfance (BCR-ABL, groupe Phi-like, etc.).

Chez les nourrissons, les LAL et LAM surviennent à une fréquence équivalente. Les réarrangements impliquant le gène *KMT2A* sont l'anomalie génétique initiatrice la plus fréquente, retrouvée dans 70 à 80 % des deux entités. Passé la 1^{re} année de vie, ce sous-groupe génétique, est retrouvé chez moins de 5 % des patients à l'âge pédiatrique et 10 à 15 % à l'âge adulte.

Connaître les circonstances cliniques et biologiques devant faire évoquer une leucémie aiguë (LA)

A En plus des signes cliniques rencontrés chez l'adulte témoignant de l'insuffisance médullaire et des infiltrats tumoraux, on peut noter chez l'enfant quelques particularités :

- la fréquence des douleurs ostéoarticulaires et tout particulièrement de la boiterie doit faire pratiquer une NFS pour éliminer ce diagnostic, même en l'absence de symptomatologie évocatrice de leucémie ;
- la présence d'infiltrats tumoraux extramédullaires peut mimer une tumeur solide, infiltrer la peau de façon diffuse, etc. Ces formes avec atteintes chloromateuses sont fréquentes chez les nourrissons atteints de LAM.

Dans la majorité des cas, le diagnostic de LA s'associe à des anomalies de l'hémogramme, telles que décrites chez l'adulte. Les blastes circulants ne sont pas systématiquement mis en évidence. Leur absence sur la NFS ne doit donc pas faire éliminer ce diagnostic. Les blastes (fig. 4.4) ne doivent pas être confondus avec des lymphocytes hyperbasophiles que l'on rencontre en cas d'infections virales, très fréquentes à l'âge pédiatrique; voir Item 217). Il est donc important de demander la relecture cytologique en cas de doute (anomalies de l'hémogramme associées, symptomatologie évocatrice, etc.).

B Le myélogramme est indispensable pour confirmer le diagnostic et prélever une quantité suffisante de cellules tumorales afin de réaliser les études moléculaires. Il doit être pratiqué en cas de bi- ou pancytopénie, ou de cytopénie isolée associée à un syndrome tumoral.

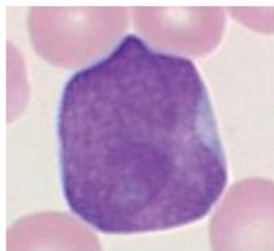


Fig. 4.4. Cellule blastique de leucémie aiguë lymphoblastique, coloration May-Grünwald et Giemsa.
Source : Dr. T. Boyer, CHU Amiens-Picardie.

VIII. Conclusion

A Les leucémies aiguës 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 analyser correctement un hémogramme et une formule leucocytaire. Même si le diagnostic et le traitement relèvent de services très spécialisés, il faut reconnaître les cas nécessitant une prise en charge urgente et connaître les grands principes du traitement.

Points clés

- Les leucémies aiguës (LA) sont définies par $\geq 20\%$ de blastes dans la moelle.
- La confirmation du diagnostic nécessite systématiquement une ponction médullaire, permettant l'étude des blastes : cytologie, immunophénotypage, cytogénétique et biologie moléculaire.
- Il en existe deux grandes catégories : les LA lymphoblastiques et les LA myéloblastiques.
- Les leucémies de l'enfant sont essentiellement des LA lymphoblastiques.
- Les LA myéloblastiques touchent essentiellement l'adulte et leur fréquence augmente avec l'âge.
- Certains facteurs favorisants sont connus, dont l'exposition à des chimiothérapies ou à de la radiothérapie anticancéreuses antérieures.
- La présentation clinique est très variable. Certaines présentations nécessitent une prise en charge hématologique en urgence : manifestations hémorragiques, hyperleucocytose, LA promyélocytaire.
- Le diagnostic est suspecté devant des anomalies de l'hémogramme : cytopénie(s), blastes circulants.
- Cytogénétique et biologie moléculaire sont indispensables pour définir traitement et pronostic.
- Un envahissement neuroméningé doit parfois être recherché par ponction lombaire.
- La survenue d'une CIVD est quasi constante dans la LA promyélocytaire.
- 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 316 – 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

Situations de départ

- 214 – Anomalie des indices érythrocytaires (taux hémoglobine, hématocrite, etc.)
- 215 – Anomalie des plaquettes
- 216 – Anomalie des leucocytes
- 217 – Baisse de l'hémoglobine
- 221 – Interprétation d'un myélogramme
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme

Objectif pédagogique

- Diagnostiquer une myélodysplasie.

Hierarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition d'un syndrome myélodysplasique (SMD)	Hémopathies clonales. Anomalie de production des éléments médullaires se traduisant par une ou plusieurs cytopénies
B	Étiologie	Connaître les étiologies des SMD	15 % secondaires à une exposition toxique (chimiothérapie, radiothérapie, radiations ionisantes, benzène)
A	Diagnostic positif	Connaître les anomalies de la NFS	NFS avec une ou plusieurs cytopénies. Le plus souvent anémie normochrome normo- ou macrocytaire arégénérative
B	Diagnostic positif	Connaître les anomalies du myélogramme	Myélogramme : richesse augmentée, signes de dysmyélopoïèse
A	Examens complémentaires	Connaître les autres éléments du bilan biologique permettant d'évoquer un diagnostic différentiel	Vitamine B12 et folates normaux
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître le profil évolutif	Évolution vers une LAM ; savoir que le traitement curateur est l'allogreffe

I. Définition, physiopathologie

A Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies myéloïdes 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. Il s'agit d'une anomalie de production médullaire des cellules sanguines, à la fois quantitative (anémie, thrombopénie, neutropénie) et qualitative (anomalies morphologiques et fonctionnelles des cellules sanguines).

Ils sont liés à une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique médullaire qui, du fait d'anomalies cytogénétiques et/ou génétiques acquises (portant notamment sur des gènes impliqués dans la régulation épigénétique et l'épissage), entraîne une mort cellulaire (apoptose) excessive responsable d'un défaut de production de cellules matures et donc d'une ou de plusieurs cytopénies périphériques (hématopoïèse inefficace par avortement intramédullaire). L'évolution, sous l'action de nouveaux événements génétiques (mutations, anomalies chromosomiques) ou épigénétiques (méthylation de l'ADN empêchant l'expression de certains gènes), se fait vers une progression de la maladie, pouvant aller jusqu'à la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Leur incidence globale (environ 4 cas pour 100 000 habitants par an) augmente avec l'âge et 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.

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.

II. Facteurs étiologiques

Les SMD sont dans 85 % des cas des maladies primitives sans cause identifiée.

Ils sont parfois secondaires. Sont alors impliqués :

- **B** la chimiothérapie :
 - les agents alkylants (melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide, cisplatine, etc.) et les analogues des purines (fludarabine, mercaptopurine, clofarabine, etc.) ou les conditionnements d'autogreffe peuvent entraîner l'apparition d'un syndrome myélodysplasique 4 à 10 ans après l'exposition initiale. Ces SMD ont le plus souvent des anomalies cytogénétiques médullaires (acquises) caractéristiques (portant généralement sur les chromosomes 5 ou 7 et souvent complexes);
 - les inhibiteurs des topo-isomérase II (anthracyclines, VP16) donnent plutôt des LAM secondaires, non précédées d'un SMD. Plus exceptionnellement, le pipobroman et l'azathioprine sont incriminés. Le méthotrexate n'induit habituellement pas de SMD;
- 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 ionisantes : noter que l'exposition professionnelle aux radiations ionisantes, au benzène, à certains toxiques industriels et aux essais nucléaires effectués par la France de 1960 à 1995 (Reggane puis Mururoa) est reconnue comme maladie professionnelle;
- les maladies hématologiques acquises : syndromes myéloprolifératifs, aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne;
- certaines maladies constitutionnelles : trisomie 21, anémie de Fanconi, neutropénie de Kostmann, neurofibromatose, ainsi que d'autres maladies rares génétiques familiales prédisposant aux hémopathies. Même si ces diverses maladies, à part la trisomie 21, sont toutes très rares, elles sont responsables d'un tiers des SMD de l'enfant.

III. Signes cliniques

A. Circonstances de découverte

A La circonstance de découverte est souvent fortuite, sur un hémogramme systématique ou devant l'apparition de signes évocateurs de cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie).

Une anémie est présente dans 80 % des cas. Il n'existe pas de tableau particulier ; en général, il s'agit d'une anémie d'installation progressive chez des sujets âgés.

Dans de rares cas, la maladie est découverte devant un tableau hémorragique en rapport avec une thrombopénie (avec ou sans thrombopathie car il existe un défaut quantitatif et qualitatif de production), ou un état infectieux lié à la neutropénie.

L'association avec des maladies auto-immunes et/ou auto-inflammatoires a été décrite (polychondrite atrophiante, vascularite systémique, tableau de polyarthrite séronégative, parmi les plus fréquentes).

B. Examen clinique

L'examen clinique est généralement normal, hormis les signes en rapport avec l'insuffisance médullaire (principalement ceux d'une anémie d'installation chronique). Il n'existe pas de syndrome tumoral, sauf dans les formes frontalières entre SMD et syndrome myéloprolifératif où une splénomégalie peut être observée ; le plus souvent, il s'agit d'une leucémie myélomono-cytaire chronique (LMMC).

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, le plus souvent macrocytaire (parfois normocytaire), et non régénérative ;
- thrombopénie : fréquente, modérée, rarement inférieure à 50 G/l, mais un nombre normal ou augmenté de plaquettes n'exclut pas un SMD ; l'association d'une thrombopénie modérée et des saignements évoque une thrombopathie associée (anomalie qualitative) ;
- leucocytes : nombre normal ou diminué, lié à une neutropénie (< 1,5 G/l). La détermination du nombre des monocytes est importante : un nombre supérieur à 1 G/l évoque une LMMC, maintenant classée dans un groupe dénommé « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » ;
- anomalies morphologiques au frottis sanguin ; des anomalies morphologiques des leucocytes, par exemple la présence de polynucléaires neutrophiles dégranulés ou avec un noyau peu segmenté, sont fréquemment observées. Un petit nombre de blastes (généralement inférieur à 5 %) est présent dans environ un quart des cas (fig. 5.1).

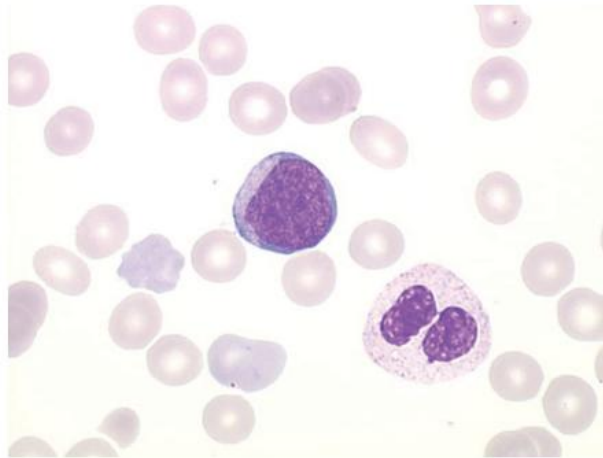


Fig. 5.1. Anomalies des leucocytes sanguins au cours des syndromes myélodysplasiques.

Dans les syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes (SMD-EB), 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 blastes (cellule du centre). Ici, un SMD-EB chez un homme de 71 ans.

B. Myélogramme

Le myélogramme est *indispensable au diagnostic* : l'examen cytomorphologique de la moelle osseuse montre les anomalies morphologiques caractéristiques de la maladie et la ponction médullaire permet en plus de réaliser le caryotype (élément indispensable du pronostic). La moelle est de richesse normale ou augmentée (moelle riche, contrairement aux aplasies médullaires ou à la myélofibrose), contrastant avec les cytopénies périphériques : ce contraste reflète le caractère inefficace de l'hématopoïèse.

B Les anomalies morphologiques atteignent une ou plusieurs lignées. Elles définissent la dysmyélopoïèse touchant une ou plusieurs lignes (érythroïde, granuleuse ou mégacaryocytaire), dont certaines caractéristiques morphologiques sont particulières et permettent d'évoquer un SMD :

- anomalies des érythroblastes (dysérythropoïèse) : anomalies nucléaires diverses, cytoplasmes mal hémoglobinisés ;
- anomalies des précurseurs granulocytaires (dysgranulopoïèse) : cytoplasme pauvre en granulations, neutrophiles matures peu segmentés (fig. 5.2) ;
- anomalies des mégacaryocytes (dysmégacaryopoïèse) : taille réduite, petit noyau.

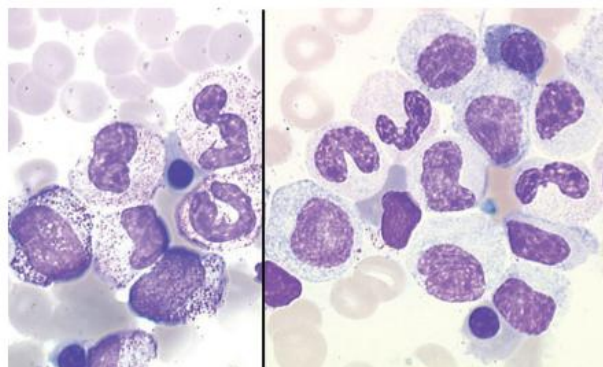


Fig. 5.2. Anomalies médullaires au cours des syndromes myélodysplasiques.

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, syndrome myélodysplasique avec dysplasie multilignée chez une femme de 74 ans.

A On peut également retrouver un excès de blastes (cellules immatures) dans certaines formes de SMD, toujours inférieur à 20 %. En effet, un nombre de blastes supérieur à 20 % dans la moelle osseuse ou le sang définit une LAM.

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

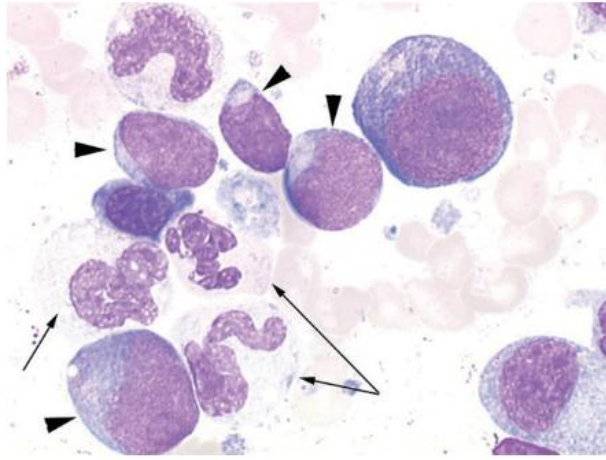


Fig. 5.3. Anomalies médullaires au cours des syndromes myélodysplasiques.

On observe ici à la fois des granulocytes pauvres en granulations (flèches) et plusieurs blastes (têtes de flèche). Ici, un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes (SMD-EB) chez un homme de 64 ans.

Une technique cytochimique met en évidence le fer contenu dans les mitochondries; c'est la coloration de Perls, qui visualise le fer sous la forme de granules dans les érythroblastes (alors appelés sidéroblastes, à ne pas confondre avec les blastes). Dans une forme particulière de SMD, les granulations correspondent à des mitochondries surchargées en fer qui se collent autour du noyau, définissant les sidéroblastes « en couronne » (> 15 %) caractéristiques de SMD avec sidéroblastes en couronnes (fig. 5.4).

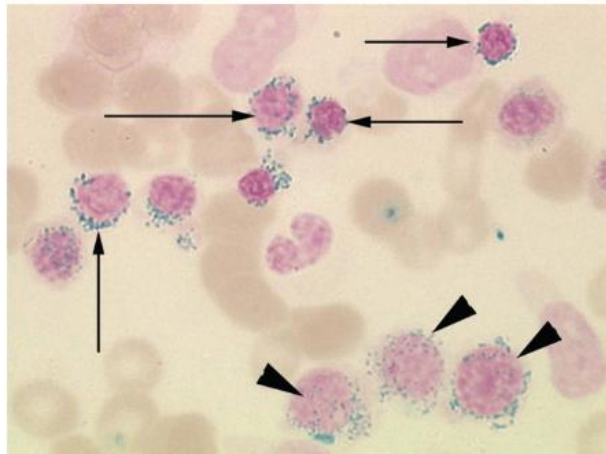


Fig. 5.4. Anomalies médullaires au cours des syndromes myélodysplasiques.

Au sein des syndromes myélodysplasiques, celui avec sidéroblastes en couronne (SMD-SC) présente une anomalie de synthèse de l'hémoglobine qui aboutit à l'accumulation de fer dans les érythroblastes (en général liée à une mutation acquise dans le gène d'épissage *SF3B1*). 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, un SMD-DU-SC 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 SMD et constitue toujours un élément indispensable du pronostic. Il n'existe cependant aucune anomalie caryotypique spécifique des SMD. Le caryotype est anormal dans 50 % des cas des SMD primitifs et dans 80 % des cas de SMD secondaires. Il objective surtout des délétions (perte totale ou partielle d'un ou de plusieurs chromosomes). Les translocations équilibrées sont rares, contrairement aux leucémies aiguës. 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 del(5q), la monosomie 7 et la trisomie 8.

Ces anomalies sont acquises et ne sont présentes que dans les cellules hématopoïétiques (sauf cas exceptionnel de maladie constitutionnelle sous-jacente, ces anomalies ne sont donc présentes que dans les cellules de la maladie).

D. Biopsie médullaire

La biopsie médullaire n'est indispensable et utile que si le myélogramme n'est pas informatif : en cas de moelle pauvre, c'est-à-dire dans 15 % des cas, ou lorsqu'on suspecte une myélofibrose (diagnostic différentiel). Elle doit être réalisée après une étude de l'hémostase, du nombre de plaquettes et en cas de doute 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 (voir plus loin) ou dans des cas précis :

- éliminer les diagnostics différentiels d'anémie normo-/macrocytaire :
 - dosage de la vitamine B12 et des folates sériques ;
 - évaluation de la fonction rénale ;
 - bilan thyroïdien.
- dosage de la ferritine plasmatique, témoin de la surcharge martiale liée à l'hématopoïèse inefficace et aux transfusions, chez 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 (un taux peu élevé, généralement inférieur à 500 UI/l, prédit une meilleure réponse à l'EPO dans certaines formes de SMD).

Plus récemment, deux examens se sont avérés intéressants à visée pronostique (et, dans de rares cas, diagnostique), mais ne sont pas disponibles en routine dans tous les hôpitaux :

- 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*, aide au diagnostic des SMD avec sidéroblastes en couronne), dans des voies de transcription, ainsi que les gènes *RAS* et *TP53* ; ces mutations sont retrouvées dans 80 % des cas de SMD, mais aucune n'est spécifique de cette maladie ;
- la cytométrie de flux à la recherche d'anomalie des antigènes de surface des cellules médullaires (elle met en évidence les anomalies qualitatives de production des cellules en identifiant l'expression de marqueur aberrant à la surface des cellules médullaires). C'est une méthode qui permet ainsi d'objectiver la dysmyélopoïèse, autrement que par la morphologie.

V. Diagnostic différentiel

Il n'y a pas de signe pathognomonique de SMD.

Il faut 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 avec dysmyélopoïèse :
 - carence en vitamine B12 ou en folates (le dosage sérique de ces deux vitamines est indispensable au moment du diagnostic d'un SMD);
 - prise de certains médicaments (Rimifon®, chimiothérapies) ou exposition à des toxiques (plomb, cuivre);
 - hépatopathie ou effets toxiques de l'alcool;
 - infection virale (primo-infection par le 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

B Révisée en 2008 puis en 2016, 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;
- le caryotype (pour le syndrome 5q moins).

Elle comprend plusieurs catégories dont les principales sont :

- SMD avec dysplasie uni- ou multilignée quand il existe une ou plusieurs cytopénies sans excès de blastes médullaires (< 5 %);
- SMD avec sidéroblastes en couronnes (SC) quand on découvre des SC dans la moelle osseuse (> 15 %) ou en cas de présence de mutation de *SF3B1* et 5 à 15 % de SC, et sans excès de blastes médullaires (< 5 %); ces formes sont classées ensuite en fonction du nombre de cytopénies et de dysplasies;
- SMD avec excès de blastes quand il existe un excès de blastes dans la moelle osseuse (supérieur à 5 %, mais inférieur à 20 %) avec ou sans la présence d'un pourcentage limité de blastes circulants dans le sang; de type 1 si blastes de 5 à 9 %, et de type 2 si blastes de 10 à 19 %;
- SMD avec del5q isolée (ou « syndrome 5q- ») sans excès de blastes.

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 thrombocytose jusqu'à 1000 G/l. Le myélogramme retrouve un aspect particulier avec des mégacaryocytes, géants et monlobés, et le caryotype retrouve une délétion du bras long du chromosome 5, isolée. Il représente 5 % des SMD et possède un traitement spécifique (le lénalidomide). Son pronostic est généralement favorable.
- Le SMD-SC se caractérise par une anémie isolée et un nombre important de SC dans la moelle osseuse (> 15 %), ou 5 à 15 % de SC avec présence d'une mutation de *SF3B1*. Il représente 5 % des SMD et sa médiane de survie est élevée.
- La présence d'une monocytose sanguine supérieure à 1 G/l confirmée sur plusieurs hémogrammes successifs doit faire évoquer une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). La LMMC a une

présentation parfois proche de celle des SMD avec une monocytose sanguine et une splénomégalie, et parfois proche d'un syndrome myéloprolifératif. Cela 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

B 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 (post-transfusionnelle), et évolution dans environ 30 % des cas vers une LAM. Toutefois, notamment dans les formes dites de « faible risque », la moitié environ de ces patients généralement très âgés décèdent d'autres maladies.

C Le score IPSS (*International Prognosis Scoring System*), établi en 1997, est le plus utilisé des systèmes de classement pronostiques. Il est fondé sur trois critères :

- 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 (ce score inclut les patients jusqu'à 30 % de blastes, car lors de sa création, les patients ayant entre 20 et 30 % de blastes étaient considérés comme ayant un SMD plutôt qu'une leucémie aiguë);
- le nombre de cytopénie(s).

Ce score IPSS a été revu en 2012 (IPSS-R), mais repose toujours sur les trois mêmes éléments. Dans ce nouveau score, les catégories d'anomalies cytogénétiques ont été revues, ainsi que la profondeur et le nombre des cytopénies.

Il définit désormais cinq groupes de risque différent : « très faible », « faible » (souvent regroupés en « faible risque »), « intermédiaire », « élevé » et « très élevé » (souvent regroupés en « haut risque »). Les SMD dits de faible risque ont une survie prolongée de plusieurs années et un risque d'évolution en LAM faible. Au contraire, les SMD dits de haut risque ont une survie brève, de l'ordre de 12 mois, et un risque élevé d'évolution en LAM.

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

VII. Traitement

- A** On sépare schématiquement les patients en deux catégories :
- un groupe de patients de « faible risque » (selon l'IPSS ou l'IPSS-R) pour lequel le traitement vise avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie ;
 - un groupe de patients de « haut risque » (selon l'IPSS ou l'IPSS-R) pour lequel on envisage un traitement visant à retarder l'évolution de la maladie, voire à l'éliminer (allogreffe de moelle, seul traitement curatif).

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 de l'anémie des syndromes myélodysplasiques de faible risque

C 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 2 ans.

Le lénalidomide (médicament immunomodulateur) permet de corriger l'anémie du syndrome 5q⁻ dans deux tiers des cas, avec une durée médiane de réponse de 2 ans également. 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 doit faire discuter un traitement chélateur du fer.

B. Traitement spécifique des syndromes myélodysplasiques de haut risque

1. Agents hypométhylants (azacytidine)

Ces agents agissent notamment en réduisant l'hyperméthylation qui, dans les SMD, 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 SMD de haut risque.

2. Chimiothérapie

Depuis l'avènement des hypométhylants, la chimiothérapie 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 observés dans les LAM primitives en termes de rémission complète et de survie.

3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

B L'allogreffe de CSH est la seule thérapeutique potentiellement curative des SMD. Elle est généralement limitée aux patients ayant un SMD 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 SMD. L'âge habituellement élevé des patients oriente vers les allogreffes 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 le myélogramme, qui objective une moelle riche contrastant avec les cytopénies périphériques.
- La présence d'anomalies morphologiques des cellules médullaires (dysmyélopoïèse), la détermination du pourcentage de blastes et le caryotype sont fondamentaux pour le diagnostic.
- La classification 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-R) utilise trois critères simples et définit cinq groupes de syndromes myélodysplasiques, de risque « très faible » « faible », « intermédiaire », « élevé » et « très élevé ».
- Le traitement proposé est guidé par le score pronostique IPSS (ou IPSS révisé).
- L'allogreffe de moelle reste le seul traitement potentiellement curatif, mais elle est assez rarement réalisable.

Item 317 – Syndromes myéloprolifératifs

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

Situations de départ

- 58 – Splénomégalie
- 59 – Tendance au saignement
- 88 – Prurit
- 89 – Purpura/ecchymose/hématome
- 15 – Anomalies de couleur des extrémités
- 223 – Interprétation de l'hémogramme
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 216 – Anomalie des leucocytes
- 215 – Anomalie des plaquettes
- 214 – Anomalie des indices érythrocytaires (taux d'hémoglobine, d'hématocrite, etc.)
- 224 – Découverte d'une anomalie abdominale à l'examen d'imagerie médicale

Objectif pédagogique

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

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Connaître la définition des syndromes myéloprolifératifs et leur classification
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les bases physiopathologiques de la leucémie myéloïde chronique (LMC), de la polyglobulie primitive (PV) et de la thrombocytémie essentielle (TE)
A	Diagnostic positif	Connaître les principales circonstances diagnostiques et les signes cliniques de la LMC, de la PV et de la TE
B	Diagnostic positif	Connaître les anomalies biologiques observées au moment du diagnostic de LMC, de PV et de TE
B	Suivi et/ou pronostic	Savoir que le pronostic des syndromes myéloprolifératifs a été spectaculairement amélioré par l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase

I. Syndromes myéloprolifératifs : généralités

A. Définition et classification

A Les syndromes myéloprolifératifs (ou néoplasies myéloprolifératives) 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 artérielles et veineuses. 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 granulocytaire neutrophile, aboutissant à une hyperleucocytose à polynucléaires 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 de la concentration d'hémoglobine et du taux d'hématocrite, réalisant une polyglobulie ;
- 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 (ou thrombocytose) ;
- la myélofibrose primitive (anciennement appelée splénomégalie myéloïde), caractérisée par une fibrose médullaire associée à l'hyperproduction médullaire.

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

Tableau 6.1. Classification des syndromes myéloprolifératifs*.

Syndromes myéloprolifératifs		Anomalie génétique
Leucémie myéloïde chronique (LMC)		Translocation t(9;22) conduisant à la fusion <i>BCR-ABL</i>
SMP non-LMC	Maladie de Vaquez	Mutation de <i>JAK2</i>
	Thrombocythémie essentielle	Mutation de <i>JAK2</i> , de <i>MPL</i> ou de <i>CALR</i>
	Myélofibrose primitive	Mutation de <i>JAK2</i> , de <i>MPL</i> ou de <i>CALR</i>

* On distingue souvent la leucémie myéloïde chronique, dont l'anomalie chromosomique est connue depuis les années 1960, de la maladie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose primitive qui sont appelées syndromes myéloprolifératifs Phi- souvent associées à une mutation de *JAK2*.

B. Une physiopathologie commune

B Sur un plan physiopathologique, les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies acquises et clonales touchant une cellule souche hématopoïétique, dans laquelle survient de façon acquise au cours de la vie une anomalie génétique responsable de l'activation anormale de la signalisation intracellulaire. La conséquence est un signal spécifique induisant la prolifération d'une des lignées sanguines myéloïdes. La prolifération des cellules médullaires devient alors indépendante des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Les cellules sanguines produites en excès sont morphologiquement normales; il n'y a pas de blocage de maturation, contrairement aux leucémies aiguës. L'anomalie responsable du syndrome myéloprolifératif est alors retrouvée au sein de toutes les cellules matures myéloïdes.

Les anomalies oncogéniques des syndromes myéloprolifératifs sont connues. Il s'agit le plus souvent de l'activation et de la dérégulation d'une protéine à activité tyrosine kinase, comme *ABL* par la fusion avec *BCR* dans la leucémie myéloïde chronique ou *JAK2* par la mutation V617F dans les syndromes myéloprolifératifs non-LMC.

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 (voir plus loin).

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies touchant plutôt l'adulte dans la seconde moitié de la vie. Cependant, la thrombocytémie essentielle et la LMC 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. Celles-ci sont favorisées par l'augmentation de la viscosité sanguine due à la masse globulaire circulante augmentée dans les polyglobulies et les propriétés particulières d'adhésivité des plaquettes et des leucocytes dans tous les cas.

Le risque commun à moyen ou long terme est l'évolution vers une leucémie aiguë, généralement myéloblastique, de pronostic très sombre. La transformation est parfois précédée par une phase de myélodysplasie. La polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle peuvent évoluer vers une myélofibrose, dite alors secondaire.

Globalement, les syndromes myéloprolifératifs sont compatibles avec une survie prolongée, parfois en raison de progrès thérapeutiques majeurs comme pour la LMC, 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 des syndromes myéloprolifératifs.

II. Leucémie myéloïde chronique

A. Définition

La LMC est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par un événement oncogénique : la translocation chromosomique t(9;22) qui entraîne la formation du chromosome de Philadelphie (Ph1) et, sur le plan moléculaire, la fusion des gènes *BCR* et *ABL* (oncogène de fusion *BCR-ABL*). La LMC en phase chronique se caractérise au niveau de la moelle osseuse par une prolifération sans blocage de maturation des précurseurs granuleux, et à l'hémogramme par une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles souvent associée à une basophilie et une éosinophilie, par une myélémie équilibrée et une thrombocytose modérée.

B. Physiopathologie

B La LMC est une maladie rare mais exemplaire des étapes successives des progrès scientifiques et thérapeutiques en hématologie. La maladie est due à la survenue au sein d'une cellule souche hématopoïétique d'une anomalie cytogénétique acquise : la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, ou t(9;22) (fig. 6.1), responsable de la formation d'un chromosome 22 raccourci nommé « Philadelphie » car découvert par des chercheurs de cette ville en 1960. Sur le plan moléculaire, la translocation juxtapose le début du gène *BCR* (*breakpoint cluster region*) sur le chromosome 22 à la fin de l'oncogène *ABL* (Abelson) sur le chromosome 9, aboutissant à l'expression d'un ARNm de fusion *BCR-ABL* qui

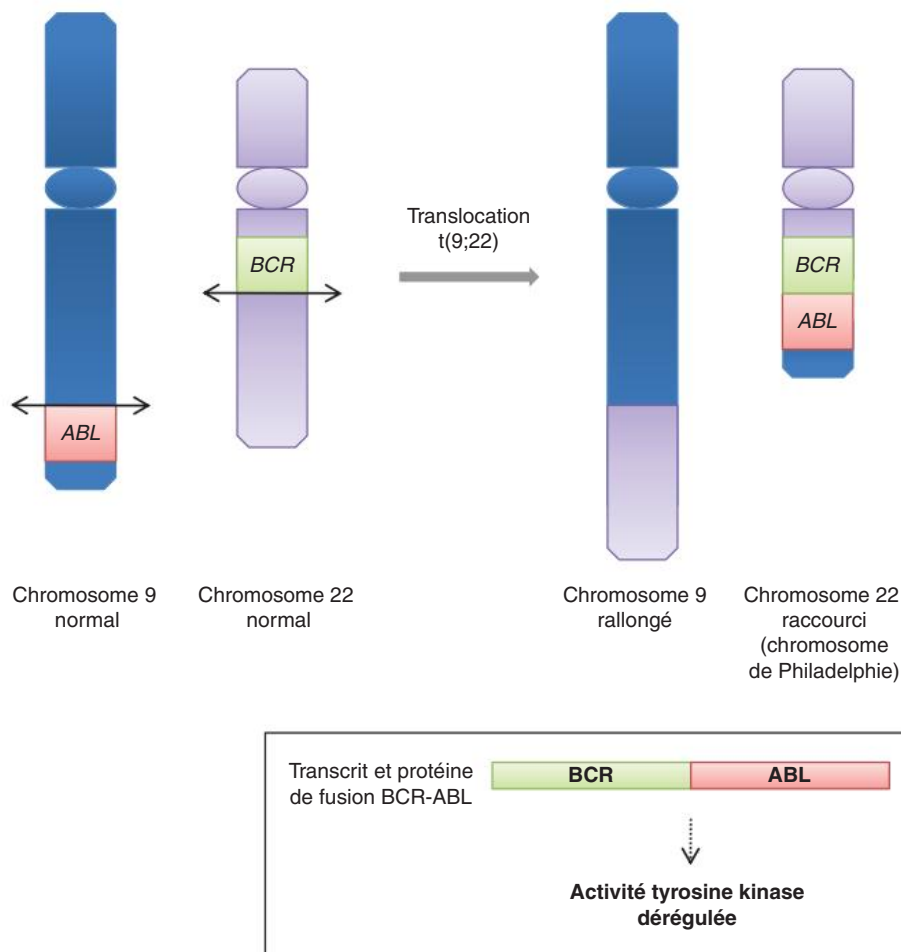


Fig. 6.1. Translocation t(9;22) et formation du gène *BCR-ABL*.

est traduit en une protéine de fusion BCR-ABL. Cette dernière possède une activité tyrosine kinase constitutive responsable de l'activation de nombreuses voies de signalisation, avec pour conséquence :

- une prolifération excessive des cellules de la lignée granuleuse et une diminution de l'apoptose qui expliquent l'hyperleucocytose ;
- une perte de l'adhérence cellulaire au stroma médullaire expliquant la myélémie.

L'étiologie de la maladie est inconnue en dehors des cas secondaires (5 % des cas) à une exposition chronique au benzène ou aux radiations ionisantes (dans le cadre du traitement de cancers, par exemple).

C. Circonstances du diagnostic

A La LMC est une maladie rare (1 à 2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants). La LMC peut survenir à tout âge, mais touche plus fréquemment l'adulte de plus de 60 ans (âge médian = 67 ans). Les hommes sont plus fréquemment atteints (sex ratio 1,3). Il existe des cas pédiatriques, très rares.

Le diagnostic est fréquemment porté à l'occasion d'un hémogramme systématique (40 % des cas). Les circonstances de découverte chez les patients symptomatiques peuvent être un bilan de splénomégalie, la découverte devant une douleur ou une pesanteur de l'hypocondre

gauche, ou un bilan d'asthénie ou d'altération de l'état général. Plus rarement, la LMC peut être révélée par la survenue d'une manifestation thrombotique (fréquence moindre que pour les autres syndromes myéloprolifératifs), par exemple le classique priapisme chez l'homme ou l'occlusion rétinienne artérielle ou veineuse.

D. Diagnostic positif

L'examen clinique retrouve de façon non systématique une splénomégalie, modérée à volumineuse, le plus souvent isolée. Le débord splénique doit être mesuré car il est intégré dans le calcul des scores pronostiques (score de Sokal et score ELTS [*Eutos Long Term Survival*]).

Les examens biologiques retrouvent les éléments suivants.

1. Hémogramme

L'hémogramme montre :

- concernant la lignée granuleuse : une hyperleucocytose franche (souvent > 50 G/l, parfois beaucoup plus importante) constituée de polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles de morphologie normale, accompagnée du passage sanguin de cellules immatures de la lignée granuleuse constituant une myélémie (promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes). La présence d'un excès de polynucléaires basophiles sanguins est très fortement évocatrice, même en l'absence d'une hyperleucocytose marquée. La myélémie est équilibrée, c'est-à-dire constituée essentiellement de cellules matures (métamyélocytes, myélocytes). Un faible pourcentage de myéloblastes circulants est possible, mais il n'y a pas de hiatus leucémique. Le pourcentage de blastes circulants est un des paramètres entrant dans le calcul des scores pronostiques (Sokal et ELTS).
- concernant la lignée érythroblastique : une anémie normochrome normocytaire est possible mais inconstante ;
- concernant la lignée mégacaryocytaire : une thrombocytose en général modérée est fréquente, parfois même isolée.

2. Démarche diagnostique

Toute suspicion de LMC implique de rechercher un transcrite de fusion *BCR-ABL* dans le sang par des techniques de biologie moléculaire (*polymerase chain reaction* [PCR]).

Associée à un hémogramme évocateur, la détection du réarrangement *BCR-ABL* suffit pour affirmer le diagnostic de LMC.

Un myélogramme est cependant obligatoire pour :

- vérifier l'absence d'excès de blastes et affirmer le diagnostic de LMC en phase chronique (versus phase accélérée et phase blastique) ;
- réaliser un caryotype comprenant d'une part la recherche du chromosome Philadelphie (Ph1), soit la translocation t(9;22), et d'autre part la recherche d'anomalies complexes ou additionnelles associées à un pronostic plus défavorable. Le chromosome Ph1 est présent dans pratiquement tous les cas.

La réalisation d'une biopsie ostéomédullaire n'est en règle générale pas nécessaire.

Un bilan métabolique est réalisé avec : uricémie, fonction hépatique, fonction rénale, LDH.

3. Formes cliniques

Rarement, une LMC peut se présenter à l'hémogramme comme une thrombocytose prédominante voire isolée, ou comme une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sans myélémie. La recherche du réarrangement *BCR-ABL* permet le diagnostic. Le test est typiquement demandé en cas de thrombocytose non réactionnelle sans détection des anomalies génétiques associées à la thrombocytémie essentielle (recherche de la mutation JAKV617F négative, et recherche de mutations du gène de la calréticuline [*CALR*] et du récepteur MPL négatives).

E. Diagnostic différentiel

- Devant une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles avec ou sans myélémie, les causes inflammatoires, infectieuses, iatrogènes doivent être recherchées à l'interrogatoire avec un examen clinique précis. Une régénération médullaire peut être évoquée selon le contexte clinique ainsi que l'administration thérapeutique de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF).
- Devant une thrombocytose prédominante, les thrombocytoses réactionnelles et la thrombocytémie essentielle sont évoquées.
- Devant une hyperleucocytose avec myélémie modérée, associée à la présence d'éléments érythroblastiques circulants (érythromyélie) et de dacryocytes au frottis sanguin, le spécialiste évoquera un autre syndrome myéloprolifératif comme une myélofibrose primitive ou secondaire à une maladie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle.
- **B** Devant une hyperleucocytose avec myélémie modérée, polynucléose dystrophique (signes de dysgranulopoïèse) et monocytose, le diagnostic de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est plus probable. De même, un autre syndrome myéloprolifératif/syndrome myélodysplasique beaucoup plus rare, la LMC atypique, se présente comme une hyperleucocytose avec polynucléose dystrophique et myélémie modérée sans monocytose. Dans ces deux cas, on n'observe pas de polynucléose basophile ou éosinophile et la recherche de *BCR-ABL* est négative.

F. Complications et pronostic

A 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 (fig. 6.2) est stéréotypée et se déroule en trois phases :

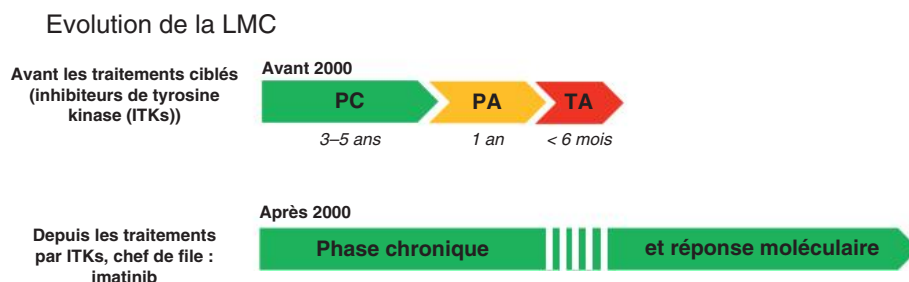


Fig. 6.2. Évolution naturelle de la leucémie myéloïde chronique.

L'évolution spontanée, ou « histoire naturelle », de la maladie est stéréotypée et était 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.

- **B** la LMC débute par une phase chronique, qui dure en moyenne 5 ans ; la majorité des patients sont en phase chronique au moment du diagnostic ;
 - une phase d'accélération suit la phase chronique ; elle est inconstante, dure en moyenne de 12 à 18 mois et précède la phase dite de transformation aiguë. Elle peut se traduire cliniquement par un amaigrissement, une fièvre sans infection, des douleurs osseuses, des sueurs nocturnes, une augmentation du volume de la rate. Biologiquement, une basophilie, des blastes sanguins qui apparaissent et une thrombopénie $< 100 \text{ G/l}$ sont des signes évocateurs à l'hémogramme ;
 - la phase de transformation aiguë ou phase blastique correspond à une évolution en leucémie aiguë de la LMC. Il s'agit dans deux tiers des cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et dans un tiers des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) B (les cas de LAL T sont exceptionnels). Ces évolutions de la maladie sont de pronostic très défavorable. Cette possibilité d'évolution doit être connue, mais est maintenant devenue très exceptionnelle du fait des traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).
- A** Le diagnostic de LMC est parfois (5 à 10 % des cas) posé au stade de la phase accélérée ou même 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 de $\geq 15\text{--}29 \%$ (phase accélérée) ou $\geq 30 \%$ (phase blastique myéloïde) selon l'ELN ($\geq 20 \%$ pour l'OMS).

G. Principes du traitement

1. Inhibiteurs de tyrosine kinase

B Le traitement de la LMC a été révolutionné au début des années 2000 par la découverte d'une thérapie ciblée, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dont le chef de file est l'imatinib. Ces médicaments administrés par voie orale (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib) sont capables de bloquer l'activité tyrosine kinase de la protéine chimérique BCR-ABL en empêchant l'ATP de se fixer au domaine kinase de *BCR-ABL*. Les ITK ont supplanté tous les autres traitements autrefois utilisés ainsi que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Grâce aux ITK, l'espérance de vie des patients atteints de LMC est quasi identique à celle de la population générale ; le rôle du spécialiste consiste à trouver une bonne adéquation entre efficacité et tolérance/qualité de vie.

L'imatinib est toujours largement utilisé en première ligne à la dose initiale de 400 mg par jour per os ; il peut être responsable d'effets indésirables chroniques comme des diarrhées et douleurs/crampes musculaires.

C Les ITK de deuxième génération (dasatinib, nilotinib, bosutinib) ont été développés pour les situations d'échec ou d'intolérance à l'imatinib. Le nilotinib et le bosutinib peuvent également être prescrits et remboursés en première intention en France. Un inhibiteur de troisième génération, le ponatinib, est surtout réservé aux patients résistant aux autres ITK. Plus puissants que l'imatinib, les inhibiteurs de deuxième et troisième générations peuvent parfois entraîner des effets secondaires graves (complications thrombotiques, hypertension artérielle pulmonaire entre autres).

Les ITK n'ont cependant pas la capacité d'éradiquer la totalité des cellules leucémiques BCR-ABL+. Un arrêt durable du traitement par ITK est possible chez une faible proportion de patients après plusieurs années de traitement et l'obtention d'une très bonne réponse moléculaire. La compréhension des mécanismes sous-jacents au succès de l'arrêt des ITK représente actuellement un enjeu majeur pour la communauté médicale et scientifique.

2. Surveillance et suivi de la maladie

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

- un examen clinique avec palpation de la rate (la splénomégalie doit disparaître rapidement sous traitement);
- une surveillance de l'hémogramme, fréquente au début pour suivre la diminution puis la normalisation de la leucocytose, la disparition de la myélémie et des autres anomalies présentes au diagnostic, jusqu'à la normalisation complète appelée réponse hématologique complète (en cas de réponse optimale dans le 1^{er} mois de traitement);
- une surveillance cytogénétique imposant un caryotype sur moelle tous les 6 mois jusqu'à ce que la t(9;22) soit indétectable, ou réponse cytogénétique complète (en cas de réponse optimale au 6^e mois de traitement);
- une surveillance moléculaire de la décroissance du taux de transcrit *BCR-ABL* (PCR quantitative des ARNm chimériques BCR-ABL), réalisée sur un prélèvement sanguin trimestriel puis semestriel. Cette surveillance est pratiquée à vie, même lorsque le transcrit est indétectable car il persiste toujours une maladie résiduelle représentée par des cellules souches leucémiques BCR-ABL+ très immatures au sein de la moelle.

Un des enjeux du spécialiste est d'éduquer le patient et de le convaincre de la nécessité d'une observance parfaite au traitement par ITK, obligatoire pour l'obtention d'une bonne réponse.

3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Ⓢ L'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches n'est presque plus utilisée depuis l'ère de la thérapie ciblée par ITK. Elle garde quelques indications en cas de transformation aiguë, de résistance aux ITK ou chez les enfants.

Points clés

- La LMC est un syndrome myéloprolifératif de présentation et d'évolution très homogènes, dont l'histoire naturelle sans traitement est très grave (transformation en leucémie aiguë).
- Le diagnostic de LMC est aisé grâce à l'existence de la translocation équilibrée et réciproque t(9;22) détectable par des techniques cytogénétiques ou moléculaires.
- Le pronostic de la maladie a été révolutionné depuis les années 2000 grâce à la découverte d'une thérapie ciblée à activité antityrosine kinase (ITK).

III. Maladie de Vaquez

A. Définition

Ⓐ La maladie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée rouge (ou lignée érythroblastique), et se traduisant cliniquement et biologiquement par une polyglobulie – ou érythrocytose, c'est-à-dire une augmentation pathologique de la quantité absolue de globules rouges dans la circulation sanguine –, parfois également accompagné 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 thrombose et à long terme par un risque de transformation en myélofibrose, voire en myélodysplasie ou leucémie aiguë.

B. Physiopathologie

B 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 », contrairement aux polyglobulies secondaires. Comme tous les syndromes myéloprolifératifs, il s'agit d'une hémopathie maligne clonale touchant la cellule souche hématopoïétique. On trouve dans la moelle osseuse une hyperplasie myéloïde globale prédominant sur la lignée érythroblastique. Les progéniteurs hématopoïétiques se caractérisent par une autonomie de croissance 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. On parle de pousse autonome, ou de colonies endogènes.

Ces anomalies de prolifération cellulaire sont liées à l'existence d'une mutation du gène codant la protéine tyrosine kinase JAK2, la mutation JAK2V617F (fig. 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 dans la maladie de Vaquez et le caryotype est souvent normal.

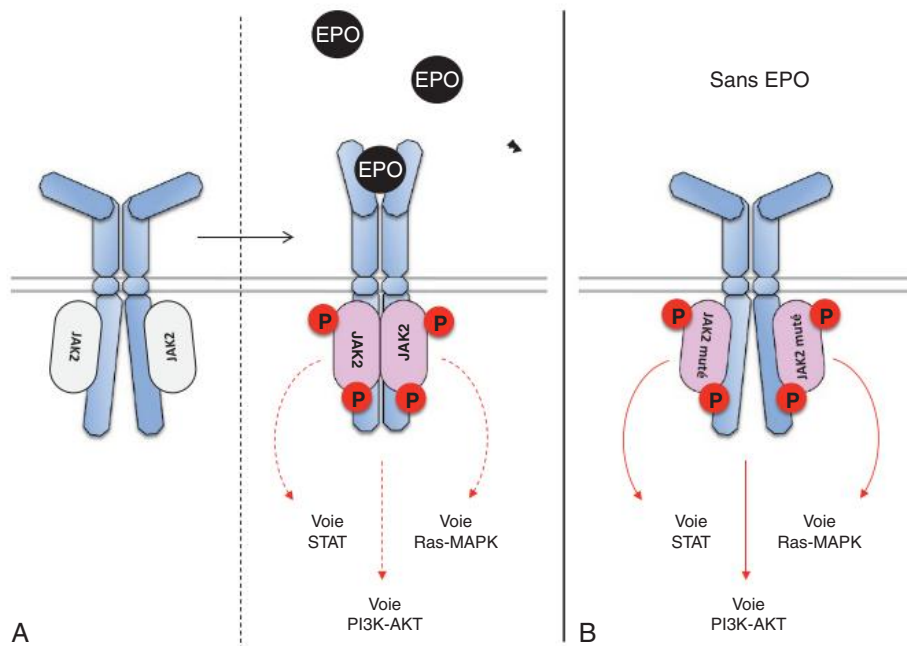


Fig. 6.3. Effet de la mutation activatrice V617F sur la protéine JAK2.

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 activent 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

A 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 en rapport avec l'hyperviscosité : signes vasculaires (thrombose veineuse ou artérielle) ou neurosensoriels (céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies) ;
- un signe lié au syndrome myéloprolifératif, principalement prurit à l'eau (prurit aquagénique), très évocateur, ou une splénomégalie ;
- érythromélagies (plus fréquentes dans les thrombocytémies essentielles mais possibles dans la maladie de Vaquez).

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

D. Diagnostic positif

1. Hémogramme

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

- homme : hémoglobine > 165 g/l ;
- femme : hémoglobine > 160 g/l.

L'hématocrite est souvent utilisé pour parler de polyglobulie car il est un reflet plus fidèle de l'augmentation de la masse globulaire. Les seuils définis par l'OMS sont de 48 % chez la femme et de 49 % chez l'homme.

Par définition, la détermination isotopique du volume globulaire, si réalisée, retrouve une augmentation supérieure de 25 % à la valeur normale, mais cet examen n'est pas utile dans la majorité des cas (voir plus loin).

Il existe dans deux tiers des cas une hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile et sans myélémie ainsi qu'une hyperplaquettose.

N.B. : La vitesse de sédimentation (VS), sans intérêt diagnostique ici, est traditionnellement très basse.

2. Démarche diagnostique

Devant un hémogramme évoquant une polyglobulie, on recherche à l'examen clinique, avant de pratiquer des examens complémentaires, des signes en faveur d'une hémococoncentration (déshydratation, prise de diurétiques), puis des signes en faveur d'une étiologie pour une polyglobulie secondaire : notion de tabagisme, arguments en faveur d'un syndrome d'apnée du sommeil, signes d'hypoxie (insuffisance respiratoire, anomalie cardiaque), etc.

Dans la maladie de Vaquez, l'examen clinique peut montrer une splénomégalie, des signes d'hyperviscosité, de prurit, ou liés à une complication thrombotique inaugurale (phlébite, accident ischémique transitoire [AIT], accident vasculaire cérébral [AVC]).

En l'absence de cause secondaire de polyglobulie, il convient de rechercher la mutation de *JAK2* à partir d'un prélèvement sanguin. Le résultat, présence ou absence de mutation de *JAK2*, va conditionner la suite de la démarche diagnostique.

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 (voir plus loin « E. Diagnostic différentiel »), ce qui a conduit à une classification diagnostique des syndromes myéloprolifératifs comportant des critères majeurs et mineurs, établie par l'OMS en 2016.

Critères diagnostiques de maladie de Vaquez (classification OMS 2016)

- Trois critères majeurs :
 - hémoglobine supérieure à 165 g/l (homme) ou 160 g/l (femme) à l'hémogramme, ou Ht > 49 % chez l'homme, > 48 % chez la femme, ou augmentation de la masse sanguine (ce premier critère est obligatoire);
 - mise en évidence à la biopsie ostéoméduleuse d'une hypercellularité touchant les trois lignées (pan-myélose) avec prolifération mégacaryocytaire pléomorphe;
 - présence de la mutation V617F de *JAK2* ou d'une mutation de l'exon 12 de *JAK2*.
- Un critère mineur :
 - concentration sanguine d'érythropoïétine (EPO) basse.
- Le diagnostic de maladie de Vaquez est acquis lorsqu'on a :
 - les trois critères majeurs;
 - ou les deux premiers critères majeurs et le critère mineur.

Devant une polyglobulie, la réalisation des examens permettant l'obtention des critères diagnostiques peut être programmée dans l'ordre suivant, *du plus simple au plus invasif* :

- recherche de la mutation *JAK2* sur un prélèvement sanguin;
- dosage de l'EPO sérique (réalisé avant toute saignée);
- biopsie ostéoméduleuse 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 écarté (une mutation de *JAK2* étant présente dans plus de 95 % des cas de maladie de Vaquez).

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

- affirmation de la polyglobulie vraie par une détermination isotopique du volume globulaire, sauf en cas d'Hb/Ht très élevés;
- recherche approfondie d'une étiologie de polyglobulie secondaire;
- recherche des critères en faveur d'une maladie de Vaquez *JAK2* négative par la réalisation d'autres examens spécialisés (biopsie médullaire si non réalisée jusqu'à présent, cultures de progéniteurs érythroblastiques, caryotype, recherche d'autres mutations rarissimes).

Détermination isotopique du volume globulaire, ou masse sanguine

La maladie de Vaquez est une polyglobulie vraie (par opposition aux fausses polyglobulies, voir ci-dessous « E. 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, ou d'hémoglobine supérieure à 185 g/l chez un homme ou supérieure à 165 g/l chez une femme. En pratique, cet examen est de moins en moins pratiqué et réservé à des cas difficiles. 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

(Voir ci-dessous « E. Diagnostic différentiel ».)

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

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

La concentration d'EPO sérique est en principe élevée dans les polyglobulies secondaires, mais il existe des zones de recouvrement rendant l'interprétation parfois difficile.

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

Ces éléments sont les suivants :

- absence de signes en faveur d'une polyglobulie secondaire ;
- prurit à l'eau ;
- splénomégalie ;
- hyperleucocytose ;
- thrombocytose.

On peut aussi réaliser des cultures des progéniteurs érythroblastiques in vitro : on recherche une « pousse spontanée », c'est-à-dire l'obtention de colonies érythroblastiques sans adjonction d'EPO. Cet examen très spécialisé tend néanmoins à être abandonné au profit des tests moléculaires.

E. Diagnostic différentiel

1. Absence de polyglobulie ou « fausses » polyglobulies

Dans certaines situations cliniques, l'hémoglobine et l'hématocrite sont augmentés, mais il n'y a pas de polyglobulie.

Hémoconcentrations

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

État de pléthore, ou syndrome de Gaisbock

Cela concerne souvent les hommes jeunes, sédentaires, présentant une surcharge pondérale et d'autres facteurs de risque vasculaire associés. La mesure de la masse globulaire est normale.

N.B. : Les syndromes thalassémiques mineurs ne sont pas des diagnostics différentiels. En effet, ils associent nombre de globules rouges élevé, microcytose et hypochromie, mais hématocrite et hémoglobine ne sont pas augmentés, ce qui exclut une polyglobulie par définition.

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* avec un bilan martial qui révélera la carence en fer.

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

2. Il y a bien une polyglobulie ou polyglobulies « vraies »

Polyglobulies secondaires

Le principal diagnostic à évoquer est une polyglobulie secondaire. Les polyglobulies secondaires peuvent être séparées selon le mécanisme physiopathologique : sécrétion appropriée d'EPO (réponse à l'hypoxie) ou sécrétion inappropriée d'EPO, d'origine tumorale.

Les polyglobulies secondaires ont en commun :

- par définition, une augmentation de la masse globulaire ;
- une absence de mutation de *JAK2* ;
- une EPO sérique non diminuée ou élevée ;
- la disparition de la polyglobulie après le traitement de la cause.

Hypoxie

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'apnée du sommeil, la polyglobulie d'altitude (physiologique), les shunts artérioveineux, les cardiopathies cyanogènes, un tabagisme important ou les hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène.

Tumeurs

Ces sont les tumeurs suivantes :

- rein : cancer surtout, avec peu de signes cliniques, d'où l'importance de l'imagerie abdominale ;
- 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

B 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 citées.

Il convient de ne pas réaliser de biopsie médullaire (examen invasif) en cas de suspicion de polyglobulie secondaire. Néanmoins, le diagnostic différentiel est parfois délicat et relève du spécialiste.

3. Autres syndromes myéloprolifératifs

A La mutation V617F de *JAK2* est retrouvée dans les autres syndromes myéloprolifératifs non-LMC : thrombocytémie 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 vasculaire avec des thromboses et plus rarement des hémorragies qui peuvent être révélatrices. Les risques à long terme sont hématologiques, avec 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, les thromboses sont liées à l'hyperviscosité engendrée par la polyglobulie, à l'hypermolémie, à l'hyperplaquettose, mais aussi à des anomalies intrinsèquement liées au syndrome myéloprolifératif. À noter la survenue possible de thromboses dans des territoires inhabituels, notamment des thromboses splanchniques devant lesquelles il faut systématiquement rechercher une mutation de JAK2V617F, même si l'hémogramme est normal ou proche de la normale.

La prévention des événements thrombotiques est un des objectifs majeurs du traitement.

2. Hémorragies

À l'inverse des thromboses, il existe un risque hémorragique dans la maladie de Vaquez, surtout en cas de thrombocytose importante associée ; il est favorisé 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

B Les complications à long terme sont communes à tous les syndromes myéloprolifératifs : risque de transformation en myélofibrose secondaire ou en LAM. 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. La transformation peut être précédée par une phase de syndrome myélodysplasique. Les rôles respectifs de l'évolution naturelle de la maladie et des traitements utilisés ne sont pas clairs.

4. Pronostic

L'évolution de la maladie de Vaquez est grevée d'une morbimortalité secondaire aux complications thrombo-hémorragiques et aux évolutions phénotypiques. La survie médiane est de l'ordre de 75 % à 15 ans. Les patients atteints de maladie de Vaquez ont globalement une survie diminuée par rapport à la population générale, contrairement aux patients atteints de thrombocytémie essentielle.

G. Principes du traitement

A Le but principal du traitement initial est la prévention des accidents thrombo-emboliques. Celle-ci est assurée en maintenant l'hématocrite au-dessous de 45 %, en traitant l'hyperpla-

quettose, et grâce à un traitement antiagrégant (aspirine à faible dose) ou anticoagulant en cas de premier épisode veineux.

La lutte contre les facteurs classiques de risque vasculaire (obésité, tabac, hypertension artérielle, sédentarité) est primordiale et fait partie de la prise en charge de la maladie de Vaquez. Le contrôle de l'hématocrite est assuré en premier lieu par des saignées qui constituent le traitement d'attaque et peuvent être poursuivies au long cours. Un traitement par un médicament cytoréducteur est indiqué chez les sujets de plus de 60 ans ou ayant un antécédent de thrombose (patients de haut risque), ou chez les patients chez qui les saignées seules sont mal tolérées. Le médicament le plus prescrit est l'hydroxyurée.

Le choix et la mise en route d'un traitement spécifique de la maladie sont effectués par un médecin spécialisé en hématologie après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement médical n'est pas curateur et le médecin généraliste est impliqué dans la surveillance au long cours de cette maladie chronique.

1. Saignées

B 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 convient de respecter (prévenir le patient et le médecin référent) et, de cette façon, freinent l'érythropoïèse.

Les saignées répétées favorisent la survenue ou l'aggravation d'une hyperplaquettose (à cause de la carence en fer qu'elles induisent), qui peut en soi justifier la mise en route d'un traitement cytoréducteur. Cela explique qu'elles ne peuvent pas, le plus souvent, être le seul traitement au long cours.

Chaque saignée est réalisée par ponction veineuse d'environ 300 à 400 ml de sang et est répétée deux à trois fois par semaine en traitement d'attaque jusqu'à obtention d'un hématocrite inférieur à 45 %, puis tous les 1 à 3 mois en fonction de l'hématocrite.

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 sont utilisés en cas de thrombose veineuse.

3. Myélofreinateurs

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

Hydroxyurée ou hydroxycarbamide (Hydrea®)

C C'est le médicament le plus utilisé et qui a l'autorisation de mise sur le marché (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 (contrôle mensuel de la NFS). Ce médicament entraîne une macrocytose sans conséquence particulière. Ses principaux effets indésirables sont cutanés (sécheresse cutanée, ulcères de jambe ; l'hydroxyurée favorise le développement de tumeurs cutanées).

Ruxolitinib (Jakavi®)

Le ruxolitinib est un inhibiteur de kinase qui cible *JAK1* et *JAK2*. Initialement utilisé en cas d'évolution en myélofibrose secondaire, ce médicament a obtenu une AMM en deuxième ligne dans le traitement de la maladie de Vaquez.

Pipobroman (Vercyte®)

C'est une alternative à l'hydroxyurée : comprimés à 25 mg, même type de traitement et de surveillance qu'avec l'Hydréa®. Ce médicament a un potentiel leucémogène plus important que l'hydroxyurée et doit être réservé en deuxième intention et 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 est plus volontiers prescrit chez les sujets jeunes et les femmes enceintes, par un médecin spécialisé.

Points clés

- La maladie de Vaquez est une polyglobulie vraie : la masse globulaire totale dépasse 125 % de la valeur normale.
- C'est une polyglobulie primitive : elle est due à une transformation néoplasique de la cellule souche hématopoïétique suite à une mutation de *JAK2*.
- On peut évoquer une maladie de Vaquez à l'hémogramme quand l'hémoglobine sanguine dépasse 165 g/l chez l'homme et 160 g/l chez la femme, ou un hémocrite élevé (48 % chez la femme, 49 % chez l'homme).
- 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 (EPO) sérique est basse.
- La maladie de Vaquez est définie selon l'OMS par des critères diagnostiques majeurs et mineurs.
- On élimine la majorité des polyglobulies secondaires avec un examen clinique, une échographie abdominale, la mesure des gaz du sang artériel (ou de la saturation en O₂) et le dosage d'EPO.
- Les thromboses constituent la principale complication à redouter tout au long de la vie. La prévention des événements thrombotiques est un des objectifs majeurs du traitement.
- L'évolution en leucémie aiguë ou l'évolution en myélofibrose secondaire sont deux complications tardives et de mauvais pronostic observées en général après 10 à 20 ans d'évolution.
- Les saignées sont le premier traitement à mettre en place, en association avec l'aspirine à dose antiagrégante.
- Un traitement myélofreinateur doit être débuté chez les patients de plus de 60 ans et/ou ayant un antécédent de thrombose.

IV. Thrombocytémie essentielle

A. Définition

A La thrombocytémie primitive, plus souvent appelée thrombocytémie 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 proche de la normale pour les patients atteints si elle est bien prise en charge.

B. Physiopathologie

B Environ la moitié des cas de thrombocytémie 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.

Des mutations du gène *CALR* codant pour la calréticuline sont observées dans les cas non mutés pour *JAK2*. Les mutations de *CALR* entraînent un renforcement de la liaison de la calréticuline au récepteur à la thrombopoïétine (MPL), ce qui induit un signal de prolifération comme en présence de son ligand. La thrombocytémie essentielle est aussi parfois liée à des mutations touchant directement le MPL et provoquant son activation constitutive et non régulée.

Il n'y a pas d'anomalie cytogénétique spécifique de la thrombocytémie essentielle et le caryotype médullaire est le plus souvent normal (fig. 6.4).

Les trois mutations conduisent à une activation de la voie JAK-STAT à l'origine de la prolifération cellulaire.

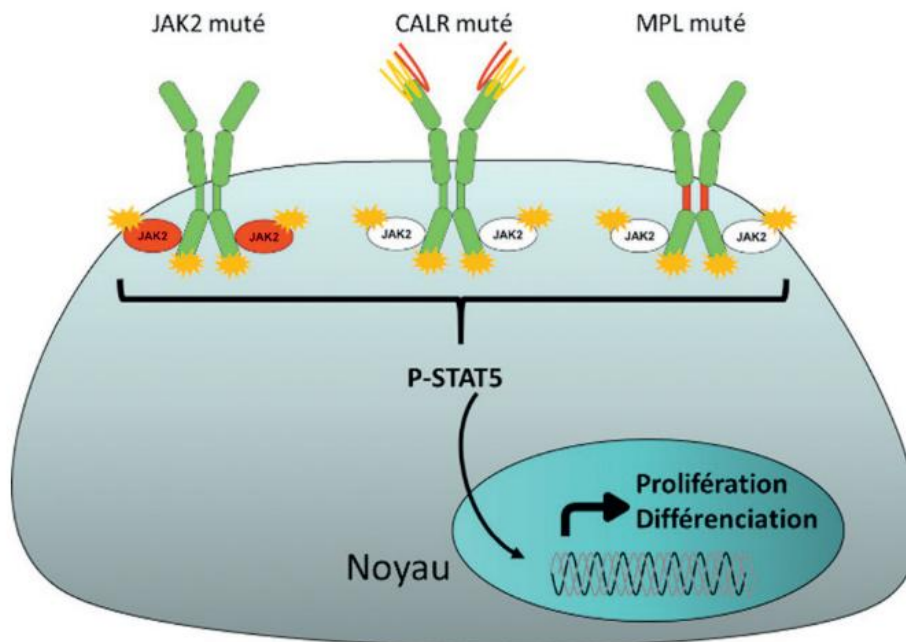


Fig. 6.4. Effet des mutations oncogéniques de *JAK2*, *CALR* et *MPL*.

Les trois mutations conduisent à une activation de la voie JAK-STAT à l'origine de la prolifération cellulaire.

C. Circonstances du diagnostic

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

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

- des érythromélgies : 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 ne retrouve habituellement pas de splénomégalie.

D. Diagnostic positif

1. Hémogramme

L'hémogramme montre :

- une thrombocytose > 450 G/l le plus souvent isolée, parfois très importante (jusqu'à plus de 2000 G/l) ;
- éventuellement, une discrète hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sans myélémie ;
- des chiffres d'hémoglobine et d'hématocrite normaux.

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, comme un syndrome inflammatoire ou une carence martiale (voir « E. Diagnostic différentiel »).

Ensuite, seront recherchées sur un prélèvement sanguin les mutations de *JAK2* (positives dans 50 à 60 % des cas), puis de *CALR* (positive dans 25 % des cas environ) et de *MPL* (rares). Il ne faut pas oublier d'éliminer une forme thrombocytémique de LMC par une recherche du transcrite *BCR-ABL*.

En cas d'absence de mutation (triple négatif, environ 15 % des cas), le diagnostic repose sur l'histologie médullaire et l'exclusion des diagnostics différentiels.

Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle (OMS 2016)

Le diagnostic de thrombocytémie essentielle requiert les quatre critères majeurs ou les trois premiers critères majeurs et le critère mineur

Critères majeurs

- Plaquettes > 450 G/l.
- Biopsie ostéomédullaire avec prolifération prédominante de la lignée mégacaryocytaire (mégacaryocytes matures) sans augmentation des lignées granuleuse et érythroblastique. Très rarement, augmentation minime de la fibrose réticulinique.
- Absence des critères diagnostiques de LMC *BCR-ABL1* + ; polyglobulie primitive, myélofibrose primitive, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde.
- Mutation des gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL*.

Critère mineur

Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle.

E. Diagnostic différentiel

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

1. Thrombocytoses secondaires ou réactionnelles

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

Les thrombocytoses secondaires chroniques dépassent rarement 800 G/l. Les deux étiologies principales sont la carence martiale et un syndrome inflammatoire chronique. On recherche 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 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 qui peuvent même être 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 de saignements digestifs associés induisant une carence martiale, ou dans certaines formes particulières de thromboses (thromboses splanchniques et syndrome de Budd-Chiari responsables d'une splénomégalie par hypertension portale, pouvant masquer la polyglobulie sur l'hémogramme). 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 débutante par un tableau proche de celui d'une thrombocytémie essentielle. Les mutations de *JAK2*, de *CALR* ou de *MPL* sont présentes également. Néanmoins, il y a en règle une érythro-myélémie (érythroblastes circulants et myélémie) et des dacryocytes (hématies en larmes) sur le frottis sanguin, et une splénomégalie plus ou moins franche. 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

B Certaines formes de syndromes myélodysplasiques s'accompagnent de thrombocytose. Il faut évoquer cette possibilité en cas d'anémie (non carencielle) qui n'est habituellement pas observée dans la thrombocytémie essentielle. 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

A Le principal risque initial et qui persiste à court et moyen terme est thrombotique. Ces complications peuvent être révélatrices. Les thromboses sont à redouter tout au long de l'évolution. Artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperplaquettose, 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. Les principaux facteurs de risques thrombotiques utilisés pour identifier les patients de haut risque sont la présence d'un antécédent de thrombose, un âge supérieur à 60 ans et la présence d'une mutation de *JAK2*.

Dans la thrombocytémie 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) ou à un syndrome de Willebrand acquis associé. Ce risque est plus important en cas de thrombocytose extrême (supérieure à 1500 G/l) et majoré par la prescription d'antiagrégants plaquet-taires. Les gestes invasifs (biopsie, chirurgie, actes dentaires) doivent être réalisés avec précaution, en prenant en compte ce risque hémorragique, tant que les plaquettes sont élevées.

3. Complications à long terme

B Le risque à long terme est la transformation hématologique en leucémie aiguë myéloïde ou en myélofibrose, 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 au moins 20 ans d'évolution.

4. Pronostic

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

G. Principes du traitement

B Le but principal du traitement initial est la prévention des accidents thrombo-emboliques. Comme dans la maladie de Vaquez, les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être recherchés et corrigés systématiquement (tabac, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, etc.). On utilise en général un traitement antiagrégant plaquettaire sous la forme d'aspirine à faible dose. 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.

Le choix et la mise en route d'un traitement spécifique de la maladie sont effectués par un spécialiste en hématologie. Le traitement médical n'est pas curatif et le médecin référent est impliqué dans la surveillance au long cours de cette maladie chronique. Les médicaments utilisés sont l'hydroxyurée (le plus utilisé), l'anagrélide (agissant spécifiquement sur la lignée mégacaryocytaire) et l'interféron α_2 -pégylé utilisé hors AMM.

1. Myélofreinateurs

C L'objectif est de normaliser le chiffre de plaquettes, même si on sait que cela ne fait pas complètement disparaître le risque de thrombose. Un traitement myélofreinateur est formellement 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 1500 G/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, cependant jamais démontré. 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 thrombocytémie 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 thrombocytémie 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 thrombocytémie essentielle sont associés à la mutation de *JAK2*, et des mutations de *CALR* ou *MPL* ont été décrites dans la majorité des autres cas.
- Tous les syndromes myéloprolifératifs peuvent se révéler par une hyperplaquettose et le diagnostic précis peut parfois être difficile (importance de la biopsie ostéomédullaire et de la recherche de *BCR-ABL*).
- Le traitement vise surtout à prévenir les thromboses artérielles et veineuses.

Item 296 – Agranulocytose médicamenteuse

- I. Définition et mécanismes
- II. Diagnostic positif
- III. Diagnostic différentiel
- IV. Traitement et évolution
- V. Prise en charge d'une agranulocytose fébrile

Situations de départ

- 44 – Hyperthermie/fièvre
- 216 – Anomalie des leucocytes
- 221 – Interprétation d'un myélogramme
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme
- 348 – Suspicion d'un effet indésirable des médicaments ou d'un soin

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Neutropénie profonde < 0,5 G/l
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes : origine centrale (toxicité médullaire) ou périphérique (immuno-allergique).
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances de découverte : asymptomatique (révélée par des examens biologiques systématiques) ou tableau infectieux (installation brutale et inopinée)
A	Diagnostic positif	Connaître les signes du tableau infectieux : fièvre, non documentée dans 60 % des cas ; lésions ulcéronécrotiques au niveau des muqueuses (angine ulcéronécrotique)
A	Diagnostic positif	Connaître les signes de l'hémogramme : neutropénie sévère (< 0,5G/l, isolée (mécanisme immuno-allergique) ou pancytopénie (mécanisme toxique, chimiothérapie anticancéreuse), recherche de cellules anormales (blastés)
A	Diagnostic positif	Indication du myélogramme
A	Étiologie	Savoir conduire l'enquête étiologique
A	Identifier une urgence	Connaître les éléments clés de la prise en charge
B	Suivi et/ou pronostic	Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire post-chimiothérapique (durée variable selon l'intensité de la chimiothérapie)

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Suivi et/ou pronostic	Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle : arrêt du médicament en cause immédiat et définitif ; si pas de restauration hématopoïétique spontanée, le traitement sera celui des aplasies médullaires graves
A	Suivi et/ou pronostic	Agranulocytose aiguë médicamenteuse : arrêt du médicament en cause immédiat et définitif, remontée des PNN > 0,5 G/l habituellement obtenue en 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement en cause, remise obligatoire d'un certificat proscrivant définitivement le médicament responsable

I. Définition et mécanismes

A. Définition

A 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 polynucléaires neutrophiles (PNN) du sang circulant. En pratique, l'agranulocytose est définie par une neutropénie profonde de grade IV (< 0,5 G/l). Le risque majeur d'une agranulocytose, quel qu'en soit le mécanisme, est infectieux.

B. Physiopathologie

B Il existe deux grands types d'agranulocytose médicamenteuse.

1. Origine centrale liée à un mécanisme de toxicité médullaire

Dans le cas des agranulocytoses secondaires à une altération de la production médullaire des polynucléaires neutrophiles 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 post-chimiothérapique (nadir) dépend de plusieurs facteurs : la nature et la dose de la chimiothérapie elle-même, l'âge, les thérapeutiques antérieures, la maladie causale et son statut (rémission ou non).

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.

2. Origine périphérique liée à un mécanisme immunoallergique

Les agranulocytoses aiguës médicamenteuses, d'origine périphérique immunoallergique, intéressent uniquement la lignée granulocytaire. Les lignées érythrocytaire et plaquettaire sont normales, l'agranulocytose est isolée. 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 + protéine⁸ ». 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 polynucléaire neutrophile) et activent le complément, produisant une disparition rapide (en quelques heures) des polynucléaires neutrophiles du sang périphérique. Ce type d'agranulocytose est aigu et brutal. Il est plus rare aujourd'hui, depuis l'éviction des dérivés du pyramidon et de la phénylbutazone. Du fait de leur faible incidence (de l'ordre de 2 à 16 cas pour un million par an), le risque d'agranulocytose est généralement méconnu par les essais thérapeutiques prémarketing et il est nécessaire d'y penser devant l'introduction de toute nouvelle classe thérapeutique ou la modification substantielle d'un médicament antérieurement considéré comme « non suspect ».

II. Diagnostic positif

A Le diagnostic positif (agranulocytose) repose sur l'hémogramme (PNN < 0,5 G/l) et le diagnostic étiologique (origine médicamenteuse) sur l'interrogatoire et le myélogramme.

A. Diagnostic clinique

1. Circonstances de découverte

La découverte d'une agranulocytose peut être :

- fortuite, à l'occasion d'un hémogramme systématique ;
- à l'occasion d'un hémogramme de surveillance d'un traitement connu pour donner des agranulocytoses immunoallergiques (antithyroïdiens de synthèse, etc.) ou d'une chimiothérapie ;
- à l'occasion d'un syndrome infectieux.

L'agranulocytose aiguë médicamenteuse (immunoallergique) est essentiellement observée chez l'adulte, avec une prédominance féminine. 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 est souvent d'apparition progressive, dose et 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 (anti-ulcéreux efficaces désormais très peu utilisés) justifient ainsi une surveillance particulière (surveillance des hémogrammes et éducation du patient avec ordonnance d'hémogramme à réaliser en urgence en cas de fièvre).

L'agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire post-chimiothérapie est habituellement prévisible et attendue ; elle est dépistée par des contrôles systématiques de l'hémogramme. À la symptomatologie infectieuse peuvent se surajouter, à des degrés variables, un syndrome anémique et des signes hémorragiques cutanéomuqueux, traduisant l'atteinte associée des lignées érythrocytaire et plaquettaire.

⁸. Plus rarement, le médicament altère une protéine de la membrane du granulocyte et produit des autoanticorps.

2. Tableau infectieux

Le tableau infectieux est souvent d'installation brutale quel que soit le mécanisme. En effet, le risque infectieux est fonction de la profondeur de la neutropénie et majeur en dessous de 0,5 G/l. Dans les formes toxiques, la neutropénie est d'installation plus progressive, tandis que les formes immunoallergiques sont brutales. Au cours d'une agranulocytose ou d'une aplasie, la fièvre est définie par température $\geq 38,3$ °C une fois ou ≥ 38 °C à deux reprises à au moins 1 heure d'intervalle. La présentation clinique est souvent pauvre, la fièvre pouvant être le seul symptôme. L'infection peut aussi être bien localisée (cutanée, ORL, pneumologique, etc.) ou généralisée (bactériémie) avec ou sans signes de gravité. Les localisations cutanée, pulmonaire et périnéale sont un critère de gravité. Il faut bien examiner le périnée de tout patient en agranulocytose ou aplasie fébrile. Le tableau clinique peut également comporter des lésions ulcéronécrotiques au niveau des muqueuses, qui sont en relation directe avec le déficit en PNN. Ces lésions sont hyperalgiques, creusantes, susceptibles de se surinfecter, et prédominent au niveau de la cavité buccale (« angine ulcéronécrotique », extrêmement évocatrice), mais elles peuvent intéresser toutes les muqueuses. Il peut également s'agir d'un tableau infectieux résistant à une antibiothérapie de première intention bien conduite. Néanmoins, l'absence de foyer infectieux local est habituelle à la phase initiale, le profond déficit en PNN ne permettant pas la formation de pus. On distingue trois tableaux cliniques : les fièvres cliniquement documentées (signes cliniques et/ou radiologiques sans documentation microbiologique) dans 10 % des cas, les fièvres microbiologiquement documentées (documentation microbiologique qu'il y ait ou non un foyer) dans 30 % des cas, et les fièvres d'origine inconnue (pas de documentation ni clinique, ni microbiologique) dans 60 % des cas.

B. Diagnostic biologique

1. Hémogramme

Dans les agranulocytoses vraies, le nombre des PNN est inférieur à 0,2 G/l et parfois égal à zéro. La neutropénie est sévère (risque infectieux majeur) au-dessous de 0,5 G/l (neutropénie de grade IV), si bien qu'on parle d'agranulocytose en dessous de 0,5 G/l (définition). Pour rappel, la neutropénie est définie par un nombre de PNN $< 1,5$ G/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 l'examen du frottis sanguin au microscope 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 la profondeur est variable et peut être majeure (pancytopénie plus ou moins sévère) ;
- dans l'agranulocytose de mécanisme immunoallergique, la leucopénie est fréquente, avec agranulocytose souvent complète (0 G/l de PNN), persistance des autres populations leucocytaires circulantes sur la formule leucocytaire (lymphopénie fréquemment associée), et absence de cellules anormales (blastes, cellules lymphomateuses). La neutropénie est habituellement isolée, sans anémie ni thrombopénie.

2. Myélogramme

Un myélogramme est indispensable devant toute agranulocytose, sauf si celle-ci est secondaire à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse et qu'elle survient dans les délais attendus.

Le myélogramme a un rôle à la fois diagnostique, en confirmant l'atteinte de la lignée granulocytique ; pronostique, en évaluant le début de la régénération de cette lignée, notamment la présence de précurseurs avancés dans la maturation comme les promyélocytes ; et étiologique, en éliminant les diagnostics différentiels. Dans le cas d'une agranulocytose médicamenteuse,

les frottis médullaires sont de richesse diminuée, liée à la disparition totale ou partielle de la lignée granuleuse, avec respect des mégacaryocytes, des érythroblastes, des lymphocytes et des plasmocytes, dont les pourcentages apparaissent augmentés en valeur relative. La lignée granuleuse peut présenter deux aspects, le myélogramme n'étant qu'un « instantané » pris à un moment donné :

- soit l'absence totale des cellules de la lignée granuleuse ;
- soit la présence des précurseurs les plus immatures (myéloblastes et promyélocytes) en nombre variable avec absence des éléments plus matures. Cet aspect de début de régénération de la lignée granuleuse, correspondant au classique « blocage de maturation » au stade de promyélocyte, permet d'évoquer un début de reprise de la granulopoïèse, et donc la possible réapparition de neutrophiles matures dans les jours à venir (fig. 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 promyélocytaire.

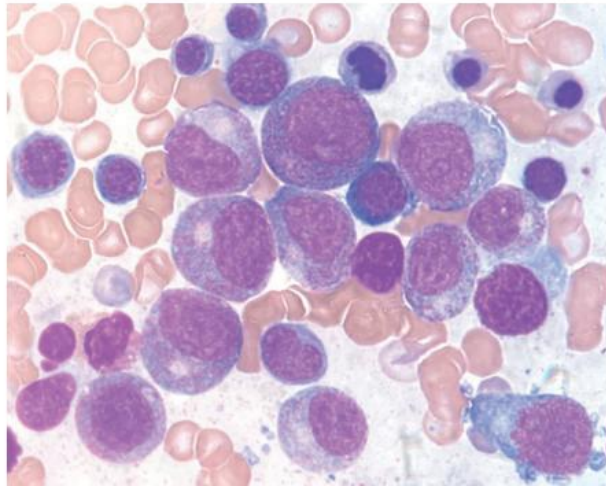


Fig. 7.1. Frottis médullaire coloré au MGG au cours d'une agranulocytose aiguë médicamenteuse.

Seules les cellules les plus immatures de la lignée granulocytaire (myéloblastes et promyélocytes) sont observées avec absence de cellules plus différenciées, donnant un aspect de « blocage » de maturation de la lignée granuleuse. Source : Pr O. Wagner Ballon, CHU Henri Mondor.

La surveillance de l'hémogramme et de la formule leucocytaire est également très utile, la présence d'une monocytose sanguine ayant un grand intérêt pronostique, puisqu'elle va précéder de 48 heures environ la réapparition des PNN dans le sang.

En présence d'une pancytopénie sans diagnostic étiologique établi par l'anamnèse et le myélogramme, il faut réaliser une biopsie ostéomédullaire (BOM). La réalisation d'une BOM nécessite un bilan d'hémostase préalable et un taux de plaquettes ≥ 50 G/l (au besoin après transfusion).

Dans le cas d'une agranulocytose isolée, le diagnostic étiologique est dans la grande majorité des cas posé par l'anamnèse et le myélogramme ; la nécessité de recours à la BOM est exceptionnelle dans ce cas.

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. (voir encadré).
- Tout médicament nouveau est potentiellement dangereux.
- En cas d'agranulocytose immunoallergique liée à un nouveau médicament ou à un médicament non connu jusque-là pour en être pourvoyeur, il faut le déclarer à un centre de pharmacovigilance.
- 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 antigranulocytes par immunofluorescence ;
 - la recherche d'anticorps antigranulocytes par des techniques immuno-enzymatiques.

Aucun de ces tests n'est parfait, ni simple à réaliser, ni utilisé en pratique quotidienne.

Principaux médicaments associés à des agranulocytoses immunoallergiques

- Clozapine
- Défériprone
- Antibiotiques : carbimazole, dapsonne, pénicilline G à fortes doses
- Antithyroïdiens
- Autres : diprydone, ticlopidine, procaïnamide, rituximab, sulfasalazine

III. Diagnostic différentiel

En cas d'agranulocytose isolée (autres lignées normales) et aiguë, 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 d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ce qui est exceptionnel.

Dans tous les cas, les rares leucémies aiguës ou syndromes myélodysplasiques révélés par une agranulocytose sont diagnostiqués 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 sévère.

Devant une neutropénie ancienne, stable et sans complication infectieuse, chez des sujets africains, il faut évoquer une neutropénie ethnique. Parfois profondes, il est exceptionnel que celles-ci atteignent un seuil $< 0,5$ G/l. Le mécanisme est un excès de margination des PNN aux cellules endothéliales.

Il faut réaliser une BOM en l'absence de diagnostic établi par l'anamnèse et le myélogramme.

Principales étiologies des neutropénies

Causes hématologiques

- Envahissement médullaire par une hémopathie (leucémie aiguë, lymphomes et syndromes lymphoprolifératifs, myélome) ou un cancer solide
- Syndrome myélodysplasique
- Aplasie médullaire idiopathique
- Myélofibrose

Causes non hématologiques

- Médicamenteuse (toxique ou immunoallergique)
- Infectieuse : bactérienne (typhoïde, brucellose, bactériémies, etc.), virales (VIH, hépatites, rougeole, grippe, etc.), parasitaire (paludisme, leishmaniose, etc.)
- Dysimmunitaire (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome de Felty, etc.)
- Syndrome d'activation macrophagique
- Séquestration splénique
- Maladie de surcharge (maladie de Gaucher)
- Excès de margination (neutropénie ethnique) et non ethnique ?
- Congénitales ?

IV. Traitement et évolution

A. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire post-chimiothérapique

B La durée de l'agranulocytose est très variable, de quelques jours à plusieurs semaines, dépendant de l'intensité de la chimiothérapie délivrée. Les chimiothérapies pour tumeur d'organe solide, lymphome, myélome, autogreffe de cellules hématopoïétiques entraînent des aplasies courtes (< 7 jours) et peu profondes. Le risque infectieux est uniquement bactérien. Les chimiothérapies de type induction de leucémie aiguë, certaines consolidations de leucémie aiguë myéloïde, aplasie post-allogreffe de cellules hématopoïétiques entraînent des aplasies longues (> 7 jours) et profondes. Au risque bactérien s'ajoute alors dans un second temps le risque fongique.

Des facteurs de croissance hématopoïétiques de type G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) sont parfois prescrits :

- en prophylaxie primaire ou secondaire en fonction du risque attendu de neutropénie fébrile ;
- en curatif au moment de la neutropénie fébrile pour en diminuer la durée (prescription hors AMM).

B. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle

A Le médicament présumé responsable doit être immédiatement et définitivement arrêté. En l'absence de restauration hématopoïétique spontanée, le traitement est celui des aplasies médullaires graves.

C. Agranulocytose aiguë médicamenteuse

A Le médicament présumé responsable (voir encadré) doit être immédiatement et définitivement arrêté.

À l'arrêt du médicament en cause, l'ascension du chiffre des PNN au-delà de 0,5 G/l – limite suffisante pour contrôler une infection bactérienne avec l'aide de l'antibiothérapie appropriée – se produit d'ordinaire en un délai de 8 à 10 jours et la normalisation est 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 doit 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. Toute réintroduction du médicament responsable entraîne un risque de récurrence de l'agranulocytose, ce qui justifie l'éviction définitive du médicament présumé responsable.

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.

V. Prise en charge d'une agranulocytose fébrile

128

Il s'agit d'une urgence thérapeutique imposant une hospitalisation immédiate, avec la mise en œuvre de toutes les mesures d'asepsie appropriées (dont l'hospitalisation en chambre seule).

A Cette attitude peut être modulée en cas de neutropénie post-chimiothérapie de faible risque (durée < 7 jours), en l'absence de critères de gravité et si une surveillance à domicile est possible.

Le problème infectieux immédiat est bactérien, dominé par le risque de choc septique (fièvre, tachycardie, marbrures, signes de défaillance multiviscérale, hypotension artérielle nécessitant des amines), en particulier en cas de bactériémie à bacille à Gram négatif. Le traitement de l'état septique nécessite la pose 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 pour les agranulocytoses immunoallergiques.

Après deux séries d'hémocultures différentielles (sur veine périphérique et sur chambre implantable ou cathéter central s'il y en a un), 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 en urgence sans attendre les résultats des prélèvements.

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'antécédents infectieux à des bactéries multirésistantes (BMR) et de voyages en pays à forte endémie de BMR, une monothérapie par bêta-lactamine antipycyanique (céphalosporine anti-*Pseudomonas* ou pénicilline anti-*Pseudomonas*) est débutée. Un anti-cocci Gram positif type vancomycine n'est débuté qu'en cas de suspicion d'infection de cathéter, d'infection cutanée ou de signes de gravité hémodynamique ou respiratoire. Un aminoside n'est débuté qu'en cas d'instabilité hémodynamique. En cas d'antécédent infectieux de BMR, ou de voyage

en pays à forte endémie de BMR, l'antibiothérapie empirique initiale doit aussi cibler cette BMR.

En cas de positivité des hémocultures, il faut adapter l'antibiothérapie à l'antibiogramme. La conjonction de la sortie d'agranulocytose (neutrophiles $> 0,5$ G/l) et d'une apyrexie stable permet l'arrêt de l'antibiothérapie en l'absence de documentation. En cas de documentation, le patient doit recevoir la durée de traitement qu'aurait reçu un patient non neutropénique.

Chez les patients présentant une agranulocytose de longue durée (induction de leucémie aiguë, certaines consolidations de leucémie aiguë myéloïde, aplasie post-allogreffe de cellules hématopoïétiques), le risque infectieux fongique (candidoses, aspergillose invasive) se surajoute au risque bactérien après 7 jours. Une hospitalisation en chambre ventilée par un air stérile (pression positive ou flux lumineux) dès l'installation des cytopénies permet de minimiser le risque d'aspergillose invasive ultérieure.

En cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse ou d'aplasie médullaire après chimiothérapie pour tumeur solide, lymphome, myélome ou autogreffe de cellules hématopoïétiques, la restauration d'un nombre de neutrophiles supérieur à $0,5$ G/l excède rarement une dizaine de jours et le risque de survenue dans un second temps d'infection fongique invasive (candidose, aspergillose) est moindre.

Dans le cadre des aplasies post-chimiothérapie dont la durée attendue est < 7 jours, une prise en charge ambulatoire par antibiotiques oraux peut être envisagée en l'absence de signes de gravité et sous certaines conditions.

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 paires d'hémocultures à une demi-heure ou une heure d'intervalle.
- Radiographie de thorax.
- Éventuellement, autres prélèvements orientés par la clinique.
- Mono-antibiothérapie empirique par voie veineuse par β -lactamine active vis-à-vis du *Pseudomonas* (urédipénicilline, céphalosporine de troisième ou quatrième génération, carbapénème) en urgence sans attendre les résultats des prélèvements.
- En cas de défaillance hémodynamique : trithérapie par β -lactamine anti-*Pseudomonas*, aminoside et glycopeptide (vancomycine).
- L'antibiothérapie initiale doit tenir compte des antécédents infectieux (colonisation et infection) du patient ainsi que de la notion de voyages en zone d'endémie de BMR.
- La persistance d'une fièvre isolée (sans nouveau signe clinique et sans signes de gravité) n'est pas un critère pour escalader l'antibiothérapie.
- En revanche, en cas d'aplasie de haut risque (longue > 7 jours et profonde $< 0,1$ G/l), le risque ultérieur est fongique.

Points clés

- L'agranulocytose correspond à une neutropénie profonde, inférieure à 0,5 G/l.
- Il existe deux grands types d'agranulocytose médicamenteuse : 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 ulcéronécrotiques au niveau des muqueuses, particulièrement l'angine ulcéronécrotique, sont évocatrices d'agranulocytose.
- Le diagnostic biologique repose sur l'hémogramme, où l'agranulocytose (< 0,5 G/l) est isolée ou non selon le mécanisme responsable.
- La réalisation d'un myélogramme est indispensable, sauf si l'agranulocytose est attendue après une chimiothérapie anticancéreuse dans le délai prévu. Le myélogramme exclut les exceptionnelles leucémies aiguës avec agranulocytose isolée et montre soit une absence totale de cellules de la lignée granuleuse, soit un début de régénération avec présence d'un pourcentage élevé des précurseurs les plus immatures (myéloblastes et promyélocytes) correspondant au classique « blocage de maturation » au stade promyélocytaire.
- 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 plusieurs semaines.
- Le risque de surinfection fongique est possible quand l'agranulocytose est prolongée (> 7 jours).
- 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 318 – Leucémie lymphoïde chronique

- I. Diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique
- II. Classification pronostique de Binet
- III. Principes de la prise en charge

Situations de départ

- 16 – Adénopathies
- 58 – Splénomégalie
- 158 – Tuméfaction cervicofaciale
- 193 – Anomalie EPS
- 216 – Leucocytes
- 217 – Baisse de l'hémoglobine
- 215 – Thrombopénie
- 220 – Hyperlymphocytose
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme

Objectif pédagogique

- Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Hyperlymphocytose et diagnostic différentiel
B	Éléments physiopathologiques	Connaître le caractère clonal de la pathologie et comment le mettre en évidence : cytométrie, population B CD5+ kappa ou lambda
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances cliniques du diagnostic : patient asymptomatique, médiane d'âge à 70 ans, polyadénopathie
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances biologiques du diagnostic : lymphocytose > 5 G/l constituée de petits lymphocytes d'aspect monomorphe
B	Diagnostic positif	Connaître les examens permettant de confirmer le diagnostic : immunophénotypage des lymphocytes en cytométrie en flux, B CD5+ clonaux donc soit kappa, soit lambda, + autres caractéristiques (score de Matutes à 4 ou 5)
B	Prise en charge	Connaître les principes du traitement : on ne traite pas les stades A

I. Diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique

- A** La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde B monoclonale responsable d'une infiltration de la moelle, des ganglions et du sang par de petits lymphocytes

matures. Elle appartient à la famille des lymphomes dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et c'est le plus fréquent des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B. La LLC ne se rencontre pas chez l'enfant et est exceptionnelle chez l'adulte jeune. L'âge médian au diagnostic est de 72 ans. Ainsi, toute hyperlymphocytose ($> 4 \times 10^9/l$ soit 4 G/l) persistante chez un sujet âgé de plus de 60 ans doit faire suspecter une LLC et faire réaliser un frottis sanguin et un immunophénotypage des lymphocytes sanguins

A. Circonstance de découverte

- Dans la grande majorité des cas, les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic et, dans au moins 80 % des cas, le diagnostic de LLC est secondaire à la découverte fortuite d'une hyperlymphocytose sur un hémogramme réalisé pour une autre raison.
- Chez une minorité des patients, le diagnostic peut être porté lors d'un bilan de polyadénopathies et/ou de splénomégalie.
- Enfin, une complication peut être révélatrice de la maladie : complication infectieuse, cytopénie auto-immune (anémie hémolytique auto-immune ou thrombopénie périphérique immunologique) ou insuffisance médullaire.

B. Présentation clinique

Pour la grande majorité des patients, l'examen clinique est normal au moment du diagnostic. Des adénopathies périphériques peuvent être notées au diagnostic, ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie. Dans la LLC, les adénopathies superficielles sont typiquement fermes, indolores et non compressives. Elles sont symétriques, et touchent souvent plusieurs aires ganglionnaires (cervicales, sus-claviculaires, axillaires et inguinales). La découverte d'une adénopathie indurée, asymétrique, ou d'augmentation de volume rapide isolément doit faire suspecter une transformation de la leucémie lymphoïde chronique en lymphome agressif (syndrome de Richter) ou envisager un autre diagnostic.

Une splénomégalie peut être associée aux adénopathies, mais la présence d'une splénomégalie isolée est rare et, en cas d'hyperlymphocytose associée à une splénomégalie isolée, l'hypothèse d'un autre syndrome lymphoprolifératif doit être privilégiée.

L'examen clinique doit être rapporté sur un schéma daté et signé précisant la taille des adénopathies (en centimètres) et de la splénomégalie (débord sous-costal en centimètres et non en travers de doigt), ce qui permettra de suivre l'évolution du patient de manière objective.

La présence de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement significatif) est rare, mais ceux-ci peuvent être présents lors de l'évolution de la maladie. Si l'altération de l'état général est rapide et importante, elle doit néanmoins conduire à s'interroger sur la possibilité d'un syndrome de Richter.

C. Diagnostic positif

Le diagnostic positif de LLC repose sur l'analyse du frottis sanguin et l'immunophénotypage des lymphocytes sanguins. Aucun autre examen n'est nécessaire pour établir le diagnostic de LLC.

1. Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme met en évidence une hyperlymphocytose d'importance variable, parfois très élevée ($> 100 \times 10^9/l$ soit 100 G/l) qui persiste sur plusieurs hémogrammes successifs; la présence d'une cytopénie associée doit conduire à poser un diagnostic rapide.

L'analyse du frottis sanguin est essentielle. Dans la LLC, les lymphocytes sont typiquement d'aspect banal, monomorphes, de petite taille, avec une chromatine mature et dense et un rapport nucléocytoplasmique élevé. La présence d'ombres de Gumprecht est très évocatrice de la LLC et est secondaire à l'éclatement des lymphocytes de LLC lors de l'étalement du frottis sanguin (fig. 8.1). La présence de lymphocytes matures plus atypiques est possible, mais leur pourcentage ne doit pas dépasser 10 % des lymphocytes totaux. L'étude de la morphologie lymphocytaire permet donc une orientation diagnostique : lymphocytose réactionnelle, LLC ou autre syndrome lymphoprolifératif (dont la morphologie diffère de celle de la LLC), mais, en cas de suspicion de syndrome lymphoprolifératif, cette hypothèse doit impérativement être confirmée par la réalisation d'un immunophénotypage des lymphocytes sanguins.

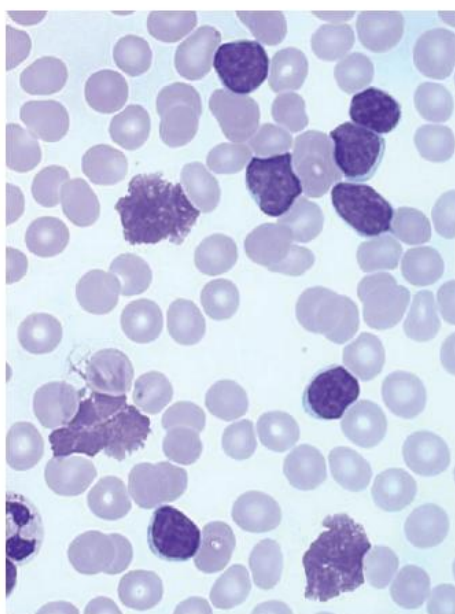


Fig. 8.1. Frottis sanguin d'un patient atteint de LLC.

A. Lymphocytes B de LLC monomorphes, de petite taille, avec une chromatine mature et dense et un rapport nucléocytoplasmique élevé. B. Ombres de Gumprecht.

2. Immunophénotypage des lymphocytes sanguins

B L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins est réalisé grâce à la technique de cytométrie en flux (CMF). La CMF permet d'analyser l'expression d'antigènes membranaires ou intracellulaires par des cellules en suspension grâce à l'utilisation d'anticorps couplés à des fluorochromes.

La CMF n'est donc pas restreinte à l'analyse des lymphocytes, mais permet dans le cadre d'un bilan d'hyperlymphocytose :

- de déterminer si la population lymphocytaire en excès est d'origine lymphocytaire B (expression du CD19 et du CD20) ou lymphocytaire T (expression du CD3);
- de confirmer le caractère monotypique ou non d'une population lymphocytaire B grâce à l'analyse des chaînes légères exprimées par le récepteur B présent à la surface des lymphocytes B. Une expression monotypique kappa ou lambda signe le caractère monoclonal d'une prolifération lymphoïde B;

- sur une population B monoclonale avérée, d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de LLC. En effet, les cellules de LLC expriment l'antigène CD5 (habituellement seulement présent sur les lymphocytes T normaux) et le CD23. Ces deux paramètres font partie du score de Matutes ou RMH (pour Royal Marsden Hospital), qui analyse l'expression de 5 antigènes et varie de 0 à 5. Un score de 4 ou 5 permet d'affirmer le diagnostic de LLC. Un score de 0 à 2 élimine le diagnostic de LLC et oriente vers un autre syndrome lymphoprolifératif B. Les autres syndromes lymphoprolifératifs B correspondent à des phases leucémiques de lymphome non hodgkinien tels le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale ou le lymphome à cellules du manteau. Un score à 3 peut nécessiter un complément de cytométrie afin de différencier notamment une LLC d'un lymphome à cellules du manteau, qui exprime également le CD5. À noter qu'une analyse cytogénétique est alors obligatoire à réaliser, et la présence d'une translocation t(11;14) permettra d'affirmer le diagnostic de lymphome du manteau.

Le seuil de $5 \times 10^9/l$ (soit 5 G/l) de lymphocytes B monoclonaux (à calculer donc après l'immunophénotypage) a été fixé par l'OMS pour poser le diagnostic de LLC.

3. Formes cliniques

- **A** En cas de mise en évidence d'un clone $< 5 \times 10^9/l$ présentant les caractéristiques immunophénotypiques de la LLC, deux formes cliniques sont évoquées :
 - soit le clone circulant est isolé, en l'absence d'adénopathie et de splénomégalie ; on parle alors de lymphocytose B monoclonale qui est un état « pré-LLC » ;
 - soit il existe un syndrome tumoral, et il s'agit alors d'un lymphome lymphocytaire, qui correspond à une forme à prédominance tumorale de LLC.

D. Autres examens à réaliser au diagnostic de leucémie lymphoïde chronique

Le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire sont inutiles au diagnostic et ne doivent pas être réalisés. Le myélogramme ne sera indiqué que dans le cas d'une cytopénie associée inexplicquée. De même, en présence d'adénopathies, la réalisation d'une cytoponction ou d'une biopsie ganglionnaire n'est pas indiquée en l'absence d'argument pour un syndrome de Richter (altération de l'état général, apparition et/ou croissance rapide d'une adénopathie, augmentation des LDH).

Aucun bilan d'imagerie systématique n'est requis au diagnostic.

En revanche, deux examens doivent être prescrits une fois le diagnostic de LLC posé :

- une électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie plus ou moins profonde. Ces patients sont plus à risque d'infections. De plus, une gammapathie monoclonale IgM ou IgG de faible taux est retrouvée chez moins de 10 % des patients ;
- la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires grâce à la réalisation d'un test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct), qui peut être positif même en l'absence d'hémolyse auto-immune patente. Ces patients sont plus à risque d'accidents hémolytiques au cours de l'évolution de la maladie.

II. Classification pronostique de Binet

La classification de Binet, publiée en 1981, est toujours utilisée en France pour évaluer le pronostic des patients et décider d'une éventuelle indication thérapeutique (fig. 8.2). Elle repose sur l'hémogramme et l'examen clinique. Elle distingue trois stades :

- stade A : taux d'hémoglobine ≥ 100 g/l et taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, moins de 3 aires ganglionnaires atteintes ;
- stade B : taux d'hémoglobine ≥ 100 g/l et taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, au moins 3 aires ganglionnaires atteintes ;
- stade C : taux d'hémoglobine < 100 g/l et/ou taux de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$, quel que soit le mécanisme de la cytopénie (par infiltration médullaire ou d'origine auto-immune).

Au moment du diagnostic, 70 à 80 % des patients sont au stade A et moins de 10 % sont au stade C. Concernant les patients de stade A, environ la moitié d'entre eux n'auront jamais besoin de traitement spécifique et ont une espérance de vie comparable à celle de la population générale de même âge et de même sexe.

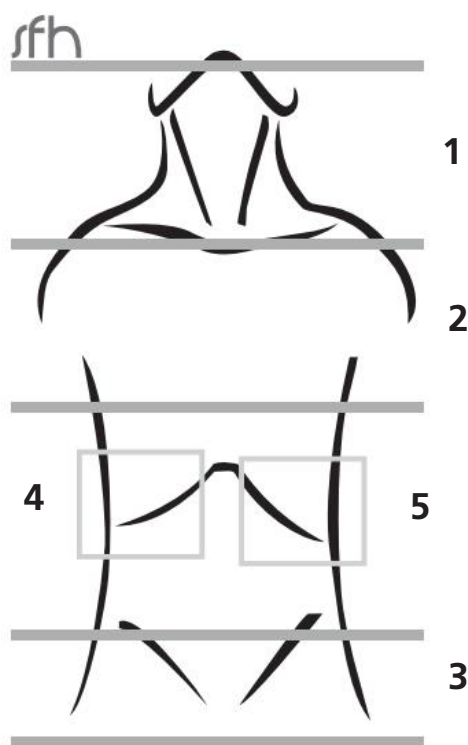


Fig. 8.2. Aires lymphoïdes de la classification de Binet.

Dans cette classification, il existe 5 aires : 1. cervico-sus-claviculaire bilatérale ; 2. axillaire bilatérale ; 3. inguinale bilatérale ; 4. hépatomégalie ; 5. splénomégalie.

III. Principes de la prise en charge

A. Prévention du risque infectieux

B La plupart des patients qui décèdent de la LLC meurent de complications infectieuses plutôt que du fait d'une progression de la maladie.

L'hypogammaglobulinémie, présente chez la majorité des patients dès le diagnostic ou après plusieurs années d'évolution, et même en l'absence de tout traitement, favorise la survenue d'infections principalement pulmonaires et ORL à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). La vaccination antipneumococcique et anti-*Haemophilus* est donc recommandée dès le diagnostic, afin d'obtenir la meilleure protection vaccinale possible. La vaccination antigrippale annuelle est également recommandée.

Cette immunodépression est encore favorisée par les traitements, qui peuvent être responsable d'un déficit immunitaire T, rendant également les patients à risque d'infections virales (herpès, zona) ou parasitaires (*Pneumocystis jirovecii*).

B. Indications à un traitement spécifique

Les critères de traitement ont été définis par l'iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) et reposent sur la notion d'évolutivité de la LLC.

De façon schématique :

- les patients en stade A de Binet ne sont pas traités ;
- les patients en stade B sont traités lorsque des critères d'évolutivité apparaissent : adénopathies volumineuses ou rapidement progressives), hépatomégalie ou splénomégalie (de débord sous-costal significatif), signes généraux ;
- les patients en stade C nécessitent un traitement.

C. Notions sur le traitement spécifique

Le choix du traitement spécifique dépend principalement de l'âge du patient, des comorbidités et de l'analyse de facteurs pronostiques tels que la présence d'une altération du gène *TP53*. Ce choix doit être de façon systématique validé en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Jusqu'à récemment, le traitement de référence de première ligne consistait en une association d'un anticorps anti-CD20 avec une chimiothérapie, mais le développement de thérapies ciblées a profondément transformé la prise en charge des patients atteints de LLC et les indications de la chimiothérapie se réduisent rapidement.

Points clés

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie du sujet âgé caractérisée par une hyperlymphocytose clonale sanguine supérieure à 5 G/l.
- 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.
- Au diagnostic, la plupart des patients ne nécessitent pas de traitement et un tiers environ des patients ne nécessiteront jamais de traitement.
- Les principales complications sont auto-immunes (anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune) et infectieuses, favorisées par une hypogammaglobulinémie.
- Environ 5 à 10 % des patients peuvent voir leur maladie se transformer en lymphome de haut grade, appelé transformation de type Richter. Cette transformation est, le plus souvent, tardive chez des patients évolutifs et multitraités et est de pronostic très sombre.
- Les critères thérapeutiques reposent sur la classification de Binet, qui comprend trois stades (A, B, C), prenant en compte masse tumorale et cytopénies, et sur les critères NCI, qui tiennent compte des signes généraux et de la rapidité d'évolution.
- Le traitement de la LLC est, actuellement, en pleine évolution. Il repose sur l'immunochimiothérapie, mais également de plus en plus sur des thérapies ciblées.

Item 320 – Myélome multiple

- I. Introduction
- II. Définitions – GMSI (MGUS), myélome multiple indolent et myélome multiple symptomatique
- III. Diagnostics différentiels
- IV. Présentation clinique du myélome multiple
- V. Bilan biologique et radiologique
- VI. Facteurs pronostiques
- VII. Prise en charge thérapeutique
- VIII. Conclusion

Situations de départ

- 72 – Douleur du rachis
- 119 – Confusion mentale/désorientation
- 193 – Analyse de l'électrophorèse des protéines sériques
- 199 – Créatinine augmentée
- 200 – Dyscalcémie
- 210 – Hyperprotidémie
- 212 – Protéinurie
- 217 – Baisse de l'hémoglobine
- 227 – Découverte d'une anomalie médullaire et vertébrale à l'imagerie médicale
- 228 – Découverte d'une anomalie osseuse et articulaire à l'examen d'imagerie médicale

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.
- Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammopathie monoclonale.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition du myélome	
A	Définition	Pic d'aspect monoclonal et gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	
A	Définition	Connaître la présentation clinique d'un myélome multiple – savoir qu'il existe des formes asymptomatiques	
B	Définition	Maladie de Waldenström	
A	Définition	Connaître les quatre critères CRAB : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lyse osseuse	
A	Diagnostic positif	Connaître les principales circonstances de découverte d'un myélome	
A	Diagnostic positif	Connaître les examens complémentaires permettant de mettre en évidence une gammopathie monoclonale sérique ou urinaire	

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Identifier une urgence	Connaître les trois types de complications rénales dans le cadre d'un myélome	Contre-indication de produit iodé
A	Identifier une urgence	Identifier l'urgence thérapeutique de l'hypercalcémie	
A	Contenu multimédia	Connaître la présentation d'une lésion lytique de myélome à la radiographie	Photographie

I. Introduction

A Le myélome multiple des os (anciennement nommé maladie de Kahler) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération multifocale (d'où le nom myélome multiple) de plasmocytes tumoraux au niveau de la moelle hématopoïétique. Le plasmocyte provient de la différenciation du lymphocyte B, et a pour fonction la synthèse d'une immunoglobuline. Le myélome multiple représente 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes. Près de 5000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France. Le myélome atteint l'adulte avec un âge moyen au diagnostic d'environ 70 ans. Bien que les causes du myélome multiple restent largement inconnues, l'exposition professionnelle aux pesticides est reconnue comme un facteur de risque de développement de cette maladie.

II. Définitions – GMSI (MGUS), myélome multiple indolent et myélome multiple symptomatique

Le myélome multiple est constamment précédé d'une forme asymptomatique, souvent non diagnostiquée, appelée gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) ou MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Une GMSI est définie par la présence des trois critères suivants : 1) présence d'un pic monoclonal sérique d'immunoglobuline de concentration inférieure à 30 g/l ; 2) plasmocytose médullaire inférieure à 10 % ; et 3) absence de symptômes « CRAB » (hypercalcémie [C], insuffisance rénale [R], anémie [A] ou lésions osseuses [B pour *Bone*]) attribuables à la dysglobulinémie (tableau 9.1). L'incidence des GMSI augmente très nettement avec l'âge et est retrouvée chez plus de 5 % des sujets après 70 ans. Le risque d'une GMSI est lié à son évolution potentielle vers une hémopathie lymphoïde ; principalement le myélome multiple (GMSI de type IgG, IgA ou chaînes légères), la maladie de Waldenström (GMSI de type IgM), l'amylose AL ou un lymphome B indolent. Ce risque de progression est assez homogène, de l'ordre de 1 % par an. En pratique, la découverte d'une GMSI ne requiert qu'une surveillance clinique et biologique annuelle.

Tableau 9.1. Définitions des symptômes CRAB.

Symptôme	Définition
C	Hypercalcémie : calcium > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) par rapport à la limite supérieure de la normale ou > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl)
R	Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatininémie > 177 µmol/l (> 2 mg/dl)
A	Anémie : – hémoglobine > 2 g/dl en dessous de la valeur normale – ou hémoglobine < 10 g/dl
B	Lésions osseuses lytiques : au moins une lésion ostéolytique > 5 mm

Le myélome indolent (MI) est défini, chez un patient asymptomatique (absence de symptômes CRAB), par la présence d'un pic monoclonal > 30 g/l ou d'une plasmocytose médullaire > 10 %⁶ (tableau 9.2). Le MI représente un stade d'évolution intermédiaire entre la GMSI et le myélome multiple symptomatique. Le risque de progression d'un MI vers un myélome symptomatique est plus élevé. Les patients présentant un myélome asymptomatique avec critères de haut risque de progression (plasmocytose médullaire > 60 %, ratio de chaînes légères > 100, présence d'au moins deux lésions focales à l'imagerie par résonance magnétique [IRM]) sont maintenant considérés comme des patients symptomatiques nécessitant un traitement. En l'absence de ces critères de haut risque, une surveillance clinique et biologique est recommandée tous les 3 à 6 mois.

Les critères définissant GMSI, MI et myélome symptomatique sont indiqués dans le tableau 9.2.

Tableau 9.2. Critères de définition des GMSI, myélome indolent et myélome symptomatique (critères de l'International Myeloma Working Group [IMWG]).

Type de gammopathie monoclonale	Critères de définition	Attitude thérapeutique
GMSI	<ul style="list-style-type: none"> – Pic monoclonal < 30 g/l et – Plasmocytose médullaire < 10 % et – Absence de symptômes CRAB 	Abstention/surveillance
Myélome indolent	<ul style="list-style-type: none"> – Pic monoclonal \geq 30 g/l ou plasmocytose médullaire \geq 10 % et – Absence de symptômes « CRAB » et – Absence de critère de haut risque 	
Myélome multiple symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> – Plasmocytes médullaires \geq 10 % ou plasmocytome prouvé histologiquement et – Présence de symptômes CRAB et/ou – au moins 1 critère de haut risque Plasmocytose médullaire \geq 60 % et/ou Ratio de chaînes légères > 100 et/ou Présence d'au moins 2 lésions focales à l'IRM 	Traitement recommandé

GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

III. Diagnostics différentiels

La découverte d'une gammopathie monoclonale doit en premier lieu faire évoquer le diagnostic de myélome multiple et ses précurseurs asymptomatiques (GMSI et MI).

Les diagnostics différentiels à évoquer devant une gammopathie monoclonale sont les suivants.

A. Maladie de Waldenström

B La maladie de Waldenström appartient aux lymphomes non hodgkiniens B de bas grade. La gammopathie monoclonale est de type IgM. L'exploration médullaire retrouve un envahissement

médullaire par des lymphoplasmocytes. La présentation clinique peut associer : syndrome tumoral (surtout hépatosplénomégalie), cytopénies, syndrome d'hyperviscosité, manifestations dysimmunitaires (neuropathie démyélinisante, cytopénies auto-immunes, cryoglobulinémie).

B. Autres syndromes lymphoprolifératifs

A D'autres lymphomes B indolents peuvent être accompagnés d'une gammopathie monoclonale, dont la leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes de la zone marginale.

C. Amylose AL

L'amylose AL est une pathologie systémique rare liée au dépôt dans divers organes de substance amyloïde constituée de chaînes légères d'immunoglobulines, le plus souvent lambda. Les principaux symptômes sont l'asthénie et les symptômes liés à l'atteinte viscérale : organomégalie (macroglossie, ecchymoses péri-orbitaires, hépatomégalie), néphropathie glomérulaire, cardiopathie infiltrative, neuropathie périphérique axonale, neuropathie végétative (dysautonomie).

IV. Présentation clinique du myélome multiple

Le diagnostic de myélome multiple est parfois évoqué chez un patient asymptomatique, par exemple lors d'un bilan de santé à la suite d'une électrophorèse des protéines sériques anormale. Le plus souvent, le myélome multiple est révélé par un syndrome anémique ou par des douleurs osseuses.

140

A. Anémie

L'anémie est présente chez 70 % des patients au diagnostic de myélome symptomatique. Elle est multifactorielle : envahissement médullaire, sécrétion d'interleukine 6 par les plasmocytes, destruction des précurseurs érythroïdes (mécanismes FAS/FAS-L). Le syndrome anémique associe pâleur, asthénie, dyspnée d'effort, tachycardie. L'anémie peut aggraver une cardiopathie ischémique.

B. Douleurs osseuses

Les douleurs osseuses sont présentes chez près des deux tiers des patients au diagnostic et intéressent principalement le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Les douleurs sont liées à la lyse osseuse favorisée par les plasmocytes tumoraux. Les douleurs osseuses du myélome sont de rythme inflammatoire, permanentes, insomniantes et retentissent sur les capacités fonctionnelles du patient. Les douleurs osseuses nécessitent volontiers le recours aux antalgiques majeurs. Les AINS sont interdits en raison du risque d'insuffisance rénale. Les complications de la lyse osseuse liée au myélome sont les fractures pathologiques (vertèbres mais aussi fémurs, humérus) et l'hypercalcémie. Le risque osseux majeur est la compression médullaire, pouvant être liée à une fracture vertébrale avec recul du mur postérieur et/ou à une tumeur plasmocytaire vertébrale compressive. Il s'agit d'une urgence médicochirurgicale.

C. Hypercalcémie

L'hypercalcémie est une complication fréquente du myélome, révélatrice de la maladie dans 15 à 30 % des cas. Elle est secondaire à la lyse osseuse et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. Les symptômes peuvent associer fatigue intense, soif intense, syndrome polyuro-polydipsique, douleur abdominale, constipation, confusion. Elle est parfois asymptomatique. L'hypercalcémie favorise l'insuffisance rénale. Le risque vital est lié au risque de troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque (ECG systématique +++). Il s'agit d'une urgence thérapeutique.

D. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale (IR) est présente chez près de 20 % des patients au diagnostic. C'est une urgence thérapeutique. La principale cause d'IR est la néphropathie à cylindres myélomateux, liée à la précipitation tubulaire des chaînes légères. Les autres causes fréquentes d'IR au cours du myélome sont l'hypercalcémie, les médicaments néphrotoxiques (AINS +++, produit de contraste iodé). Il ne faut pas oublier les causes d'IR « classiques » : globe urinaire (sous morphine), déshydratation, etc. La présence d'une IR « fixée » a un impact majeur sur la prise en charge thérapeutique.

E. Autres

Les autres symptômes ou complications pouvant être présents au diagnostic ou lors de l'évolution de la maladie sont les suivants.

1. Infections

Les infections restent une des principales causes de mortalité au cours du myélome. Les infections bactériennes – germes encapsulés (pneumocoque ++, méningocoque, *Haemophilus*) – sont favorisées par l'immunoparésie; le risque de neutropénie fébrile est favorisé par les traitements du myélome. La pneumocystose est favorisée par la corticothérapie au long cours. Les infections virales, notamment le virus varicelle-zona, sont favorisées par les inhibiteurs du protéasome.

2. Maladie extramédullaire dont plasmocytomes superficiels

La présence d'une maladie extramédullaire est plus fréquente en rechute, mais peut parfois être inaugurale. Elle est liée à une atteinte par contiguïté (plasmocytomes osseux) ou à une dissémination hématogène des plasmocytes (atteinte cutanée, pleurale, hépatique, etc.). Le TEP scanner est le meilleur examen d'imagerie pour détecter l'atteinte extramédullaire.

3. Amylose AL

Rarement, le myélome peut être accompagné d'une amylose AL liée aux dépôts dans les organes de chaînes légères, surtout lambda. Il faut y penser devant une protéinurie glomérulaire, une atteinte cardiaque, une neuropathie axonale ou une organomégalie.

V. Bilan biologique et radiologique

A. Affirmer le diagnostic de myélome

Le diagnostic de myélome repose sur la mise en évidence de la prolifération plasmocytaire (myélogramme) et de la mise en évidence de la protéine monoclonale sanguine et/ou urinaire (électrophorèse des protéines, immunofixation).

1. Myélogramme

En cytologie, le myélogramme met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes sont souvent observées, mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic.

La ponction médullaire permet également l'immunophénotypage et l'analyse cytogénétique des plasmocytes.

2. Électrophorèse des protéines du sérum (EPS), immunofixation (IF) et dosage des chaînes légères libres sériques

Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence la présence d'un pic à bande étroite correspondant à la présence de l'immunoglobuline monoclonale, migrant le plus souvent dans la zone des gammaglobulines, moins fréquemment dans la zone des bêtaglobulines (fig. 9.1).

L'IF confirme la présence d'une immunoglobuline monoclonale, et permet de typer sa chaîne lourde et sa chaîne légère (voir fig. 9.1). Dans le myélome, l'isotype est de type G dans les deux tiers des cas, A dans un tiers des cas. Les myélomes IgD, E ou M sont exceptionnels. La chaîne légère est de nature κ dans deux tiers des cas et λ dans un tiers des cas.

Le dosage pondéral des immunoglobulines (quantification des IgG, IgA, IgM) permet d'apprécier la présence d'une immunoparésie (diminution des autres immunoglobulines, par exemple hypo-IgA et hypo-IgM dans un myélome IgG).

Dans 20 % des cas, les plasmocytes ne synthétisent qu'une chaîne légère; on parle de myélome à chaînes légères. Dans ce cas, l'EPS ne retrouve pas de pic, mais seulement une hypogammaglobulinémie. Le diagnostic repose alors sur la biochimie urinaire et le dosage des chaînes légères libres sériques, retrouvant un déséquilibre du ratio κ/λ .

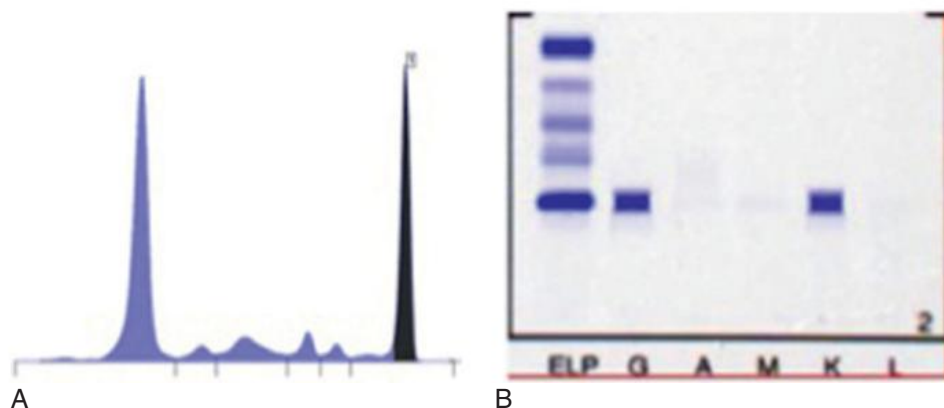


Fig. 9.1. Exemple d'électrophorèse et d'immunofixation au cours du myélome.

A. Électrophorèse des protéines du sérum. Présence d'un pic d'allure monoclonale migrant en zone gamma.
B. Immunofixation. Confirme la présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale, ici de type G kappa. Montre également l'immunoparésie (très forte diminution des autres Ig, ici A et M).

3. Biochimie urinaire

L'analyse du sédiment urinaire doit comprendre une protéinurie des 24 heures. En cas de protéinurie, l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines urinaires mettent en évidence dans 90 % des cas une protéinurie constituée en majorité de chaînes légères d'Ig, κ ou λ . Cette présence anormale de chaînes légères monotypiques dans les urines est appelée protéinurie de Bence-Jones. L'électrophorèse des protéines urinaires retrouve parfois la présence d'Ig complète. Il est capital d'étudier la protéinurie et de rechercher notamment la présence d'une protéinurie de type glomérulaire (albuminurie supérieure à 1 g/24 h). Une albuminurie significative au cours du myélome doit faire rechercher une néphropathie glomérulaire de type amylose AL ou autre maladie de dépôts d'Ig (maladie de Randall, etc.).

B. Examens complémentaires à la recherche de symptômes et complications

1. Numération formule sanguine

Lors du myélome symptomatique, la numération formule sanguine retrouve le plus souvent une anémie normochrome normocytaire arégénérative. Les lignées leucocytaires et plaquettaires sont le plus souvent respectées. Il est souvent mentionné sur le frottis sanguin la présence de rouleaux érythrocytaires liée à la présence du pic monoclonal. Il faut rechercher la présence de plasmocytes circulants, associée à un pronostic défavorable. Si le nombre de plasmocytes circulants est > 2 G/l ou 20 % des leucocytes, on parle de leucémie à plasmocytes, une forme grave de myélome multiple.

2. Biochimie – protidémie, ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie

La protidémie est le plus souvent élevée en cas de myélome à Ig complète. On doit rechercher, avec la créatininémie et l'ionogramme, une IR avec risque d'hyperkaliémie. La calcémie doit être corrigée en fonction de l'albuminémie.

3. Imagerie

L'imagerie a un rôle capital dans l'exploration du myélome, à la fois sur le plan diagnostique (mise en évidence de lésions lytiques), pronostique (présence d'une maladie extramédullaire) et thérapeutique (compression médullaire, kyphoplastie, etc.).

Radiographies standard

Les radiographies standard ne sont plus recommandées pour la recherche de lésions ostéolytiques lorsqu'on suspecte un myélome multiple en raison d'un manque de sensibilité. Les radiographies retrouvent classiquement des images de lacunes osseuses « à l'emporte-pièce », sans réaction périphérique (fig. 9.2). Une douleur osseuse peut bien sûr justifier à tout moment la réalisation d'une radiographie sur le site douloureux.

Scanner osseux corps entier

Le scanner osseux corps entier (sans injection de produit de contraste +++) est aujourd'hui l'examen de référence pour la recherche de lésions ostéolytiques lorsqu'on suspecte un myélome multiple.

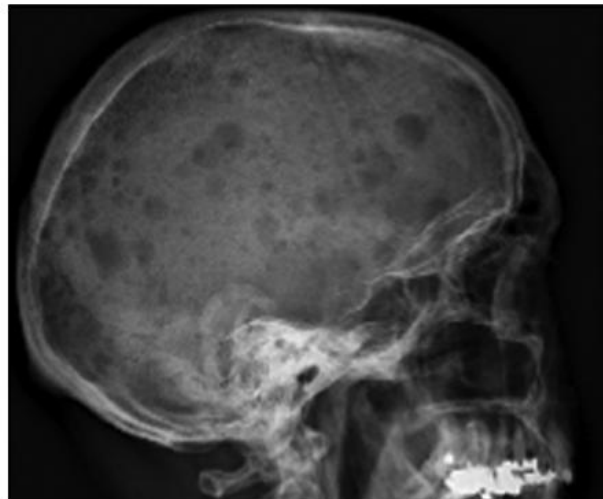


Fig. 9.2. Lacunes osseuses à l'emperte-pièce (radiographie standard).

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM du rachis et du bassin est l'examen le plus sensible pour détecter l'envahissement médullaire du myélome multiple. L'IRM peut mettre en évidence des lésions focales, diffuses, mixtes et parfois un aspect « poivre et sel ». Les lésions sont en hyposignal T1, hypersignal T2. L'IRM est indispensable en cas de suspicion de compression médullaire ou de syndrome de la queue de cheval. Elle est indiquée dans le myélome indolent car la présence d'au moins deux lésions focales à l'IRM constitue dorénavant une indication thérapeutique.

TEP scanner

La sensibilité du TEP scanner est supérieure à 90 % dans le myélome multiple et permet une imagerie corps entier. Cet examen est maintenant recommandé au diagnostic et pour l'évaluation de la réponse du myélome multiple. C'est l'examen clé pour la recherche d'une maladie extramédullaire.

VI. Facteurs pronostiques

A. Score pronostique international révisé (R-ISS)

- ◆ Le score pronostique international révisé (R-ISS) s'appuie sur trois paramètres ([tableau 9.3](#)) :
 - l'ancien score ISS (*International Scoring System*), fondé sur l'albuminémie et la β_2 -microglobulinémie;
 - le taux de LDH;
 - la présence d'anomalies cytogénétiques associées à un pronostic défavorable : délétion 17p, translocation t(4;14), translocation t(14;16). L'analyse cytogénétique est classiquement réalisée par technique de FISH (hybridation in situ en fluorescence) sur plasmocytes triés sur un prélèvement de moelle osseuse.

Ce score influence très significativement la survie des patients. En effet, les patients ayant un score R-ISS 1 ont une survie à 5 ans supérieure à 80 % alors que la médiane de survie des patients ayant un score de 3 est de 3 ans.

Tableau 9.3.  **Score pronostique international révisé (R-ISS).**

Facteur pronostique	Critères
ISS	<ul style="list-style-type: none"> – 1 : albuminémie \geq 35 g/l et β_2-microglobuline $<$ 3,5 g/l – 2 : ni 1 ni 3 – 3 : β_2-microglobuline \geq 5,5 g/l
Taux de LDH	<ul style="list-style-type: none"> – Normal – Élevé ($>$ valeur normale)
Cytogénétique	<ul style="list-style-type: none"> – Haut risque : présence de la délétion 17p et/ou t(4;14) et/ou t(14;16) – Risque standard : absence d'anomalie de haut risque
Score R-ISS	Critères
I	ISS = 1 et LDH normal et cytogénétique de risque standard
II	Ni I ni III
III	ISS = 3 et LDH élevé et/ou cytogénétique de haut risque

ISS : *International Scoring System*; LDH : lactate déshydrogénase.

B. Autres facteurs pronostiques

A Les principaux autres facteurs pronostiques sont la présence d'une maladie extramédullaire, d'une plasmocytose circulante et certains facteurs liés aux patients : IR, comorbidités, fragilité liée à l'âge, etc.

VII. Prise en charge thérapeutique

Grâce à des progrès thérapeutiques sans précédent, le pronostic du myélome a été transformé au cours des 20 dernières années. L'espérance de vie a plus que doublé et la médiane de survie est actuellement proche de 10 ans. Cependant, la rechute reste constante et la maladie est encore considérée comme incurable.

La prise en charge associe un traitement antitumoral et le traitement symptomatique et/ou préventif des complications.

A. Traitement antitumoral

C Le traitement antitumoral est proposé aux patients présentant un myélome symptomatique, c'est-à-dire avec symptômes « CRAB », ou au moins un critère de haut risque : plasmocytose médullaire $>$ 60 %, $>$ 2 lésions focales à l'IRM ou ratio de chaînes légères $>$ 100.

Les principales classes thérapeutiques ayant actuellement une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du myélome sont :

- la chimiothérapie conventionnelle : melphalan, cyclophosphamide ;
- les inhibiteurs du protéasome (IP) : bortézomib, carfilzomib, ixazomib ;
- les agents immunomodulateurs (IMiD) : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide ;
- les anticorps monoclonaux anti-CD38 : daratumumab.

Les principaux effets secondaires des traitements du myélome sont résumés dans le [tableau 9.4](#).

Le traitement de première ligne repose principalement sur l'âge et la présence de comorbidités.

Pour les patients jusqu'à 70 ans en bon état général, il est proposé une chimiothérapie par melphalan forte dose suivie d'une réinjection de cellule souches autologues (autogreffe). Ce

traitement est précédé d'une phase d'induction comprenant 4 à 6 cycles associant IP, IMiD et dexaméthasone. Après l'autogreffe, le patient reçoit classiquement un traitement de consolidation (2 cycles identiques à l'induction), puis un traitement de maintenance par lénalidomide seul.

Tableau 9.4.  Principaux effets secondaires des traitements du myélome.

Classe	Médicament	Principales toxicités
Corticoïdes	Dexaméthasone Prednisone	– HTA – Diabète – Rétention hydrosodée – Risque infectieux – Troubles psychiques (insomnie, état maniaque, etc.)
Chimiothérapie conventionnelle	Melphalan Endoxan (PO ou IV)	– Cytopénies – Nausées – À forte dose (ex. : melphalan IV lors de l'autogreffe) : mucite, aplasie médullaire, alopecie
Inhibiteur du protéasome	Bortézomib (SC)	– Neuropathie périphérique +++ – Troubles digestifs – Thrombopénie
	Carfilzomib (IV)	– Insuffisance cardiaque – Insuffisance rénale – HTA
	Ixazomib (PO)	– Thrombopénie
Immunomodulateur (IMiD)	Thalidomide	– Neuropathie périphérique +++ – Thrombose – Somnolence – Constipation
	Lénalidomide	– Thrombose – Cytopénies
	Pomalidomide	– Thrombose – Cytopénies
Anticorps monoclonal	Daratumumab (IV)	– Réaction à la perfusion (surtout lors de la 1 ^{re} injection)

Pour les patients non éligibles à une autogreffe, les traitements standard actuels sont l'association lénalidomide-dexaméthasone et l'association melphalan-prednisone-bortézomib.

La réponse au traitement est évaluée par la mesure de la décroissance du composant monoclonal et la disparition de la plasmocytose médullaire. Le TEP scanner est maintenant un examen validé pour l'évaluation de la réponse au traitement. Enfin, des techniques plus sensibles (déterminées par technique de cytométrie en flux ou de séquençage de haute résolution – *next generation sequencing* [NGS]) permettent d'évaluer la présence d'une maladie résiduelle à un niveau très bas (10^{-6} : détection d'une cellule anormale parmi un million de cellules de la moelle osseuse).

Des données importantes provenant d'essais cliniques plaident pour adapter le schéma thérapeutique au niveau de risque du patient et à la réponse au traitement, notamment en fonction de l'obtention d'une maladie résiduelle négative.

Malgré les progrès thérapeutiques, la rechute reste aujourd'hui constante. Les traitements de la rechute doivent notamment prendre en compte les comorbidités du patient, la réponse aux classes thérapeutiques déjà utilisées, la présence de toxicité liée aux précédents traitements.

B. Traitement symptomatique

1. Anémie

A L'anémie se corrige le plus souvent avec l'initiation d'un traitement antitumoral efficace. Un traitement par érythropoïétine (EPO) recombinante peut être utilisé (majoration relative du risque de thrombose, surtout sous IMiD). Des transfusions globulaires sont parfois nécessaires.

2. Douleurs

Un traitement antitumoral efficace est le plus efficace des traitements antalgiques. Les douleurs osseuses du myélome nécessitent souvent l'utilisation d'antalgiques de palier 3. Ceux-ci sont d'utilisation délicate chez le patient très âgé et/ou en cas d'IR. Les AINS sont interdits en raison du risque d'IR. La radiothérapie localisée peut être indiquée sur un foyer tumoral particulièrement douloureux persistant malgré une prise en charge antalgique classique.

3. Lésions osseuses

Une prévention des événements osseux est recommandée pour tous les patients avec myélome symptomatique et repose sur l'utilisation de perfusions mensuelles de bisphosphonates, pour une durée théorique de 2 ans. Une consultation dentaire avec panoramique est nécessaire pour limiter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, risque associé à l'utilisation de cette classe thérapeutique. Le contrôle des carences en calcium, vitamine D est important. Des techniques de stabilisation osseuse, notamment vertébrales (vertébroplastie, kyphoplastie), sont aussi un élément important de cette prise en charge et ont une importante efficacité antalgique. La prise en charge des épидурites et compressions médullaires constitue une urgence médico-chirurgicale. Une imagerie par IRM et un avis neurochirurgical sont indispensables pour discuter l'indication d'une laminectomie décompressive. Si le patient est récusé pour la neurochirurgie mais symptomatique, il faut discuter la radiothérapie. Une lésion lytique à haut risque de fracture, sur un fémur ou un humérus, peut justifier une chirurgie orthopédique préventive (enclouage centromédullaire).

4. Hypercalcémie

Le traitement de l'hypercalcémie est une urgence thérapeutique. La présence d'une IR aiguë associée et/ou de signes d'hypercalcémie à l'ECG doit faire discuter une hospitalisation en unité de soins intensifs. Le traitement de l'hypercalcémie repose sur l'hyperhydratation au sérum physiologique (jusqu'à 3 l/m² de surface corporelle), l'utilisation de bisphosphonate IV (adapté à la fonction rénale) et le traitement étiologique (corticothérapie). Une surveillance étroite doit être prescrite : diurèse, poids, biochimie, scope. Une épuration extrarénale peut être nécessaire, surtout en cas d'IR aiguë associée.

5. Insuffisance rénale

L'IR doit être prévenue par le maintien d'une bonne hydratation alcaline et le traitement des épisodes de déshydratation. Une hydratation alcaline permet de limiter la précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux. Il faut s'abstenir le plus possible de la prescription d'agents néphrotoxiques. L'utilisation des AINS est contre-indiquée. L'injection de produits de contraste iodés expose également au risque d'IR.

6. Infections

Les infections restent la principale cause de mortalité au cours du myélome. Elles sont notamment favorisées par l'immunoparésie, la corticothérapie et la neutropénie parfois secondaire

aux traitements du myélome. Le cotrimoxazole est utilisé en cas de corticothérapie prolongée pour limiter le risque de pneumocystose. Le valacyclovir est utilisé pour limiter le risque de zona, surtout au cours d'un traitement par inhibiteur du protéasome. Il faut impérativement vacciner les patients contre le pneumocoque et la grippe. En cas d'infection bactérienne grave ou récidivante dans un contexte d'hypogammaglobulinémie, la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes doit être discutée.

VIII. Conclusion

Le myélome multiple est une maladie du sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic proche de 70 ans. Le myélome multiple symptomatique est constamment précédé de phases asymptomatiques, GMSI et/ou myélome indolent. L'hypercalcémie, l'anémie, les lésions osseuses et l'insuffisance rénale sont les principaux symptômes révélateurs du myélome symptomatique. Certaines complications (hypercalcémie, insuffisance rénale, compression médullaire, infections) peuvent engager le pronostic vital ou fonctionnel du patient et sont des urgences thérapeutiques. Au cours des dernières années, des progrès thérapeutiques considérables ont permis de doubler l'espérance de vie des patients. Cependant, la rechute reste constante et la maladie est toujours considérée comme incurable.

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 immunoglobuline monoclonale (dans le sérum et/ou les urines), atteinte osseuse et anémie.
- Altération de l'état général et douleurs osseuses sont les signes cliniques le plus fréquemment rencontrés au diagnostic.
- Certaines présentations (20 % des cas de myélomes multiples) sont des situations d'urgence : insuffisance rénale, infection grave, hypercalcémie, complications osseuses, signes de compression médullaire, hyperviscosité ; elles constituent aussi les principales complications de l'évolution de la maladie.
- L'évaluation iconographique de la maladie osseuse myélomateuse est indispensable au diagnostic ; de même pour l'évaluation médullaire, des tissus mous et la recherche de localisations extramédullaires par IRM ou TEP scanner (ce dernier examen a l'avantage de regrouper les deux analyses en un examen)
- Une valeur élevée de la β_2 m sérique, des LDH élevés et la présence de certaines anomalies moléculaires 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. Elles 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 actifs, qu'ils soient symptomatiques ou non. Les médicaments essentiels sont les inhibiteurs du protéasome, les IMiD, les alkylants, les corticoïdes, et récemment l'immunothérapie anti-CD38. Les patients de moins de 65-70 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 (8 à 10 ans) s'allonge avec l'utilisation de nouveaux protocoles thérapeutiques.

Item 220 – Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant

- I. Diagnostic d'adénopathie
- II. Démarche étiologique
- III. Adénopathies chez l'enfant

Situations de départ

- 16 – Adénopathies uniques ou multiples
- 158 – Tuméfaction cervicofaciale

Objectif pédagogique

- Devant une ou des adénopathies superficielles, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Diagnostic positif	Adénopathie superficielle de l'enfant : circonstances de découverte
A	Diagnostic positif	Adénopathie superficielle de l'enfant : orientation diagnostique
A	Diagnostic positif	Examen des autres organes lymphoïdes Faire un schéma daté
A	Diagnostic positif	Interrogatoire : orientation étiologique : âge, voyage, inoculation, médicament, habitus, signes généraux, prurit
B	Diagnostic positif	Connaître l'orientation diagnostique en fonction du contexte et des manifestations associées à une adénopathie de l'adulte et de l'enfant
A	Étiologies	Connaître les étiologies spécifiques des adénites aiguës, subaiguës et chroniques cervicales de l'enfant et de l'adulte
A	Étiologies	Connaître les principaux diagnostics différentiels des adénopathies localisées de l'enfant et de l'adulte
A	Étiologies	Adénopathie superficielle de l'enfant : étiologies fréquentes
A	Examens complémentaires	Connaître l'indication d'une cytoponction, d'une biopsie, d'une exérèse devant une adénopathie
B	Examens complémentaires	Connaître les examens biologiques à réaliser en première intention dans le cadre d'une adénopathie en fonction du contexte localisé/généralisé, aigu/chronique

Rang	Rubrique	Intitulé
B	Examens complémentaires	Connaître les examens d'imagerie (radiologique et scintigraphique) à pratiquer devant une adénopathie, en fonction du contexte clinique et des examens de première intention
B	Examens complémentaires	Adénopathie superficielle de l'enfant : connaître les examens complémentaires de première intention

A Les ganglions lymphatiques sont les organes qui drainent la lymphe d'un territoire anatomique. On en compte entre 200 et 300 dans l'organisme. Une adénopathie est une augmentation de volume pathologique d'un ganglion lymphatique, qui peut être consécutive à :

- une réaction lymphocytaire et/ou macrophagique à une stimulation antigénique locorégionale ou générale, de nature infectieuse ou tumorale, et filtrée par le ganglion ;
- une prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde (lymphome malin) ;
- un envahissement par des cellules malignes non lymphoïdes (métastase ganglionnaire).

La recherche étiologique est essentielle. On distingue deux situations :

- adénopathie localisée : un ou plusieurs ganglions dans le même territoire ;
- adénopathies multiples (polyadénopathie) : plusieurs ganglions dans des territoires différents.

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 par des signes de compression).

B. Diagnostic positif

Le diagnostic est clinique avec la présence d'une tuméfaction acquise de taille supérieure à 1 cm dans l'un des territoires ganglionnaires superficiels : jugulocarotidien, sous-mandibulaire, occipital, sus-claviculaire, axillaire, épitrochléen/poplité ou inguinal.

Il faut éliminer (on peut s'aider selon les cas d'une échographie en cas d'incertitude) :

- un lipome (tuméfaction souple ou molle, située sous la peau, stable ou très lentement évolutive, 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 par voie endobuccale) ;
- une tumeur de la thyroïde (mobile à la déglutition) ;
- des kystes congénitaux (au niveau cervical) ;
- une hidrosadénite, en zone sudoripare et en particulier axillaire : sensible, superficielle et adhérente à la peau ;
- une masse vasculaire artérielle (pulsatile à la palpation) ;
- une hernie inguinale (impulsive à la toux et réductible en l'absence de complication).

Il faut préciser les caractères sémiologiques de l'adénopathie :

- la taille (exprimée en centimètres, à mesurer systématiquement) ;

- 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 fait préciser la date et le mode de début (évolution aiguë ou chronique).

Ces caractères sont utiles au diagnostic étiologique, mais il faut insister sur le fait qu'il n'existe aucun signe sémiologique formel de bénignité d'une adénopathie chronique. Une biopsie doit être proposée si la taille dépasse 2×2 cm avec une durée > 2 mois.

Moyen mnémotechnique = Ancienneté Dureté Étendue Nombre Où PériAdénite Taille Infection (ADENOPATI).

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'ensemble devant être consigné sur un schéma daté et signé :
 - l'examen des autres aires ganglionnaires doit être systématique ;
 - on précise le siège et la taille de ces ganglions éventuels (> 1 cm) sur un schéma daté ;
 - on y associe 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 (diurnes ou nocturnes) voire des frissons ;
 - des signes locorégionaux dans chacun des territoires de drainage correspondant aux adénopathies ;
 - des signes cutanés ou osseux, un syndrome anémique et/ou hémorragique ;
- pratiquer des examens complémentaires ; ces examens sont orientés selon les données cliniques :
 - **B** un hémogramme est pratiquement systématique, à la recherche de signes en faveur :
 - d'une infection : polynucléose neutrophile, syndrome mononucléosique ;
 - d'une inflammation : anémie microcytaire ou normocytaire, thrombocytose ;
 - d'une hémopathie maligne (cellules anormales circulantes, cytopénies) ;
 - une radiographie pulmonaire est souvent utile (étude du parenchyme pulmonaire et recherche d'adénopathies médiastinales) ;

- d'autres examens sont discutés en fonction du contexte :
 - prélèvements bactériologiques;
 - sérodiagnostics (adaptés à la clinique);
 - bilan sanguin : bilan inflammatoire et hépatique;
 - imagerie : échographie ganglionnaire ou abdominale, scanner thoraco-abdomino-pelvien (recherche d'adénopathies profondes et recherche étiologique).

B. Démarche étiologique en présence d'une adénopathie isolée

- Ⓐ L'étude minutieuse du territoire physiologique de drainage lymphatique est essentielle à la recherche d'une pathologie infectieuse ou tumorale locale.

Territoires physiologiques de drainage lymphatique (un lymphome peut toucher tous ces territoires)

- 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.

152

Dans tous les cas, on recherche, dans la zone drainée et accessible, une tumeur cutanée (mélanome) et une porte d'entrée infectieuse potentielle : plaie, morsure, griffure.

Trois groupes étiologiques prédominant : les infections, les cancers, les lymphomes.

1. Infection

Une infection est 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 (par exemple panaris et ganglion axillaire, acné avec lésion de grattage chez les adolescents/jeunes adultes, etc.).

Parmi les autres causes infectieuses, on retrouve :

- la maladie des griffes du chat (lymphoréticulose bénigne d'inoculation à *Bartonella henselae*), avec une adénopathie parfois volumineuse et une possible fistulisation;
- la tularémie (*Francisella tularensis*) après contact avec du gibier (lièvre, etc.);
- les infections sexuellement transmissibles pour les adénopathies inguinales : syphilis, chancre mou (*Haemophilus ducreyi*), maladie de Nicolas et Favre (*Chlamydia* sp.);
- la tuberculose, qui donne souvent une adénopathie « froide », parfois volumineuse, sans signes inflammatoires et évoluant vers la fistulisation (« écrouelle »);
- la toxoplasmose, qui peut donner également une polyadénopathie (atteinte occipitale typique) : une grande altération de l'état général avec une fatigue éreintante est évocatrice de la primo-infection chez un adulte jeune.

La cytoponction ganglionnaire avec examen microbiologique peut 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 pas être affirmée. Un « grand simulateur » existe : le mélanome malin, capable de dissémination tumorale ganglionnaire dans un territoire non drainant.

Des examens complémentaires spécifiques sont nécessaires : imagerie (scanner, échographie et/ou scintigraphie au 18-FDG si besoin) et biopsie locale.

La cytoponction ganglionnaire peut être utile pour affirmer le caractère néoplasique quand le cancer primitif n'est pas encore connu ou pour affirmer une dissémination (on la fait volontiers en cas de suspicion de cancer du sein ou ORL, car alors la biopsie est une contre-indication).

Le [tableau 10.1](#) résume les localisations les plus fréquentes.

Tableau 10.1. 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	
Axillaire	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

3. Lymphome

Le diagnostic de lymphome doit être systématiquement envisagé devant toute adénopathie isolée qui n'a pas fait la preuve de son étiologie au bout de 4 à 6 semaines d'évolution. Les signes généraux (ou symptômes B : amaigrissement, sueurs, fièvre) ne sont pas constants et l'hémogramme est souvent normal, ou ne montre que des signes inflammatoires indirects.

Les deux examens essentiels sont alors la cytoponction et la biopsie ganglionnaire.

La cytoponction a l'avantage d'être facile à réaliser (y compris en consultation), de donner un résultat rapide (quelques heures) et de permettre une étude microbiologique. Elle permet souvent de retrouver des cellules lymphomateuses ou des cellules de Sternberg (lymphome de Hodgkin). C'est un examen utile pour une orientation rapide. Cependant, une cytoponction normale ne permet pas d'éliminer un lymphome, et la biopsie du ganglion est toujours nécessaire pour affirmer le lymphome et préciser son type histologique, même si des cellules lymphomateuses sont retrouvées à la cytoponction.

La biopsie ganglionnaire nécessite une organisation préalable. Elle peut être réalisée sous anesthésie générale (si profonde) ou locale ; elle consiste en une exérèse ganglionnaire, parfois remplacée par une biopsie radioguidée (en sachant que le matériel rapporté est alors plus petit et peut nécessiter une biopsie-exérèse secondairement si le diagnostic est incertain). 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. Ce geste doit être réalisé

par une équipe spécialisée pour assurer l'acheminement du matériel dans les conditions nécessaires aux différents examens (une partie à l'état frais). En cas d'anesthésie générale et de forte suspicion de lymphome, une biopsie ostéoméduillaire peut être associée dans le même temps.

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 alors indispensables ;
- une hyperlymphocytose constituée de lymphocytes matures monomorphes, très évocatrice de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ; un immunophénotypage des lymphocytes sanguins doit être réalisé ;
- un syndrome mononucléosique révélant souvent une mononucléose infectieuse (avec classiquement fièvre, angine et splénomégalie ; la sérologie du virus d'Epstein-Barr [EBV] est demandée) ; il peut également être en rapport avec une autre cause : VIH, toxoplasmose (adénopathies cervicales postérieures surtout ; la sérologie est 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. Un immunophénotypage des lymphocytes sanguins doit être réalisé.

Lorsque l'hémogramme n'oriente pas, il faut 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 ;
- une toxicité médicamenteuse (hydantoïnes) ;
- une histiocytose sinusale.

Chacune de ces étiologies a ses investigations complémentaires propres.

La biopsie ganglionnaire reste l'examen de recherche étiologique à pratiquer en l'absence de diagnostic précis. Elle est indispensable devant tout tableau inexpliqué prolongé de plus de 4 à 6 semaines.

III. Adénopathies chez l'enfant

La découverte d'adénopathies chez l'enfant est fréquente, en particulier une polyadénopathie cervicale, notamment 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 (infection à EBV) ;
- l'infection à cytomégalovirus (CMV) ;

- la rubéole (ganglions occipitaux);
- l'infection par le VIH;
- le syndrome de Kawasaki;
- les infections à pyogènes;
- la pasteurellose (*Pasteurella multocida*) : contexte de griffure/morsure de chien ou chat;
- 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. L'examen d'imagerie simple est à privilégier en cas de doute devant des adénopathies superficielles (échographie).
- Il n'existe pas de critère sémiologique 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 est toujours nécessaire pour affirmer et typer un lymphome.

Item 319 – Lymphomes malins

- I. Épidémiologie
- II. Physiopathologie
- III. Étiologies
- IV. Circonstances de découverte
- V. Étude du ganglion prélevé
- VI. Examens nécessaires pour le bilan clinique initial, d'extension et préthérapeutique
- VII. Les différents sous-types de lymphomes

Situations de départ

- 8 – Masse abdominale
- 9 – Masse/tuméfaction pariétale
- 16 – Adénopathies unique ou multiples
- 17 – Amaigrissement
- 44 – Hyperthermie/fièvre
- 58 – Splénomégalie
- 88 – Prurit
- 158 – Tuméfaction cervicofaciale
- 180 – Interprétation d'un compte-rendu d'anatomopathologie
- 181 – Tumeurs malignes sur pièce opératoire/biopsie
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 220 – Hyperlymphocytose
- 223 – Interprétation de l'hémogramme
- 224 – Découverte d'une anomalie abdominale à l'examen d'imagerie médicale
- 225 – Découverte d'une anomalie cervicofaciale à l'examen d'imagerie médicale
- 226 – Découverte d'une anomalie du cerveau à l'examen d'imagerie médicale
- 254 – Prescrire des soins associés à l'initiation d'une chimiothérapie
- 271 – Prescription et surveillance d'une voie d'abord vasculaire

Objectif pédagogique

- Diagnostiquer un lymphome malin.

Hierarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif	Connaître les signes cliniques qui peuvent faire suspecter un lymphome	Variabilité selon histologie et présentation (ganglionnaire versus extraganglionnaire pour les lymphomes de Hodgkin [LH]); atteinte du système lymphoïde (adénopathie, splénomégalie, hépatomégalie); atteinte extraganglionnaire (ORL, digestive, cutanée, etc.); caractéristiques des adénopathies dans lymphomes; signes généraux (« signes B »); prurit (Hodgkin); douleurs ingestion alcool (Hodgkin); signes compressifs selon topographie

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Identifier une urgence	Connaître les situations d'urgence dans les lymphomes	Syndrome cave supérieur, masse abdominale compressive, compression médullaire, tableau d'HIC
B	Éléments physiopathologiques	Décrire les caractéristiques générales et les principes de la classification des lymphomes	Notion de système lymphoïde et de clonalité ; atteinte du système lymphoïde (ganglion, rate, tissu lymphoïde de différents organes non lymphoïdes) ; lymphome de Hodgkin (LH) versus lymphomes non hodgkiniens (LNH) ; nombreuses entités pour les LNH ; phénotype B ou T ; de caractéristiques cellulaires et moléculaires diverses ; pronostic et histoire naturelle conditionnés par le type histologique
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principaux facteurs étiologiques des lymphomes non hodgkiniens	Virus : EBV, VIH, HTLV1, HCV, HHV8 ; déficits immunitaires congénitaux ou acquis (transplantation, traitements immunosuppresseurs, maladies immunologiques) ; agents bactériens : <i>Helicobacter pylori</i> ; toxiques : pesticides ++ (déclaration) et solvants
B	Examens complémentaires	Connaître la stratégie d'exploration en imagerie initiale du lymphome	La TEP-TDM au FDG est recommandée au bilan initial des LF, LH et LBDGC et autres lymphomes avides de FDG. Elle permet d'une part d'améliorer la qualité de la stadification de l'atteinte lymphatique ou extralymphatique en complétant les données de la TDM, et d'autre part de faciliter l'évaluation de la réponse thérapeutique. De plus, la TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension ostéomédullaire des LH et des LBDGC, et permet de surseoir, dans la grande majorité des cas, à la réalisation systématique de la biopsie ostéomédullaire
B	Diagnostic positif	Connaître les modalités du diagnostic histopathologique des lymphomes	Biopsie indispensable du tissu tumoral (ganglionnaire ou extraganglionnaire) (cytologie = orientation) ; biopsie chirurgicale ou sous imagerie ; circuit du prélèvement ; paraffine, congélation, tumorothèque (INCa) ; circuit d'expertise validé

A Les lymphomes sont des hémopathies lymphoïdes, c'est-à-dire des cancers développés à partir des cellules de la différenciation lymphoïde de l'hématopoïèse. Plus précisément, il s'agit de proliférations clonales des lymphocytes matures (à l'exception des lymphomes lymphoblastiques correspondant à une prolifération de cellules immatures), qu'ils soient B, T ou NK (*natural killer*). Les lymphomes peuvent survenir à tout âge de la vie, même si l'incidence augmente avec l'âge, et constituent parfois une urgence diagnostique. Ils se manifestent en général par des tumeurs des organes lymphoïdes (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie), mais peuvent atteindre tous les organes (peau, sphère ORL, tube digestif, système nerveux central, poumons, etc.), car les cellules lymphoïdes sont présentes dans tout l'organisme.

La classification des lymphomes distingue d'une part les lymphomes de Hodgkin (LH), dont l'épidémiologie et l'histologie sont caractéristiques (cellules tumorales mononucléées de Hodgkin et multi-/binucléées de Reed-Sternberg), et d'autre part les lymphomes non hodgkiniens (LNH). Parmi les LNH, on distingue les LNH B qui résultent de la transformation des lymphocytes B (85 % des LNH) des LNH T ou NK développés aux dépens des lymphocytes T ou NK. D'un point de vue clinique, on distingue :

- des lymphomes dits « agressifs » (par exemple lymphome B diffus à grandes cellules, lymphome de Burkitt), dont l'évolution est rapide, et qui sont curables avec des chimiothérapies intensives ;
- des lymphomes dits « indolents » (par exemple lymphome folliculaire, lymphome de la zone marginale), d'évolution plus lente, qui ne sont pas éradicables à l'heure actuelle, et dont l'histoire clinique est une alternance de phases de traitement et de phases de rémission.

I. Épidémiologie

Les LNH sont au 6^e rang des cancers en France avec la survenue de 17 000 nouveaux cas par an et une augmentation constante de leur incidence depuis plusieurs années. Les LH sont plus rares, représentant environ 1900 nouveaux cas par an en France.

La médiane d'âge au diagnostic des LNH, toutes catégories confondues, est autour de 65 ans alors que celle des LH est autour de 38 ans. Pour les LH, il existe donc un pic d'incidence chez l'adulte jeune, faisant de ce lymphome le cancer le plus fréquent chez les personnes de moins de 40 ans.

II. Physiopathologie

Les LNH sont regroupés dans la classification actuelle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) révisée en 2016. Trois notions sous-tendent la physiopathologie et la classification des lymphomes :

- **B** 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. Pour les lymphomes B, des translocations récurrentes sont souvent mises en évidence et ont donc une importance diagnostique ;
- les entités sont définies, identifiant des proliférations lymphomateuses répondant à des aspects histopathologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires spécifiques ainsi qu'à une évolution clinique caractéristique.

III. Étiologies

A Dans la très grande majorité des lymphomes (90 à 95 % des cas), il n'y a pas d'événement causal formellement identifié. Dans un nombre limité de cas, le rôle favorisant voire déclencheur de certains agents ou de circonstances particulières a pu être étayé :

- **B** agents infectieux :
 - via une stimulation chronique du système immunitaire, comme *Helicobacter pylori* et LNH B du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) gastrique, ou infection chronique par le virus de l'hépatite C et LNH B de la zone marginale splénique ;
 - via un rôle transformant direct, comme c'est le cas pour les virus EBV, HTLV1, HHV8.
- immunosuppression :
 - déficit constitutionnel (maladie de Wiskott-Aldrich, ataxie télangiectasie) ;
 - déficits immunitaires acquis :
 - VIH ;
 - immunosuppresseurs dans un contexte de greffe d'organe.
- pathologies auto-immunes (maladie de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, lupus, maladie coéliquaue).

Des études récentes montrent que les antécédents familiaux d'hémopathies constituent un facteur de risque de survenue de lymphome. Des études génétiques ont également mis en évidence des polymorphismes constitutionnels de susceptibilité au lymphome. Cependant, ces données ne débouchent actuellement pas sur des propositions de dépistage génétique spécifique.

Concernant les facteurs environnementaux, des études statistiques montrent un risque accru de développement de lymphomes en cas d'exposition aux pesticides (agriculteurs, viticulteurs) ou aux solvants. Cela peut déboucher sur des procédures de reconnaissance de maladies professionnelles.

IV. Circonstances de découverte (tableau 11.1)

A La suspicion diagnostique de lymphome peut être assez facile devant une ou des adénopathies superficielles manifestement tumorales, mais elle peut être beaucoup moins évidente en cas de lymphome extraganglionnaire car les symptômes sont alors en lien avec l'organe concerné.

- Hypertrophie tumorale du tissu lymphoïde :
 - adénopathie(s) tumorale(s) périphérique(s). Dans ce cadre, les caractéristiques de l'adénopathie sont d'emblée suspectes :
 - taille importante (supérieure à 2 cm);
 - consistance ferme, absence de caractère inflammatoire, pas d'adhérence aux plans superficiels et profonds;
 - caractère indolore (à l'exception de la survenue classique mais très rare de douleur après ingestion d'alcool dans le LH);
 - absence de porte d'entrée infectieuse ou de lésion tumorale locorégionale dans le territoire de drainage;
 - ancienneté supérieure à un mois.

Tableau 11.1. Manifestations cliniques des lymphomes.

Signes possibles	Caractéristiques
Adénopathie(s) superficielle(s)	Ferme(s), habituellement non douloureuse(s), mobile(s) le plus souvent, non inflammatoire(s), localisée(s) ou généralisée(s), symétrique(s) ou non symétriques
Signes généraux (signes B)	Fièvre (> 38 °C, durable, sans cause infectieuse) Amaigrissement (> 10 % du poids de référence) Sueurs abondantes (principalement nocturnes)
Troubles compressifs	Dyspnée, toux, syndrome cave supérieur Œdème des membres inférieurs (compression veineuse iliaque ou de la veine cave inférieure) Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs Compression médullaire (épidurite)
Splénomégalie	± importante Parfois syndrome « tumoral » prédominant ou exclusif (avec passage sanguin de cellules lymphoïdes atypiques)
Manifestations hématologiques	Cytopénies : anémie, thrombopénie (par infiltration médullaire ou hypersplénisme) Cellules lymphoïdes « atypiques » circulantes (lymphomes B à petites cellules : lymphome lymphocytaire, LZM, LCM voire lymphome folliculaire)
Manifestations digestives	Troubles dyspeptiques, trouble du transit, syndrome occlusif
Prurit	Parfois apparemment isolé sans adénopathie superficielle (lymphome hodgkinien)
Autres manifestations en lien direct avec le site du lymphome si extraganglionnaire	Lésions cutanées d'aspect divers : nodules, plaques, érythrodermie (LNH cutanés) Lésions conjonctivales, exophtalmie, troubles oculomoteurs (LNH annexes de l'œil) Manifestations neurologiques (LNH cérébraux) Masse scrotale (LNH testiculaire, sujet âgé)

LCM : lymphome à cellules du manteau ; LNH : lymphome non hodgkinien ; LZM : lymphome de la zone marginale.

- atteinte de l'anneau de Waldeyer : hypertrophie amygdalienne, base de langue, atteinte du cavum avec masse asymptomatique ou responsable d'une dysphagie, d'une odynophagie, d'une dysphonie ou d'une otalgie réflexe ;
- atteintes ganglionnaires profondes responsables d'un syndrome compressif médiastinal ou abdominal ;
- splénomégalie ;
- hépatomégalie ;
- atteinte du tissu lymphoïde de tissus extraganglionnaires : tube digestif (troubles dyspeptiques, diarrhée, hémorragie digestive, syndrome occlusif, etc.), sphère ORL (sinus, glandes salivaires, thyroïde), peau (lésions d'aspect et d'étendue variables), système nerveux central (confusion, crise comitiale, déficit moteur), poumon, os, testicule, annexes de l'œil.
- Altération de l'état général et signes généraux. Les signes généraux (ou « signes B ») sont définis par :
 - une fièvre ≥ 38 °C pendant plus de 8 jours sans cause infectieuse retrouvée ;
 - un amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois ;
 - l'existence de sueurs profuses notamment nocturnes.

Le retentissement de la maladie sur l'état général (capacité ou non de maintenir une vie proche de la normale) est apprécié selon l'échelle d'activité de l'OMS ([tableau 11.2](#)).

- Bilan de prurit.
- Perturbation du bilan biologique :
 - anomalie de l'hémogramme : anémie, leucopénie, thrombopénie par le biais d'une atteinte médullaire lymphomateuse ou d'un hypersplénisme. Possible présence de cellules lymphomateuses circulantes sur le frottis sanguin pouvant être responsable d'hyperlymphocytose ;
 - syndrome inflammatoire inexplicé ;
 - élévation du taux de lactate déshydrogénase (LDH) en sachant qu'il ne s'agit pas d'un marqueur spécifique de lymphome ;
 - syndrome d'activation macrophagique (cytopénies associées à des images d'hémophagocytose sur le myélogramme, syndrome inflammatoire biologique marqué, élévation de la ferritinémie et des triglycérides) ;
 - hyperuricémie ;
 - hypercalcémie ;
 - syndrome de lyse tumorale (hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie, hyperuricémie, élévation des LDH, insuffisance rénale) beaucoup plus rarement spontané qu'induit par l'initiation du traitement (corticoïdes et chimiothérapie).

Tableau 11.2. Échelle de l'OMS de l'état général ou *Performance Status (PS)*.

0	Activité normale
1	Activité physique diminuée mais patient ambulatoire et capable de mener un travail
2	Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille
4	Alité en permanence. Nécessite une aide permanente

Trois tableaux nécessitant une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente peuvent révéler un lymphome :

- syndrome cave supérieur en lien avec une masse médiastinale plus ou moins volumineuse compressive (œdème « en pèlerine », turgescence des jugulaires, circulation veineuse collatérale thoracique, orthopnée, toux) ;
- 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). Il est important de rechercher dans ce cadre un syndrome de lyse tumorale spontanée ;
- syndrome neurologique de compression radiculomédullaire.

V. Étude du ganglion prélevé

B Le diagnostic est le plus souvent porté sur un ganglion prélevé lors d'une biopsie chirurgicale. La cytoponction ganglionnaire peut avoir une valeur d'orientation, mais elle n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic de lymphome qui nécessite obligatoirement une étude histologique sur du tissu obtenu par biopsie. Il est de plus en plus fréquemment réalisé maintenant, notamment pour les localisations profondes, des microbiopsies radioguidées percutanées en s'attachant à obtenir un prélèvement représentatif. Il ne faut pas réaliser de curages ganglionnaires extensifs car ils n'ont aucune vertu thérapeutique, ni signification pronostique dans les lymphomes (et peuvent au contraire être délétères en retardant l'initiation de la chimiothérapie ou en entraînant des complications infectieuses locales).

Les lymphomes étant majoritairement des pathologies ganglionnaires, l'analyse de la structure du ganglion est importante pour un diagnostic précis ; il est donc préférable de biopsier un site ganglionnaire plutôt qu'une localisation extraganglionnaire. Lorsque cela est possible, il faut biopsier le ganglion qui semble le plus pathologique, d'après les données de l'examen clinique, de l'imagerie conventionnelle et/ou du TEP-scanner.

Il est fondamental que le ganglion soit acheminé rapidement au laboratoire d'anatomie pathologique, à l'état frais, pour la réalisation de l'ensemble des examens :

- apposition sur lame pour l'analyse cytologique ;
- fixation en formol et inclusion en paraffine pour l'analyse histologique ;
- congélation d'un fragment pour l'analyse moléculaire ;
- éventuelle mise en culture pour l'analyse cytogénétique ;
- et conservation en tumorothèque pour des analyses ultérieures ou des travaux de recherche (uniquement avec le consentement du patient).

La classification OMS 2016 comporte plus de 60 sous-types de lymphomes. Il faut donc que le sous-type de lymphome soit caractérisé très précisément par des données de morphologie (anatomopathologie), des données de cytologie (taille des cellules, etc.), des données immunophénotypiques (marqueurs de différenciation) et cytogénétiques (présence de translocation par exemple). Depuis quelques années, il existe un réseau d'anatomopathologistes experts (réseau Lymphopath) qui organise la relecture systématique des diagnostics de lymphome en France.

A. Examen morphologique

Une analyse histologique de l'architecture de la prolifération lymphomateuse est réalisée : respect de l'architecture du ganglion normal avec un aspect nodulaire, effacement complet de l'architecture normale du ganglion avec une infiltration diffuse. À plus fort grossissement, une analyse de la morphologie des cellules est pratiquée (taille, images de mitose, chromatine).

B. Analyse cytologique

L'analyse histologique est complétée et précisée par une apposition du tissu tumoral sur une lame permettant une analyse cytologique précise des cellules lymphomateuses.

C. Analyse immunophénotypique

Réalisable sur le bloc tumoral fixé par des techniques d'immunohistochimie, cette analyse permet de rechercher l'expression de marqueurs de différenciation (*cluster of differentiation* [CD]) qui permettent de distinguer les sous-types de lymphome. L'analyse immunophénotypique peut également être réalisée par cytométrie en flux sur les cellules en suspension (issues d'un ganglion, du sang, de la moelle osseuse, du liquide céphalorachidien [LCR] ou de liquides séreux). Les marqueurs diagnostiques de base sont le CD45 (cellules hématopoïétiques), le CD20 (lymphocytes B) et le CD3 (lymphocytes T), puis au minimum les CD10, CD5, CD23 pour permettre de différencier entre eux les lymphomes à petites cellules B. Il existe bien d'autres anticorps utilisables pour une caractérisation optimale des lymphomes. L'association avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) est souvent recherchée par hybridation in situ avec la sonde EBER.

D. Analyse cytogénétique

Des anomalies chromosomiques récurrentes sont caractéristiques de certains lymphomes, comme la translocation t(8;14) dans le lymphome de Burkitt, la t(14;18) dans les lymphomes folliculaires ou la translocation t(11;14) dans le lymphome à cellules du manteau. Elles peuvent être identifiées sur des métaphases de cellules en culture par l'analyse du caryotype, ou par une technique ciblée sur coupe : l'hybridation in situ fluorescente (FISH).

E. Analyse moléculaire

Comme tous les cancers, les lymphomes sont caractérisés par des mutations récurrentes d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs, qu'il est possible de caractériser par des analyses de séquençage à haut débit (*next generation sequencing* [NGS]). De plus, l'analyse moléculaire du réarrangement des gènes des immunoglobulines (dans les lymphomes B) ou le récepteur T à l'antigène (TCR, dans les lymphomes T) peut mettre en évidence la présence d'un réarrangement clonal, ce qui constitue un argument fort pour la nature cancéreuse de la prolifération lymphoïde.

VI. Examens nécessaires pour le bilan clinique initial, d'extension et préthérapeutique

A. Bilan clinique

- Ⓐ Le bilan comprend les éléments suivants :
- recherche des antécédents ;
 - antécédents familiaux ;
 - pathologies dysimmunitaires, prise de médicaments immunosuppresseurs ;
 - comorbidités, notamment cardiaques, pouvant contre-indiquer certaines chimiothérapies ;
 - état général, et indice de performance défini par l'échelle de l'OMS de 0 à 4 (voir [tableau 11.2](#)) ;

- examen clinique avec schéma daté des adénopathies.

Il est important de noter l'intérêt d'une évaluation gériatrique spécialisée pour la personne âgée qui présente un lymphome.

Des signes généraux sont recherchés : fièvre, perte de poids, sueurs profuses, appelés « symptômes B ».

B. Bilan d'extension

Le bilan comprend les éléments suivants :

- **B** radiographie pulmonaire de référence, qui a aussi un intérêt pour l'évaluation du syndrome tumoral dans les lymphomes de Hodgkin médiastinaux (rapport médiastino-thoracique élevé dans les formes *bulky* avec médiastin volumineux);
- scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) à la recherche de localisations ganglionnaires ou extraganglionnaires profondes;
- examens dirigés en fonction de la localisation et des symptômes : examen ORL complet en cas d'atteinte amygdalienne; imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale en cas de troubles neurologiques; endoscopie digestive en cas de symptômes digestifs, etc.;
- tomographie par émission de positons (TEP) : elle est importante dans le bilan initial et dans l'évaluation des thérapeutiques des lymphomes agressifs (fig. 11.1), des LH et des lymphomes folliculaires car ils sont avides de FDG. Elle permet d'une part d'améliorer la qualité de la stadification de l'atteinte lymphatique ou extralymphatique en complétant les données de la tomodensitométrie (TDM) et d'autre part de faciliter l'évaluation de la réponse thérapeutique. De plus, la TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension ostéomédullaire des LH et des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), et permet de surseoir, dans la grande majorité des cas, à la réalisation systématique de la biopsie ostéomédullaire;
- ponction lombaire pour analyser le LCR (protéinorachie et étude cytologique), réalisée systématiquement dans les lymphomes agressifs au diagnostic;
- biopsie ostéomédullaire et myélogramme pour rechercher une localisation médullaire. Actuellement, le TEP-scanner réalisé lors du bilan d'extension permet de surseoir à la biopsie ostéomédullaire dans le cadre d'un LH. Cette attitude est actuellement discutée dans les LNH de type lymphome B diffus à grandes cellules;
- hémogramme avec analyse du frottis sanguin à la recherche d'un envahissement lymphomateux circulant pouvant être complété par un immunophénotypage sur sang pour typer la population pathologique et par un caryotype sanguin;
- bilan biologique avec :
 - ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, phosphore, calcémie;
 - électrophorèse des protéines (gammopathie monoclonale?, hypoalbuminémie?);
 - biologie hépatique;
 - marqueurs pronostiques : LDH, β_2 -microglobuline;
 - sérologies virales : hépatite B, hépatite C et VIH (après information du patient).

A Ce bilan d'extension permet d'évaluer le stade du lymphome selon la classification d'Ann Arbor (tableau 11.3).

C. Examens préthérapeutiques

- **B** Cardiaque : ECG, échographie cardiaque.
- Préservation de la fertilité : cette problématique doit être systématiquement abordée avec le (la) patient(e) en lien avec les équipes dédiées, en proposant la cryopréservation de

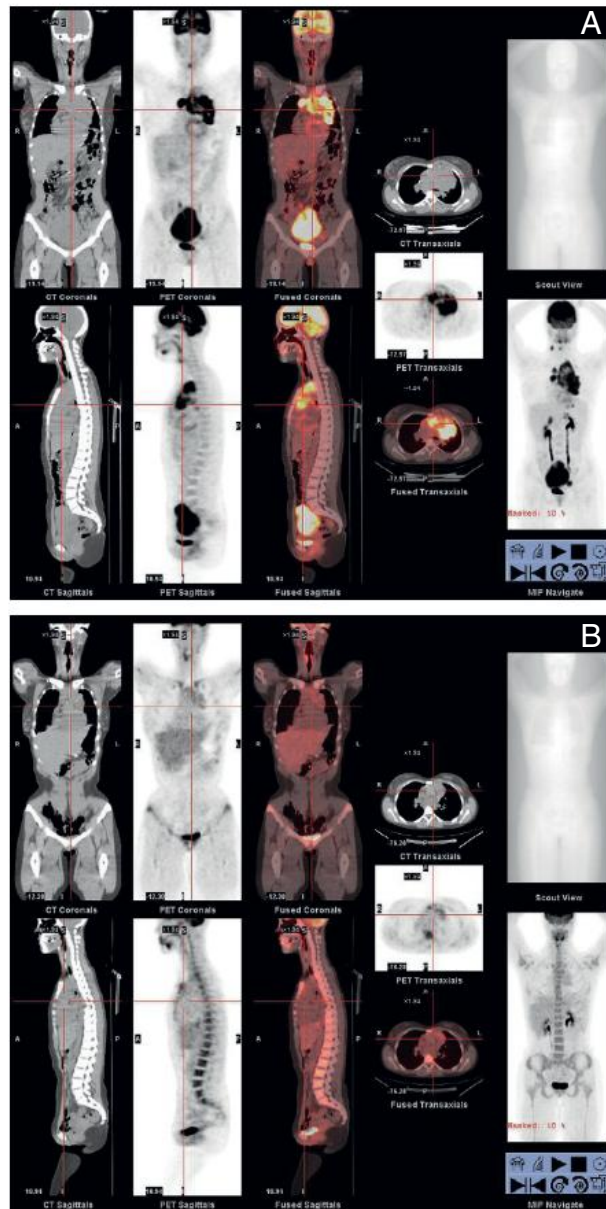


Fig. 11.1. La tomographie par émission de positons (TEP), couplée à la tomodensitométrie (TDM), étudie le métabolisme cellulaire par la détection de traceurs radioactifs préalablement injectés par voie intraveineuse.

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 peut traduire une réponse partielle (critère de Cheson 2014) à mi-chemin du traitement d'induction – la réponse complète a pu être obtenue au terme du traitement.

Tableau 11.3. Classification d'Ann Arbor.

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire IE : atteinte localisée d'un seul territoire extraganglionnaire par contiguïté
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire avec une atteinte ganglionnaire à distance ou plusieurs atteintes extraganglionnaires

sperme chez l'homme et en discutant chez la femme des modalités possibles en fonction du contexte et de l'urgence thérapeutique (vitrification ovocytaire, cryopréservation ou progestatifs ± analogue de la LHRH).

- Examen pulmonaire avec des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et une étude de la DLCO en cas de traitement de chimiothérapie comportant de la bléomycine (LH principalement).
- Discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire et programme personnalisé de soins.

VII. Les différents sous-types de lymphomes

A. Lymphomes hodgkiniens

B Il existe un pic de fréquence chez le jeune de 15 à 35 ans, puis un second pic d'incidence chez le sujet âgé vers 70 ans.

Au diagnostic, les stades localisés sont les plus fréquents avec des présentations essentiellement sus-diaphragmatiques comportant souvent une atteinte médiastinale (fig. 11.2) qui peut être compressive : présence d'un syndrome cave supérieur, épanchement péricardique souvent réactionnel. Les formes plus étendues sont caractérisées par une atteinte sous-diaphragmatique (ganglionnaire, splénique) ou des localisations viscérales (foie, poumon, os, médullaire, etc.), parfois asymptomatiques et détectées uniquement par le TEP-scanner.

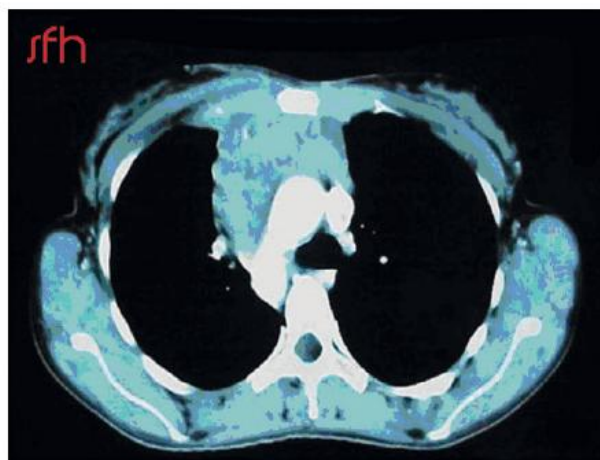


Fig. 11.2. Scanner thoracique avec injection : multiples adénopathies latéro-aortiques gauches et de la loge thymique (lymphome de Hodgkin).

Sur le plan anatomopathologique (fig. 11.3), les cellules tumorales caractéristiques sont les cellules de Sternberg ou de Hodgkin. Les cellules de Reed-Sternberg sont des cellules de très grande taille bi-/nucléolées qui expriment le CD30, habituellement le CD15 et très rarement le CD20. Il existe quatre sous-types histologiques, les deux plus fréquents étant le LH scléronodulaire et le LH à cellularité mixte, et les deux plus rares, les formes à prédominance lymphocytaire et celles avec déplétion lymphocytaire. L'expression d'EBV est retrouvée dans environ 30 % des cas.

Dans les formes localisés (stades I et II de la classification d'Ann Arbor), les facteurs pronostiques sont l'âge, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, la vitesse de sédimentation, le rapport médiastino-thoracique et la présence de symptômes B.

Dans les formes disséminées (stades III et IV), les facteurs de plus mauvais pronostic sont un âge > 45 ans, le sexe masculin, le stade IV, un taux d'hémoglobine < 105 g/l, une albuminémie < 40 g/l, une lymphopénie (lymphocytes < 0,6 G/l, et une hyperleucocytose > 15 G/l).

B. Lymphomes à petites cellules B

Ces lymphomes correspondent aux lymphomes folliculaires, aux lymphomes à cellules du manteau, aux lymphomes de la zone marginale et aux lymphomes lymphocytiques.

1. Lymphomes folliculaires

Second sous-type de LNH après les lymphomes diffus à grandes cellules B, ces lymphomes représentent 25 % des lymphomes.

Cliniquement, ils ont typiquement une évolution indolente puisque la médiane de survie est actuellement supérieure à 15 ans.

La survenue du lymphome est donc le plus souvent lente, avec parfois des adénopathies profondes de volume important paucisymptomatiques (car d'installation progressive). Les formes disséminées sont très fréquentes, avec des tableaux de polyadénopathies superficielles et profondes, alors que le patient garde un très bon état général. Les atteintes viscérales sont possibles (stade IV), notamment au niveau médullaire.

La biopsie ganglionnaire montre une prolifération d'architecture nodulaire et les cellules se développant à partir du centre germinatif des ganglions (fig. 11.4).

L'aspect cytologique montre des petites cellules dites clivées, parfois de plus grandes cellules ou des formes mixtes.

L'analyse phénotypique montre l'expression de marqueurs B (CD20+) du centre germinatif (CD10+, BCL6+).

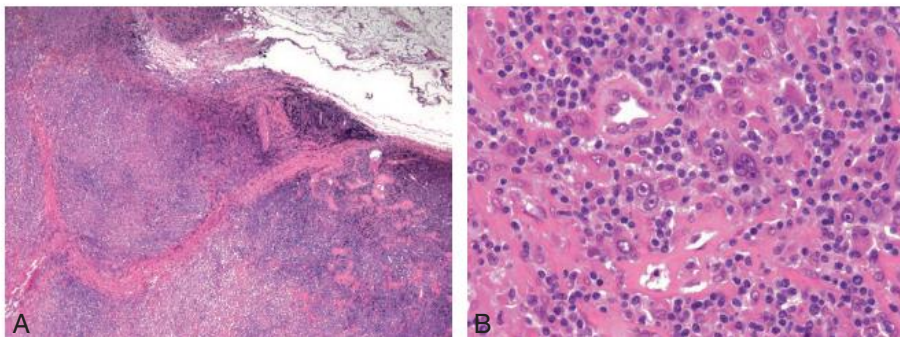


Fig. 11.3. Lymphome de Hodgkin : aspects histologiques (coloration HES).

A. Histologie d'un ganglion axillaire au faible grossissement : longues bandes de fibrose délimitant des nodules cellulaires (× 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 (× 400).

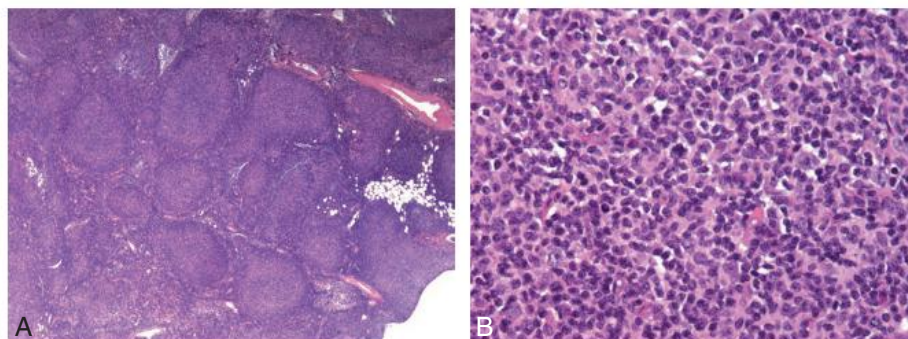


Fig. 11.4. Lymphome folliculaire : aspects histologiques (coloration HES).

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 ($\times 400$).

L'examen cytogénétique montre la présence d'une translocation $t(14;18)$ qui place le gène anti-apoptotique *BCL2* sous le contrôle de l'*enhancer* des gènes codant les chaînes lourdes des immunoglobulines, entraînant une surexpression de *BCL2*.

Des critères de traitement ont été élaborés correspondant à la recherche de formes dites de forte masse tumorale. Les critères pronostiques défavorables sont l'âge > 60 ans, un taux d'hémoglobine < 12 g/dl, la présence d'un envahissement médullaire, une masse ganglionnaire de plus de 6 cm et une augmentation de la β_2 -microglobuline.

2. Lymphomes à cellules du manteau

Représentant 3 à 10 % des LNH, ces lymphomes se développent à partir de la zone du manteau. La prolifération est dans un premier temps nodulaire avec la persistance d'un centre germinatif résiduel puis diffus.

L'examen cytologique montre des cellules B de petite taille avec d'autres variantes parfois plus grandes. Ces cellules expriment le CD20 et le CD5, et sont CD10 $-$ et CD23 $-$.

La cytogénétique retrouve une translocation récurrente $t(11;14)$ plaçant le gène *BCL1* (codant la cycline D1) sous le contrôle de l'*enhancer* des gènes codant les chaînes lourdes des immunoglobulines. La cycline D1 est ainsi surexprimée et peut être recherchée en immunohistochimie sur le bloc fixé (cycline D1+) ou en RQ-PCR.

Les atteintes sont souvent disséminées, à la fois ganglionnaires et extraganglionnaires, avec des localisations fréquentes du côlon (polypose lymphomatoïde), médullaires et sanguines.

Il s'agit de pathologies de mauvais pronostic justifiant l'utilisation de protocoles de chimiothérapie intensifs.

3. Lymphomes de la zone marginale

La zone marginale est retrouvée physiologiquement : dans les ganglions en périphérie de la zone du manteau; au niveau de la rate à la frontière de la pulpe blanche et la pulpe rouge; et associée aux muqueuses réalisant le tissu lymphoïde appelé MALT (*mucosae associated lymphoma tissue*). En conséquence, les patients ayant un lymphome de la zone marginale peuvent présenter une localisation extraganglionnaire dans le cadre d'un lymphome de MALT, une splénomégalie dans le cadre d'un lymphome splénique de la zone marginale, ou des adénopathies dans les formes ganglionnaires.

L'aspect histologique est nodulaire au début puis diffus, fait de petites cellules exprimant le CD20 sans expression des marqueurs CD5, CD10 et CD23.

Lymphome de MALT

Pour les lymphomes de MALT, les localisations les plus fréquentes sont situées au niveau digestif, notamment au niveau de l'estomac. D'autres atteintes d'organes sont possibles (côlon, intestin grêle, thyroïde, peau, paupière, parotide, poumon, etc.). Certaines localisations sont associées à des agents infectieux (*Helicobacter pylori* pour la localisation gastrique, *Borrelia burgdorferi* pour les localisations cutanées, *Campylobacter jejuni* pour les atteintes de l'intestin grêle).

Cela a des conséquences thérapeutiques car l'éradication de ces germes peut entraîner la disparition du lymphome de MALT qui est une forme de LNH très indolente.

Lymphome de zone marginale ganglionnaire

Les formes ganglionnaires sont moins indolentes et peuvent nécessiter des traitements de polychimiothérapie.

Lymphome de la zone marginale splénique

Ces lymphomes très indolents peuvent être associés à des localisations médullaires et parfois sanguines. Sur le frottis sanguin, il peut être mis en évidence des lymphocytes d'aspect villeux. Ils peuvent être associés au virus de l'hépatite C qui est à rechercher systématiquement. Le traitement de l'hépatite C peut également guérir le lymphome.

En cas de splénomégalie symptomatique ou de cytopénie liée à l'hypersplénisme, les patients peuvent avoir des réponses très durables après splénectomie (qui est d'ailleurs fréquemment diagnostique et thérapeutique).

4. Lymphomes lymphocytiques

Il s'agit de la forme purement ganglionnaire sans hyperlymphocytose de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui correspond à une infiltration diffuse du ganglion par des lymphocytes monoclonaux, étant comme dans la LLC, CD20+ CD5+ CD23+ CD10-. La prise en charge thérapeutique rejoint celle de la LLC.

C. Lymphomes diffus à grandes cellules B

Ces lymphomes représentent la majorité des diagnostics de LNH (35 % des cas) avec une présentation clinique agressive. La prise en charge doit être rapide.

La biopsie ganglionnaire met en évidence une prolifération de grandes cellules ayant un index de prolifération important qui détruit l'architecture normale du ganglion (fig. 11.5). Ces cellules expriment le marqueur B CD20.

On définit au diagnostic un score pronostique appelé *Age adjusted IPI (Index Pronostic International)* à partir de l'âge (≤ 60 ans versus > 60 ans), du stade d'Ann Arbor (stade I-II versus III-IV), de l'état général du patient selon l'échelle de l'OMS (0-1 versus 2-4), du taux de LDH (normal versus élevé) et du nombre de localisations extraganglionnaires (0-1 versus > 1).

Le traitement est fondé sur l'association d'une polychimiothérapie (CHOP), associant un alkylant (cyclophosphamide), une anthracycline (doxorubicine), un poison du fuseau (vincristine) et des corticoïdes (prednisone), et d'un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab).

D. Lymphomes de Burkitt

Ces lymphomes sont peu fréquents (sauf chez l'enfant car il s'agit dans cette population de la forme la plus fréquente), mais à ne pas méconnaître car il s'agit d'une urgence thérapeutique.

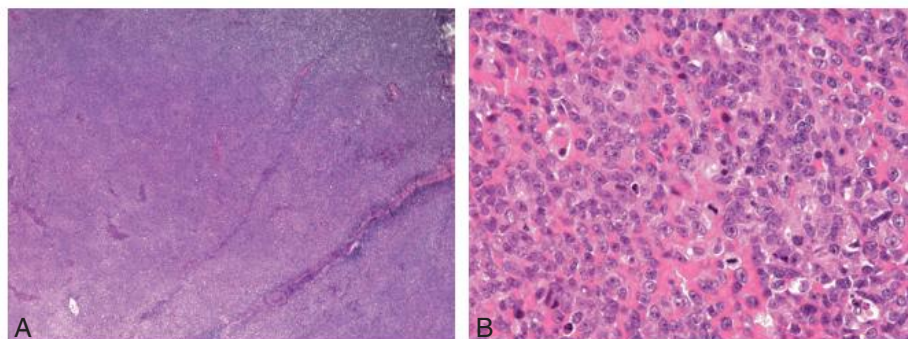


Fig. 11.5. Lymphome diffus à grandes cellules B : aspects histologiques (coloration HES).

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 ($\times 400$).

Il s'agit d'une prolifération diffuse de cellules de taille moyenne issues du centre germinatif, ayant un taux de prolifération extrêmement élevé. Les cellules tumorales expriment le CD20, le CD10, mais pas *BCL2*.

L'analyse cytogénétique retrouve la présence d'une translocation récurrente entre le chromosome 8 où se situe le locus de l'oncogène *MYC* et les gènes des chaînes lourdes – $t(8;14)$ – ou légères – $t(2;8)$; $t(8;22)$ – des immunoglobulines.

Il existe des formes endémiques en Afrique liées à l'EBV. En Europe, 30 % des lymphomes de Burkitt expriment l'EBV. Ce sous-type histologique est le plus fréquent des lymphomes de l'enfant. Il fait par ailleurs partie des catégories de lymphomes observées chez les patients adultes immunodéprimés (VIH notamment).

Les localisations tumorales peuvent croître très rapidement et réaliser de très volumineuses masses, notamment au niveau de la région ilioéciale. Le bilan d'extension comporte systématiquement une évaluation médullaire et une étude du LCR en raison du tropisme important de ce lymphome pour la moelle osseuse et les méninges.

La prise en charge initiale doit être attentive à la lyse tumorale spontanée ou sous chimiothérapie compte tenu de la forte prolifération cellulaire et, par conséquent, de la réponse très rapide à la chimiothérapie. Avec des protocoles plus intensifs que pour les autres catégories de lymphome, le pronostic des lymphomes de Burkitt est globalement relativement bon (tout particulièrement dans la population pédiatrique où plus de 90 % des enfants sont guéris).

E. Lymphomes T

Ces LNH représentent 15 % des lymphomes. Les cellules tumorales expriment des marqueurs T comme le CD3. Il existe de nombreux sous-types, comme le lymphome angio-immunoblastique développé aux dépens des lymphocytes T *follicular helper*, le lymphome/leucémie de l'adulte associé au virus HTLV1, ou les lymphomes anaplasiques T.

F. Lymphomes lymphoblastiques

Il s'agit de la prolifération immature de blastes lymphoïdes au niveau médiastinal essentiellement de phénotype T, qui correspondent à des formes purement ganglionnaires de leucémies aiguës lymphoblastiques dont ils partagent la prise en charge.

Points clés

- Les lymphomes sont des hémopathies lymphoïdes malignes, c'est-à-dire des cancers développés à partir des cellules de la différenciation lymphoïde de l'hématopoïèse.
- Il existe de très nombreux sous-types : lymphomes de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens indolents (de bas grade) ou agressifs, dans la très grande majorité des cas développés à partir de cellules matures.
- Le diagnostic, le plus souvent, est évoqué devant :
 - une hypertrophie tumorale du tissu lymphoïde : adénopathie(s) tumorale(s) périphérique(s), splénomégalie, hépatomégalie, tissus lymphoïdes autres (anneau de Waldeyer, tissu lymphoïde associé aux muqueuses, etc.);
 - une anomalie biologique, notamment à l'hémogramme, le plus souvent en cas d'envahissement médullaire;
 - des signes généraux : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement.
- Urgences à connaître : syndrome cave supérieur ; masse abdominale d'évolution rapidement progressive, notamment révélatrice d'un lymphome de Burkitt chez l'enfant ou l'adulte jeune ; syndrome neurologique de compression radiculomédullaire ; syndrome de lyse, surtout après initiation du traitement (corticoïdes, chimiothérapie) pour des formes agressives (Burkitt notamment).
- Le diagnostic nécessite une étude histologique du tissu tumoral qui sera complétée par une analyse immunohistochimique, et parfois cytogénétique et moléculaire, permettant la classification précise du lymphome selon l'OMS.
- Le bilan d'extension et préthérapeutique est clinique, iconographique (radiographie thoracique, scanner TAP, TEP-scanner selon le type de lymphomes, autres examens selon la localisation et le type de lymphome) et biologique (LDH notamment), et permet une stratification pronostique afin de proposer le traitement adapté.

Item 217 – Syndrome mononucléosique

- I. Définition du syndrome mononucléosique
- II. Diagnostic du syndrome mononucléosique
- III. Étiologies du syndrome mononucléosique et moyens diagnostiques

Situations de départ

- 16 – Adénopathies uniques ou multiples
- 21 – Asthénie
- 44 – Hyperthermie-fièvre
- 52 – Odynophagie, dysphagie
- 58 – Splénomégalie
- 145 – Douleur pharyngée
- 158 – Tuméfaction cervicofaciale
- 186 – Syndrome inflammatoire
- 214 – Anomalie des leucocytes
- 220 – Hyperlymphocytose
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme
- 236 – Interprétation d'un résultat de sérologie

Objectif pédagogique

- Connaître les principales étiologies infectieuses d'un syndrome mononucléosique et leurs moyens diagnostiques (EBV, CMV, VIH, toxoplasmose).

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition du syndrome mononucléosique	
B	Diagnostic positif	Connaître les caractéristiques du frottis sanguin	
B	Contenu multimédia	Photographie de frottis	
A	Diagnostic positif	Conduire un interrogatoire chez un patient présentant un syndrome mononucléosique	
B	Étiologies	Connaître les principales étiologies infectieuses d'un syndrome mononucléosique et leurs moyens diagnostiques (EBV, CMV, VIH, toxoplasmose)	
B	Étiologies	Connaître les principales étiologies non infectieuses de syndrome mononucléosique	

I. Définition du syndrome mononucléosique

A Le syndrome mononucléosique a une définition purement biologique. Son diagnostic est fondé sur l'hémogramme (NFS) et l'examen du frottis sanguin. La définition du syndrome mononucléosique repose sur l'existence d'une lymphocytose absolue ($> 4 \text{ G/l}$) et sur la présence sur le frottis sanguin de cellules lymphoïdes hyperbasophiles polymorphes. Cette forme particulière d'hyperlymphocytose réactionnelle oriente vers certaines étiologies infectieuses dont la plus fréquente est la mononucléose infectieuse (MNI).

II. Diagnostic du syndrome mononucléosique

A. Hémogramme et examen du frottis sanguin

L'hémogramme montre une hyperleucocytose modérée (jusqu'à 30 G/l) et une hyperlymphocytose composée de cellules hyperbasophiles polymorphes qui représentent plus de 10 % de la population lymphoïde selon la définition historique. Ces cellules lymphoïdes portent différentes appellations plus ou moins explicites : lymphocytes activés, lymphocytes hyperbasophiles, grandes cellules mononucléées bleutées (terme confusif pouvant suggérer à tort qu'il s'agit de monocytes, mais l'adjectif « mononucléé » se réfère en fait à la forme du noyau et pas à la nature de la cellule), cellules lymphoïdes atypiques, etc. Elles correspondent à des lymphocytes T cytotoxiques 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. Très rarement, il existe une anémie hémolytique auto-immune, une thrombopénie auto-immune ou même une pancytopénie dans des formes graves.

L'examen du frottis sanguin confirme le syndrome mononucléosique en mettant en évidence plus de 10 % de cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles morphologiquement anormales (fig. 12.1). Le polymorphisme sanguin est le critère essentiel du diagnostic. Les cellules lymphoïdes ont un aspect variable. Il existe un continuum entre des cellules de petite taille, taille moyenne et grande taille dont le noyau présente une chromatine dense, mature. Le cytoplasme est d'autant plus abondant que la cellule lymphoïde est grande, de basophilie variable, parfois intense, ou présentant un renforcement de la basophilie en périphérie de la cellule (liseré bleu). Dans les cellules de grande taille, le noyau peut présenter un aspect irrégulier, des nucléoles, d'où l'appellation historique de « grandes cellules mononucléées bleu-

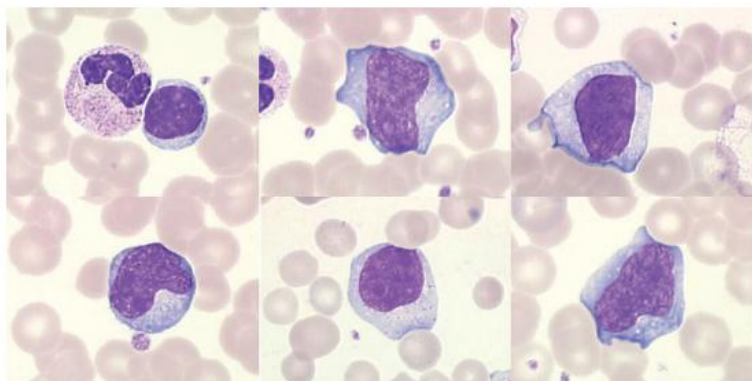


Fig. 12.1. Lymphocytes stimulés hyperbasophiles chez un patient atteint de mononucléose infectieuse. À côté d'un polynucléaire neutrophile, on observe un lymphocyte normal (en haut à gauche) et diverses cellules lymphoïdes plus grandes, polymorphes en taille et en morphologie, avec un noyau de forme variable et un cytoplasme plus ou moins basophile (bleuté).

tées», l'aspect étant moins typiquement lymphocytaire. En fonction des étiologies, peuvent également être observées sur le frottis sanguin : des cellules en apoptose (MNI), des cellules lymphoplasmocytaires, des plasmocytes (rubéole, DRESS syndrome [(*drug rash with hypereosinophilia and systemic symptoms*)]). Le diagnostic d'un syndrome mononucléosique ne pose pas de difficulté à un cytologiste entraîné. Aucun diagnostic différentiel n'est à évoquer devant cette hyperlymphocytose polymorphe qui va spontanément régresser 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.

B. Interrogatoire d'un patient présentant un syndrome mononucléosique

Le plus souvent, le syndrome mononucléosique est diagnostiqué sur un hémogramme pratiqué devant un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, adénopathies, angine, dysphagie ou altération de l'état général. L'interrogatoire du patient doit tenter d'orienter le diagnostic vers les principales étiologies du syndrome mononucléosique (voir plus loin) en faisant préciser :

- les symptômes du patient et leur date d'apparition : certains signes fonctionnels évocateurs peuvent avoir régressé ou disparu au moment où le syndrome mononucléosique est mis en évidence biologiquement ;
- le comportement sexuel : nouvelle relation amoureuse chez l'adolescent (MNI), rapport sexuel à risque récent (primo-infection au VIH) ;
- présence d'un chat dans l'entourage, consommation de viande crue ou peu cuite (toxoplasmose) ;
- introduction récente d'un nouveau médicament.

III. Étiologies du syndrome mononucléosique et moyens diagnostiques

Trois principales causes sont à évoquer – elles ont toutefois une fréquence très différente – : la MNI, très fréquente (plus de 80 % des cas), l'infection par le cytomégalovirus (CMV ; 5 à 7 % des cas) et la toxoplasmose (< 1 % des cas). La primo-infection au VIH est une étiologie rare mais doit être recherchée si le contexte est évocateur. Il existe de nombreuses autres étiologies rares ; celles-ci sont infectieuses (virales, bactériennes, parasitaires) ou non infectieuses.

A. Mononucléose infectieuse

La MNI est la cause la plus fréquente de syndrome mononucléosique. Elle est liée à une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). Ce virus à ADN a un fort tropisme pour les cellules épithéliales et les lymphocytes B. Il infecte les lymphocytes B en se fixant sur son récepteur membranaire, la molécule CD21, puis entraîne leur prolifération. L'infection primaire déclenche une réponse immunitaire humorale et cellulaire. La réponse humorale n'a pas d'efficacité anti-infectieuse vis-à-vis de l'EBV, mais permet le diagnostic de l'infection par l'analyse du profil sérologique IgM puis IgG anti-EBV. La réponse cellulaire permet le contrôle de l'infection et de l'expansion des lymphocytes B infectés. Elle comporte une phase d'expansion polyclonale transitoire de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ qui explique l'hyperplasie ganglionnaire et le syndrome mononucléosique.

L'EBV est transmis par voie salivaire, d'où son surnom de « maladie du baiser ». On peut également retrouver une contamination au sein de la même famille du fait de la proximité et du

partage de certains ustensiles. Après contagé salivaire, le virus infecte l'épithélium oropharyngé et le tissu lymphoïde amygdalien. L'infection par l'EBV a lieu le plus souvent pendant l'enfance, mais dans les pays de niveau socio-économique élevé, la primo-infection est parfois retardée à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Alors que la primo-infection par l'EBV est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, environ un tiers des adolescents développent une MNI lors de l'infection aiguë par l'EBV, après une durée d'incubation de 2 à 6 semaines.

1. Présentation clinique

Dans la forme typique

Le diagnostic doit être évoqué devant la présence de signes généraux avec fièvre et syndrome pseudogrippal (asthénie, myalgies). La triade classique (fièvre, angine et adénopathies principalement cervicales) n'est pas toujours présente et il existe un large spectre de signes cliniques. L'examen clinique met en évidence :

- une angine érythémateuse, érythématopultacée ou pseudomembraneuse et épargnant la luette, parfois sévère et de type ulcéronécrotique ; un purpura pétéchial du voile du palais est parfois présent ;
- des adénopathies prédominant dans les aires cervicales, y compris postérieures ;
- une splénomégalie modérée inconstante ;
- un exanthème avec rash du visage ou une éruption maculeuse inconstants et parfois provoqués par la prise d'ampicilline ; on retrouve parfois un œdème péri-orbitaire.

Dans les rares formes compliquées, on retrouve :

- une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) caractérisée par une positivité du test direct à l'antiglobuline (anciennement appelé test de Coombs) et la présence d'agglutinines froides ;
- une thrombopénie auto-immune pouvant justifier la réalisation d'un myélogramme pour confirmer le caractère périphérique de la thrombopénie ;
- une pancytopenie habituellement modérée ; exceptionnellement, une aplasie médullaire ;
- une atteinte neurologique avec neuropathie périphérique ou syndrome de Guillain-Barré, une atteinte méningée avec méningite ou encéphalite ;
- une hépatite cytolytique avec ictère.

Chez l'immunodéprimé

Chez le sujet atteint de déficit immunitaire cellulaire inné sévère, en particulier chez le jeune garçon atteint de déficit immunitaire lié à l'Xq25 (*X-linked lymphoproliferative syndrome*, syndrome de Purtilo, syndrome XIAP), ou après transplantation d'organe ou greffe de moelle osseuse, la symptomatologie est souvent grave avec une prolifération incontrôlée des lymphocytes B infectés. La mise en évidence de la primo-infection par l'EBV ou de sa réactivation repose sur la mesure de la charge virale EBV. Le traitement relève d'une prise en charge spécialisée.

2. Diagnostic biologique

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléosique. Certains examens ne font que suggérer le diagnostic de MNI :

- une cytolysé hépatique modérée ;
- un MNI-test, ou test rapide d'agglutination sur lame d'hématies animales formolées par le sérum du patient (recherche d'anticorps hétérophiles non spécifiques). C'est un test qui manque de sensibilité et de spécificité ; il a peu d'utilité en pratique quotidienne en dehors de l'urgence.

Le diagnostic d'infection par l'EBV est affirmé par le profil sérologique anti-EBV. Les anticorps les plus précoces sont les IgM dirigées contre les antigènes capsidiques VCA (*virus capsid antigen*) et les IgG anti-antigènes EA (*early antigen*). Les IgG dirigées contre les antigènes nucléaires EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*) sont plus tardifs, ainsi que les IgG anti-VCA. Le diagnostic de primo-infection par l'EBV est affirmé par la positivité des IgM anti-VCA, ou l'ascension du taux d'IgG anti-VCA entre deux examens successifs, en l'absence d'anticorps IgG anti-EBNA. La présence des anticorps IgG anti-EBNA est le témoin d'une infection ancienne.

3. Évolution

L'évolution est généralement bénigne et la guérison de la MNI est spontanée en 4 à 6 semaines. L'évolution est marquée par une asthénie et parfois par des adénopathies persistantes. Seules les exceptionnelles formes graves ou compliquées avec thrombopénie périphérique ou AHAJ peuvent justifier une prise en charge spécialisée et, si besoin, une corticothérapie.

B. Infection à cytomégalovirus (CMV)

C'est la 2^e cause de syndrome mononucléosique. Le cytomégalovirus (CMV) est un virus à ADN de la famille des Herpès virus, transmis par contact cutané ou muqueux direct avec des excréta 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. La transmission congénitale se fait in utero par voie transplacentaire hématogène (1 % des nouveau-nés), ou lors de l'accouchement ou de l'allaitement. Le virus est excrété pendant plusieurs années à la suite d'une infection congénitale. Enfin, le risque de transmission transfusionnelle est maintenant prévenu par la déleucocytation systématique.

1. Présentation clinique

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 3 semaines. Le diagnostic doit être évoqué devant toute fièvre prolongée de plus de 2 semaines avec splénomégalie, ictère ou cytolyse biologique (beaucoup plus fréquente que dans la MNI), 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 d'infection sévère chez le fœtus : mort fœtale in utero, hypotrophie, prématurité, maladie des inclusions cytomégaliennes (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, 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. Diagnostic biologique

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin révèlent un syndrome mononucléosique, inconstant 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 sur deux examens successifs. La recherche du virus par PCR (*polymerase chain reaction*) dans les cellules mononucléées sanguines est essentielle dans les formes graves de la maladie, ainsi que chez l'immunodéprimé après transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe ou chez le patient infecté par le VIH.

3. Évolution

L'évolution de l'infection à CMV est habituellement bénigne, marquée par une asthénie ou un syndrome fébrile persistant. Dans une forme grave ou compliquée ou chez un patient immunodéprimé, le traitement en milieu spécialisé est justifié et fait appel aux antiviraux comme le ganciclovir ou le foscarnet.

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 non ou peu cuite, en buvant du lait non pasteurisé, ou par transmission de la main à la bouche en touchant de la viande crue ou par contact avec un chat. Les oocystes ingérés se rompent dans les intestins et l'infection se propage ensuite par voie sanguine. La toxoplasmose peut aussi se transmettre par transfusion sanguine ou par transplantation d'organe. C'est une maladie en règle bénigne, sauf en cas de grossesse ou d'immunodépression.

1. Présentation clinique

Chez le sujet immunocompétent, la primo-infection à *T. gondii* est le plus souvent asymptomatique. Après une incubation de 1 à 2 semaines, elle peut 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 toxoplasmose peut entraîner des lésions cérébrales, oculaires, cardiaques, voire une atteinte hépatique, pulmonaire, rénale ou médullaire. Cette forme met en jeu le pronostic vital et nécessite un traitement adapté antiparasitaire précoce.

Chez la femme enceinte, il existe un risque de transmission transplacentaire et de toxoplasmose congénitale (hydrocéphalie, microcéphalie, retard mental, convulsions, troubles visuels voire cécité). En tout début de grossesse, la toxoplasmose peut se manifester par un avortement spontané.

2. Diagnostic biologique

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin peuvent montrer la présence d'un syndrome mononucléosique et d'une hyperéosinophilie. Le diagnostic de toxoplasmose repose sur la détection d'anticorps antitoxoplasme de nature IgM. 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 21 jours d'intervalle et dans le même laboratoire est nécessaire. La présence

d'IgG sans IgM et à taux faible rend peu vraisemblable la présence d'une toxoplasmose, sauf si le patient est immunodéprimé.

Chez la femme enceinte, une consultation spécialisée en urgence est nécessaire devant une séroconversion pour instauration d'un traitement spécifique (Rovamycine®). Chez les patients immunodéprimés réactivant une toxoplasmose ancienne, la sérologie ne permet jamais d'affirmer que l'épisode clinique aigu est bien en rapport avec la toxoplasmose; elle permet seulement d'envisager le diagnostic comme possible et c'est la recherche du parasite, ou l'efficacité du traitement d'épreuve, justifié devant un tableau d'abcès cérébral, qui confirmeront le diagnostic.

3. Évolution

L'évolution de la toxoplasmose est bénigne. Un traitement est indiqué dans les formes sévères, chez la femme enceinte et chez le sujet immunodéprimé.

D. Primo-infection au VIH

Un syndrome mononucléosique est parfois observé lors de la primo-infection au VIH, et ce d'autant plus qu'il est associé à un syndrome pseudogrippal, des signes cutanéomuqueux à type de pharyngite, des ulcérations buccales ou génitales, des adénopathies, un rash cutané ou une diarrhée. Devant tout patient à risque, même si le syndrome mononucléosique biologique n'est pas typique, il est justifié compte tenu de la phase de « latence sérologique » et de l'urgence thérapeutique de rechercher l'ARN VIH plasmatique. C'est le marqueur le plus précoce, apparaissant environ 10 jours après le contagé. La sérologie VIH confirmera a posteriori l'infection.

E. Autres étiologies infectieuses

- Viroses :
 - hépatites virales aiguës : hépatite A essentiellement, parfois d'autres hépatites;
 - rubéole et autres maladies éruptives de l'enfance (HHV-6, etc.);
 - dengue (arbovirose due à un flavivirus transmis par les moustiques).
- Infections bactériennes : rickettsiose, brucellose, listériose.
- Infections parasitaires, dont le paludisme.

F. Autres causes non infectieuses

- **B** Certaines allergies médicamenteuses dont le DRESS syndrome.
- Maladie du greffon contre l'hôte, maladie sérique.

Points clés

- L'hyperlymphocytose sur l'hémogramme et l'aspect caractéristique du frottis sanguin définissent le syndrome mononucléosique. Le reste de l'hémogramme est normal ou peu modifié.
- Les cellules lymphoïdes hyperbasophiles observées au cours d'un syndrome mononucléosique sont polymorphes et correspondent à des lymphocytes T activés.
- Les modifications de l'hémogramme d'un syndrome mononucléosique sont spontanément régressives en quelques semaines.
- Trois causes sont fréquentes : la mononucléose infectieuse (plus de 80 % des cas), 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 des adénopathies cervicales douloureuses, une angine érythémateuse parfois pseudomembraneuse, une splénomégalie modérée inconstante 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 repose sur la sérologie EBV.
- Le diagnostic de la primo-infection à CMV doit être évoqué devant une fièvre prolongée de plus de 2 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, une fièvre, des adénopathies cervicales habituellement spontanément régressives en quelques semaines, avec asthénie résiduelle.
- 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 d'éventuelles conséquences graves pour le fœtus (CMV, toxoplasmose).
- Chez le patient immunodéprimé, les primo-infections ou réactivations CMV ou *T. gondii* peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital.

Item 275 – Splénomégalie

- I. Rappel anatomique et fonctionnel
- II. Mécanismes et conséquences d'une splénomégalie
- III. Circonstances de découverte
- IV. Diagnostic de la splénomégalie
- V. Diagnostic étiologique
- VI. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation
- VII. Splénectomie à visée diagnostique
- VIII. Prévention et prise en charge des complications infectieuses des splénectomisés

Situations de départ

- 3 – Distension abdominale
- 8 – Masse abdominale
- 16 – Adénopathies uniques ou multiples
- 21 – Asthénie
- 44 – Hyperthermie-fièvre
- 47 – Ictère
- 58 – Splénomégalie
- 186 – Syndrome inflammatoire
- 214 – Anomalie des leucocytes
- 215 – Anomalie des plaquettes
- 217 – Baisse de l'hémoglobine
- 220 – Hyperlymphocytose
- 221 – Interprétation d'un myélogramme
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme
- 224 – Découverte d'une anomalie abdominale à l'imagerie médicale

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une splénomégalie.
- Justifier les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

Hierarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition de la splénomégalie	Rate palpable
A	Diagnostic positif	Diagnostic clinique d'une splénomégalie	Connaître les modalités d'examen et les éléments cliniques positifs qui permettent de poser le diagnostic
A	Diagnostic positif	Identifier les signes cliniques évocateurs d'une hépatopathie	Voir la question dédiée
A	Identifier une urgence	Identifier les signes d'un infarctus splénique	Douleurs de l'hypochondre gauche + épaule gauche, fièvre, épanchement = imagerie (scanner)

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Examens complémentaires	Connaître les principaux examens biologiques à réaliser en première intention devant une splénomégalie	Hémogramme avec réticulocytes, biologie hépatique, électrophorèse protides, coagulation, CRP, signes d'hémolyse
B	Examens complémentaires	Connaître les principaux examens complémentaires (dont l'imagerie) pour orienter le diagnostic étiologique	Hypertension portale (HTP)/ADP associées
B	Contenu multimédia	Coupe de scanner abdominal avec splénomégalie	
A	Étiologies	Connaître les principales causes de splénomégalie (dont infections et hémopathies)	HTP, hémopathie, EI, hémolyse
A	Étiologies	Connaître les principales hémopathies responsables d'une splénomégalie	Anémies hémolytiques héréditaires (sauf drépanocytose à l'âge adulte), hémolyse acquise, syndromes lymphoprolifératifs, syndromes myéloprolifératifs
B	Prise en charge	Connaître les mesures prophylactiques avant une splénectomie	Vaccinations pneumocoque (modalités) et <i>Haemophilus B</i> ± méningocoque (enfant surtout), oracilline au long cours (minimum 2 à 3 ans)

I. Rappel anatomique et fonctionnel

A La rate est un organe (de 150 à 250 g chez l'adulte), localisé dans l'hypochondre gauche, en regard de la 10^e côte, et en dérivation entre la grande circulation et la circulation portale. Elle est donc située dans la partie supérieure et postérieure de l'hypochondre gauche. Il s'agit d'un organe lymphoïde secondaire appendu sur le système porte), très vascularisé (vascularisation afférente artérielle par l'artère splénique qui est une branche du tronc cœliaque).

La rate :

- est un organe hématopoïétique transitoirement durant la vie fœtale, entre les 3^e et 5^e mois de la vie intra-utérine, et peut le redevenir dans certaines situations pathologiques. Elle n'a pas d'activité hématopoïétique physiologique après la naissance ;
- est un organe de stockage : 30 % de la masse plaquettaire de l'organisme ;
- est importante pour la synthèse des anticorps (IgM surtout) lors de la réponse immunitaire primitive (anticorps dirigés contre des bactéries encapsulées) ;
- est un lieu de phagocytose par les macrophages des particules étrangères et des globules rouges anormaux ou vieillissants, et des débris cellulaires (corps de Jolly notamment).

Le diagnostic d'une splénomégalie est avant tout clinique et repose sur la palpation abdominale. Toute 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. Mécanismes et conséquences d'une splénomégalie

L'apparition d'une splénomégalie peut être secondaire à plusieurs grands types de mécanismes :

- augmentation de la cellularité par accumulation (par exemple maladie de surcharge avec accumulation de macrophages comme la maladie de Gaucher, ou accumulation de lymphocytes malins au cours des lymphomes);
- augmentation de la pression dans le système porte (toute cause d'hypertension portale);
- séquestration splénique des globules rouges (par exemple anémie hémolytique comme la sphérocytose héréditaire);
- métaplasie myéloïde (observée au cours de myélofibroses primitives ou secondaires);
- maladies granulomateuses.

Les conséquences principales de la splénomégalie sont :

- l'hypersplénisme, lié à la séquestration splénique anormale des hématies et des leucocytes, et accru pour les plaquettes. Il se traduit par une (des) cytopénie(s) modérée(s) sans conséquence propre :
 - thrombopénie (plaquettes 60–90 G/l);
 - leucopénie (leucocytes 2,8–4,0 G/l avec formule normale).
- l'hémodilution avec « fausse anémie » (inflation du volume plasmatique);
- l'hypertension portale d'« apport » si la rate est très volumineuse;
- la diminution des facteurs de coagulation (facteur V et TP, asymptomatique).

III. 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'hémogramme : thrombopénie, leucopénie, leuconeutropénie, anémie, présence de cellules anormales dans le sang (voir plus loin);
- 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). C'est une complication possible des splénomégalies (souvent volumineuses) :
 - douleurs de l'hypochondre gauche, du flanc gauche;
 - douleurs basithoraciques gauches voire douleurs scapulaires gauches;
 - fièvre fréquente (38 °C–38,5 °C);
 - épanchement pleural réactionnel;
 - diagnostic sur l'imagerie (scanner > échographie) : plages hypodenses triangulaires périphériques (voir [fig. 13.1](#)).
 - 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).

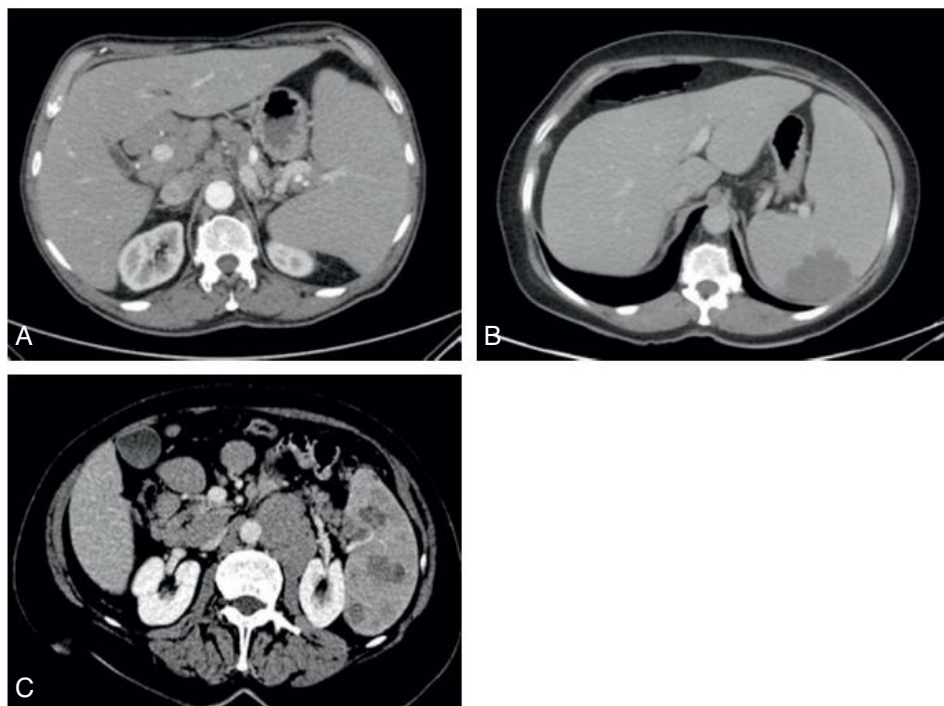


Fig. 13.1. Trois images TDM de splénomégalie.

A. Homogène (leucémie lymphoïde chronique). B. Hétérogène (infarctus splénique). C. Hétérogène multinodulaire (lymphome de haut grade). Source : Pr Delmer.

IV. Diagnostic de la splénomégalie

Le diagnostic est avant tout clinique.

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 sans contact lombaire.

Il faut mesurer la taille de la splénomégalie par rapport au rebord costal. Le débord sous les côtes doit être mesuré en centimètres ; il est minime (débord de 1–2 cm), modéré ou 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 également faire 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

B L'imagerie n'est pas indispensable pour confirmer la splénomégalie, mais elle permet 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 (TDM ; fig. 13.1) 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 ;
- la TDM à émission de positrons ou TEP scanner au ^{18}F -FDG (18-fluorodésoxyglucose) n'est pas recommandée au stade diagnostique, mais a sa place dans le bilan d'extension des lymphomes ;
- les explorations radiologiques vasculaires n'ont pas d'intérêt dans la démarche diagnostique.

V. Diagnostic étiologique

A 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 (encadré 13.1) ou selon les principales situations cliniques rencontrées, (encadré 13.2).

Les étiologies sont multiples et dominées par :

- les causes infectieuses : bactériennes, virales, parasitaires ;
- l'hypertension portale ;

Encadré 13.1**Étiologie des splénomégalias selon le mécanisme physiopathologique****Fonction de filtre macrophagique**

- Pathologies infectieuses bactériennes, virales, parasitaires
- Pathologies inflammatoires
- Hémolyses chroniques constitutionnelles ou acquises du globule rouge
- Maladies de surcharge (Gaucher, Niemann-Pick)

Fonction de filtre vasculaire

- Lésion ou obstacle préhépatique, intra-hépatique ou post-hépatique

Fonction hématopoïétique

- Syndromes myéloprolifératifs
- Syndromes lymphoprolifératifs
- Leucémies aiguës (lymphoblastiques surtout)

Divers

- Traumatismes, kystes, hémangiome, etc.

Encadré 13.2**Découverte d'une splénomégalie : principales situations à envisager****État infectieux**

- Bactérien : septicémies, typhoïde, tuberculose, maladie d'Osler
- Viral : mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr), VIH, hépatite virale
- Parasitaire : paludisme, leishmaniose viscérale

Lésion ou obstacle préhépatique

- 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

- Hémolyse chronique secondaire à une maladie du globule rouge :
 - constitutionnelle : maladie de la membrane (sphérocytose), de l'hémoglobine (thalassémie) ou d'une enzyme (pyruvate kinase)
 - ou acquise : anémie hémolytique auto-immune

- Syndrome myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, leucémie myélomonocytaire chronique)
- Syndrome lymphoprolifératif : lymphome (maladie de Hodgkin ou lymphome non hodgkinien), leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes, leucémie aiguë (surtout lymphoblastique)

Pathologie inflammatoire

- Polyarthrite inflammatoire, syndrome de Felty, lupus, sarcoïdose, maladie périodique

Divers

- Kystes, hémangiome

- les diverses affections hématologiques : anémies hémolytiques, syndromes lymphoprolifératifs et myéloprolifératifs ;
- les maladies inflammatoires et de surcharge.

La démarche étiologique est résumée dans la [figure 13.2](#). La splénomégalie est parfois isolée et la démarche diagnostique nécessite, 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).

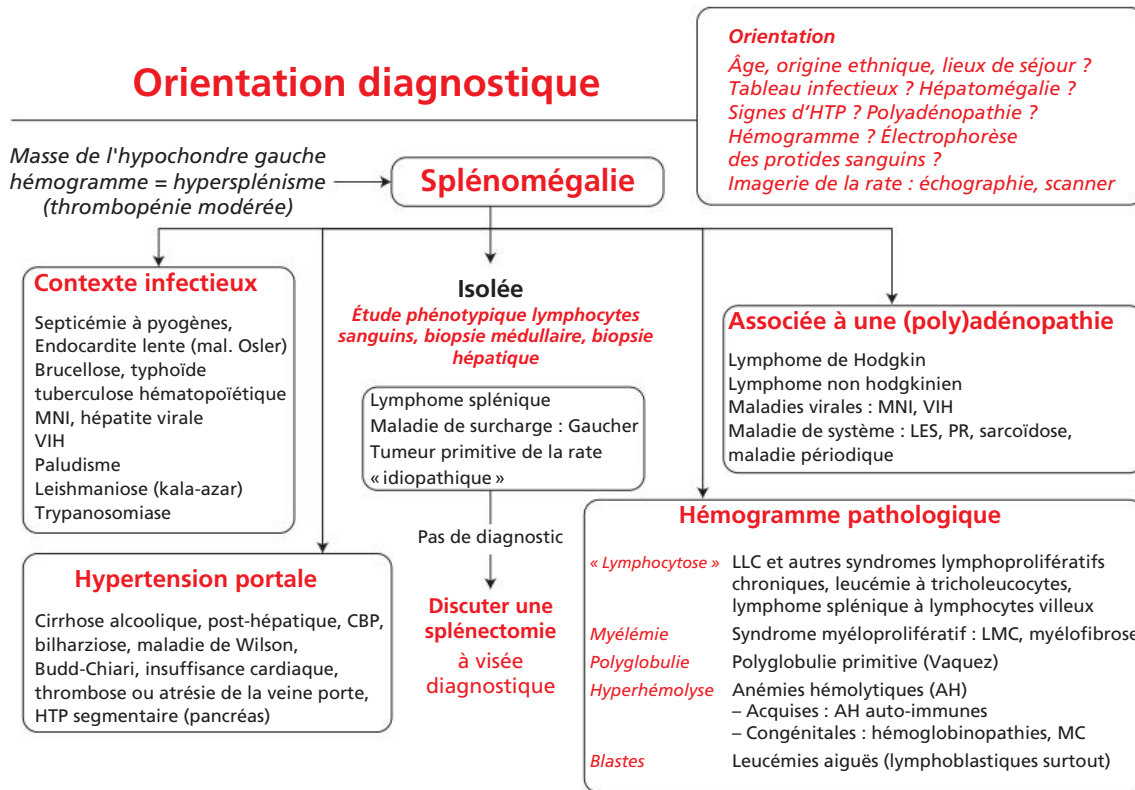


Fig. 13.2. Algorithme décisionnel devant une splénomégalie.

CBP : cholangite biliaire primitive; HTP : hypertension portale; LES : lupus érythémateux systémique; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LMC : leucémie myéloïde chronique; MC : maladie de Minkowski-Chauffard ou sphérocytose héréditaire; MNI : mononucléose infectieuse; PR : polyarthrite rhumatoïde. Source : Pr. Delmer.

On recherche 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 de 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; la grande majorité des formes d'hémolyse, acquises ou congénitales, dont le siège de destruction érythrocytaire est extravasculaire, s'accompagnent d'une splénomégalie, en dehors de la drépanocytose qui, à l'âge adulte, entraîne une involution splénique avec asplénie fonctionnelle;
- l'examen cutané et muqueux 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 frottis sanguin (étude morphologique des globules rouges et des leucocytes) et numération des réticulocytes (voir plus loin) ;
- une étude de la fonction hépatique : γ -GT, transaminases, phosphatases alcalines, taux de prothrombine ;
- électrophorèse des protides (qui précise aussi l'existence d'un éventuel composant monoclonal dans le cadre d'un syndrome lymphoprolifératif) ;
- une recherche d'hémolyse : bilirubine totale et libre, haptoglobine, LDH, test direct à l'antiglobuline ;
- la recherche d'un syndrome inflammatoire : fibrinogène, CRP, hyper-alpha-2 à l'électrophorèse des protides.

Selon les circonstances, la réalisation d'hémocultures ou une recherche d'infestation paludéenne est effectuée d'emblée.

C. Apport de l'hémogramme dans le diagnostic étiologique d'une splénomégalie

1. Anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme

L'hypersplénisme est une manifestation pathologique liée à l'augmentation de volume de la rate, 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 indiquées dans l'[encadré 13.3](#).

Encadré 13.3

Anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme

Cytopénies de séquestration

- Thrombopénie : fréquente, habituellement sans manifestation hémorragique, pouvant descendre jusqu'à 50 G/l lorsque le volume splénique est élevé, mais sans proportionnalité absolue.
- Leucopénie globale (2–4 G/l) ou neutropénie (moins fréquentes).
- Parfois une anémie, habituellement modérée avec une petite composante hémolytique de stase (réticulocytes : 100–180 G/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

- Fausse anémie : masse globulaire totale inchangée alors que le volume plasmatique est augmenté.
- Majoration d'une anémie préexistante, pouvant justifier 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 polynucléose neutrophile suggère une infection bactérienne. Une leucopénie évoque une infection virale, une fièvre typhoïde ou une brucellose (savoir prescrire les sérodiagnostics adaptés).
- Une hyperlymphocytose et de nombreux lymphocytes stimulés, dans un contexte d'angine avec adénopathie fébrile, font soupçonner un syndrome mononucléosique.
- Une hyperlymphocytose chronique chez un adulte au-delà de 40 ou 50 ans oriente vers un syndrome lymphoprolifératif (l'immunophénotype des lymphocytes du sang permet de préciser le diagnostic du syndrome lymphoprolifératif en cause).
- La présence de cytopénies et celle de cellules anormales (blastes, tricholeucocytes) conduisent à proposer un examen de la moelle osseuse.
- Une macrocytose isolée ou une anémie macrocytaire (non régénérative) oriente vers une hépatopathie.
- Une anémie régénérative oriente vers une hémolyse constitutionnelle ou acquise – le résultat du test direct à l'antiglobuline (Coombs direct) est indispensable. La morphologie érythrocytaire est importante (par exemple sphérocytose héréditaire).
- 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 hyperplaquettose chronique, ou une érythromyélie avec hématies en larme (dacryocytes) orientent vers l'une des néoplasies myéloprolifératives.

N.B. : Dans la tuberculose des organes hématopoïétiques, on peut observer une pancytopénie (sans cellules anormales circulantes).

D. Autres examens à prescrire dans un second temps, et séquentiellement

B Une radiographie pulmonaire voire une endoscopie œsogastrique (recherche de varices œsophagiennes) sont prescrites selon les situations.

VI. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation

A. Examen de la moelle osseuse

A Dans cette situation, la ponction (cytologie) et/ou la biopsie ostéomédullaire (histologie) doivent être envisagées. Cet examen peut montrer une infiltration médullaire lymphomateuse, une maladie de surcharge (essentiellement la maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick dans leurs formes chroniques), éventuellement une splénomégalie myéloïde chronique (myélofibrose) ou une leucémie à tricholeucocytes. Dans un contexte de déficit immunitaire primitif ou acquis, un syndrome d'activation macrophagique peut être évoqué (fièvre, hépatosplénomégalie, pancytopénie, hyperferritinémie, hypertriglycéridémie, cytolyse 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.

N.B. : Les biopsies spléniques ou de nodules spléniques ne peuvent s'envisager que dans des équipes expertes après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

VII. Splénectomie à visée diagnostique

Cette décision doit tenir compte du contexte clinique. Après prophylaxie (voir plus loin), l'intervention est 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 recherche un éventuel lymphome splénique primitif, une maladie de surcharge constitutionnelle, voire une tumeur primitive. Un fragment est adressé en microbiologie pour cultures avec recherche de mycobactéries.

N.B. : Après splénectomie, on observe d'abord une hyperleucocytose modérée (10–15 G/l) parfois durable aux dépens des polynucléaires neutrophiles et/ou des lymphocytes 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).

VIII. 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*. Ce risque d'OPSI (*overwhelming post-splenectomy infection*) est maximal chez l'adulte dans les deux premières années mais persiste toute la vie.

A. Prophylaxie

B La prophylaxie consiste en une vaccination antipneumococcique avant la splénectomie si possible, associée à une vaccination antiméningococcique et anti-*Haemophilus influenzae*. Le tableau 13.1 indique les recommandations vaccinales. En cas de splénectomie programmée,

Tableau 13.1. Recommandations vaccinales.

Vaccination	Schéma
Pneumocoque	Une dose de VPC13 suivie 2 mois plus tard au moins d'une dose de vaccin 23-valent; revaccination par VP23 à 5 ans de ce premier schéma
Méningocoques A, C, Y, W	Deux injections à 6 mois d'intervalle, rappel tous les 5 ans
Méningocoque B	Deux injections à 1 mois d'intervalle, pas de rappel
<i>Haemophilus B</i>	1 dose (N.B. : le vaccin n'a d'AMM que chez l'enfant jusqu'à 5 ans)
Grippe saisonnière	Injection annuelle

Source : vaccination-info-service.fr.

les vaccinations sont programmées au moins 2 semaines avant l'intervention. En cas de splénectomie en urgence, elles sont réalisées 2 semaines après l'intervention.

La vaccination est associée à une antibioprophylaxie par pénicilline orale (Peni V 1M UI 2 fois/j) ; on la conseille en général jusqu'à l'adolescence chez l'enfant et pendant au moins 2 ans chez l'adulte. Une éducation du patient, en cas de fièvre, est nécessaire (information sur une carte) ainsi que l'information de la famille, du médecin, la consultation spécialisée en cas de voyage.

B. Traitement de la fièvre du patient splénectomisé

On emploie une antibiothérapie probabiliste active sur les germes encapsulés, (pneumocoques ++, méningocoques et Haemophilus), une céphalosporine de troisième génération à dose adaptée devant être utilisée devant toute fièvre inexpliquée.

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.
- L'imagerie n'est pas indispensable pour confirmer la splénomégalie et s'envisager 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.
- Il est pertinent de prescrire quelques examens biologiques : hémogramme, bilan hépatique, bilan d'hémolyse et bilan inflammatoire.
- La décision de splénectomie à visée diagnostique ne s'envisage qu'en dernière intention.

Item 218 – Éosinophilie

- I. Rappel : le polynucléaire éosinophile
- II. Définition de l'hyperéosinophilie
- III. Conséquences de l'hyperéosinophilie
- IV. Interrogatoire et examen clinique
- V. Hyperéosinophilies

Situations de départ

- 21 – Asthénie
- 44 – Hyperthermie-fièvre
- 85 – Érythème
- 88 – Prurit
- 186 – Syndrome inflammatoire
- 191 – Prescription et interprétation d'un examen microbiologique des selles
- 214 – Anomalie des leucocytes
- 215 – Anomalie des plaquettes
- 217 – Baisse de l'hémoglobine
- 219 – Hyperéosinophilie
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'héogramme
- 299 – Consultation post-événement allergique
- 348 – Suspicion d'effet indésirable des médicaments

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une hyperéosinophilie.
- Demander les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition de l'éosinophilie	Savoir définir l'hyperéosinophilie (dont caractère persistant), et son caractère modéré ou majeur
B	Éléments physiopathologiques	Connaître le rôle délétère de l'excès d'éosinophiles	
A	Diagnostic positif	Savoir que, parmi les parasitoses, ce sont essentiellement les helminthoses qui en sont responsables	Migration larvaire Phase d'invasion, ré-infestation, cycle endogène
A	Diagnostic positif	Connaître et savoir identifier les causes classiques d'éosinophilie (atopie, parasitoses, iatrogènes, cancer)	Interrogatoire, examen clinique, bilan parasitaire systématique (\pm orienté par exposition, voyages), scanner thoraco-abdomino-pelvien, etc.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Diagnostic positif	Savoir évoquer le diagnostic d'éosinophilie clonale	Corticorésistance, splénomégalie, B12 et/ou tryptase sérique augmentée(s)
B	Diagnostic positif	Connaître les pathologies à évoquer face à une éosinophilie dans un contexte d'asthme	EGPA, ABPA, triade de Widal, etc.
B	Diagnostic positif	Savoir identifier un syndrome hyperéosinophilique	SHE = manifestations cliniques en rapport avec l'HE, HE, pas de traitement sauf clonale
B	Diagnostic positif	Connaître les principaux retentissements viscéraux d'une éosinophilie chronique	Différentes atteintes d'organes possibles (ne sont pas forcément les urgences du A05)
A	Identifier une urgence	Identifier les situations d'urgence en présence d'une éosinophilie	Anguillulose ?
A	Identifier une urgence	Savoir identifier un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse sévère	DRESS
B	Étiologies	Connaître les principales étiologies parasitaires des éosinophilies chez un patient n'ayant pas séjourné hors France métropolitaine	Helminthoses cosmopolites : oxyurose, taeniasis, toxocarose
B	Étiologies	Connaître les principales étiologies parasitaires des éosinophilies chez un patient ayant séjourné en zone tropicale/ hors France métropolitaine	Helminthoses tropicales : anguillulose, bilharziose, helminthoses digestives (ex. : ascaridiose), filarioses
B	Étiologies	Connaître les principales causes non parasitaires d'une éosinophilie	TUE7-214-2 (tableau référentiel ECN Pilly)
B	Étiologies	Connaître les autres étiologies parasitaires des éosinophilies chez un patient n'ayant pas séjourné hors France métropolitaine	Gale ; autres helminthoses cosmopolites : anisakidose, distomatose, trichinellose
B	Examens complémentaires	Connaître les examens paracliniques de première intention à demander en cas d'éosinophilie	Examen parasitologique et sérologies orientés selon l'origine géographique et les signes cliniques

I. Rappel : le polynucléaire éosinophile

A Le polynucléaire éosinophile (PNE) est un granulocyte normalement présent dans le sang circulant. Le nombre normal de PNE est inférieur à 0,5 G/l. Le PNE est issu de la différenciation d'une cellule souche hématopoïétique, sous le contrôle synergique de l'interleukine 5 (IL-5), l'IL-3 et le facteur de croissance G-CSF. L'IL-5 est la cytokine la plus spécifique de la lignée éosinophile, avec un rôle dans la différenciation de ces cellules et leur passage de la moelle osseuse vers le sang. Le séjour sanguin des PNE est bref, et ils gagnent rapidement tissus et muqueuses (cutanée, digestive, pulmonaire, urogénitale) sous l'influence de facteurs chimio-tactiques. La structure du PNE est caractéristique (fig. 14.1) avec un noyau en deux ou trois lobes et des granulations cytoplasmiques volumineuses rose-orangé, contenant des molécules pro-inflammatoires.

Les PNE sont impliqués dans la défense antiparasitaire (helminthes principalement) et l'hypersensibilité immédiate.

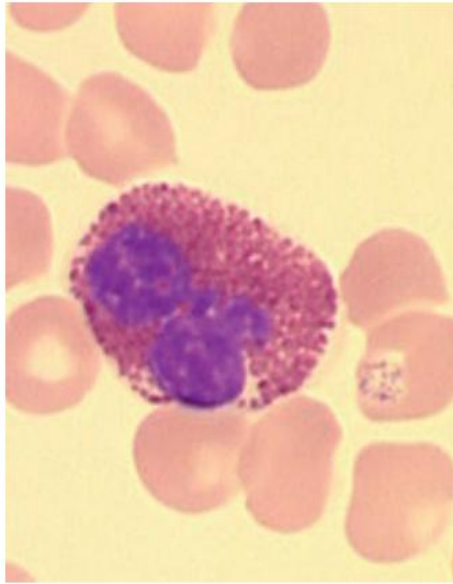


Fig. 14.1. Polynucléaire éosinophile (coloration au May-Grünwald Giemsa).

Source : Dr. T. Boyer, CHU Amiens-Picardie.

II. Définition de l'hyperéosinophilie

Le diagnostic positif d'hyperéosinophilie (HE) est biologique avec un chiffre absolu de PNE sanguins supérieur à 0,5 G/l. Le caractère persistant de l'HE est confirmé par des hémogrammes répétés et son niveau de sévérité (HE modérée < 1 G/l et HE majeure > 1,5 G/l) doit être précisé. L'évolution des PNE sur plusieurs hémogrammes est également un élément important de la démarche diagnostique.

La découverte d'une HE peut être fortuite, comme lors de la réalisation d'un hémogramme systématique, mais s'inscrit le plus souvent dans un contexte évocateur : états allergiques (urticaire, rhinite, asthme), parasitose ou prise médicamenteuse.

Dans tous les cas, une HE n'est jamais à négliger puisqu'elle peut constituer le point d'appel d'une maladie grave (tumeur solide, hémopathies).

III. Conséquences de l'hyperéosinophilie

Une HE, quelle qu'en soit la cause, est susceptible d'entraîner des lésions viscérales potentiellement graves. Celles-ci doivent être systématiquement recherchées devant une HE majeure. Ces lésions résultent de la libération des médiateurs protéolytiques par les PNE dans les tissus pour lesquels ces cellules présentent un tropisme électif (atteintes cardiaques, pulmonaires, cutanées, digestives, neurologiques). La complication la plus redoutée demeure la fibrose endomyocardique, qui se traduit par un tableau de cardiomyopathie restrictive le plus souvent irréversible et fatale.

IV. Interrogatoire et examen clinique

Devant une HE, un interrogatoire précis est conduit :

- présence/absence de l'HE sur des hémogrammes antérieurs (ancienneté et évolution de l'HE). Il faut toujours confirmer une éosinophilie objectivée pour la première fois sur un second prélèvement;
- séjour en zone d'infection parasitaire (même ancien), voyage en pays tropical, a fortiori en zone rurale, baignade en eaux douces, etc. ;
- recherche de signes d'atopie, de dermatose prurigineuse ;
- contact avec les animaux, habitudes alimentaires ;
- prise médicamenteuse nouvelle/contemporaine de l'HE (dans les mois précédents sa découverte).

Une recherche de signes cliniques, même frustes (altération de l'état général, syndrome inflammatoire associé, signes cutanés, défaillance viscérale, etc.) est également menée afin d'orienter sur l'étiologie de l'HE. Sont recherchés des signes de gravité justifiant d'une prise en charge en urgence :

- DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome*) : toxidermie grave survenant dans les 6 semaines après l'introduction d'un médicament (allopurinol, anti-épileptiques, sulfamides, etc.), parfois rapidement en cas de réexposition, associant fièvre, œdème de la face, toxidermie (souvent érythrodermie), adénopathies, atteinte muqueuse et viscérale (foie avec parfois hépatite fulminante, rein, poumon, tube digestif, méningo-encéphalite, myocardite, etc.);
- syndrome hyperéosinophilique (SHE) avec atteinte d'organe (tube digestif, cœur, système nerveux, peau, etc.);
- anguillulose maligne ;
- syndrome d'invasion larvaire ;
- hémopathies malignes.

V. Hyperéosinophilies

A. Parasitoses

1. Helminthes avec migration tissulaire en France métropolitaine

Habituellement, on note une HE > 1 G/l pour ces étiologies. Parmi les causes les plus fréquentes en France métropolitaine, sont retrouvées :

- une toxocarose (larva migrans viscérale), parfois asymptomatique, chez les enfants en contact avec des animaux domestiques ;
- une ascaridiose, exceptionnelle de nos jours (syndrome de Löffler) ;
- une distomatose hépatique (hépatite, angiocholite) ;
- une trichinose (œdème, myalgies) ;
- une myiase (tuméfaction sous-cutanée) en cas de régions d'élevage bovin.

2. Helminthes sans migration tissulaire

Dans ce contexte, l'HE est plus modérée et généralement inférieure à 1 G/l. Les parasites à rechercher pour des patients n'ayant pas quitté la France métropolitaine sont l'oxyure (Scotch test) et le tænia (anneaux dans les selles).

3. Helminthoses tropicales

Ces helminthoses sont acquises en zone tropicale. Les parasitoses entraînant des hyperéosinophilies marquées (migration tissulaire) sont les suivantes :

- strongyloïdose (anguillulose) : l'HE fluctuante (en raison du cycle d'auto-infestation digestive) peut persister très longtemps en l'absence de traitement ; tout séjour ancien en zone tropicale est donc suspect ;
- filarioses (loase, filaire lymphatique, onchocercose) : manifestations cutanées, œdèmes segmentaires, manifestations oculaires (onchocercose) ;
- schistosomoses (bilharzioses) : contact cutané avec des eaux douces (fièvre, éruption cutanée, signes respiratoires).

En fonction des zones géographiques de séjour, les parasites suivants sont les plus fréquemment retrouvés :

- en Afrique : filaires, ankylostome, schistosome ;
- aux Antilles : ankylostome, schistosome ;
- en Asie : schistosome, anguillule ;
- et en Amérique du Nord : trichinelle.

4. Méthodes d'analyse et conduite à tenir

Les examens complémentaires sont guidés par la clinique et un interrogatoire rigoureux et bien mené.

Les analyses les plus contributives sont les sérologies parasitaires, applicables pour un grand nombre d'helminthes (toxocarose, distomatose, schistosomoses, filarioses, etc.). Un examen parasitologique des selles peut être indiqué, notamment pour les helminthes intestinaux afin de rechercher les œufs (ascaris, distomatose, bilharziose, en dehors de *Schistosoma haematobium* qui nécessite une recherche dans les urines), ou par Scotch test pour les oxyures. L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) nécessite des méthodes de concentration spécifiques en cas de suspicion de strongyloïdose. Les parasites sanguicoles (filarioses) se recherchent aussi sur frottis sanguin (présence de microfilaires, [fig. 14.2](#)). Des examens

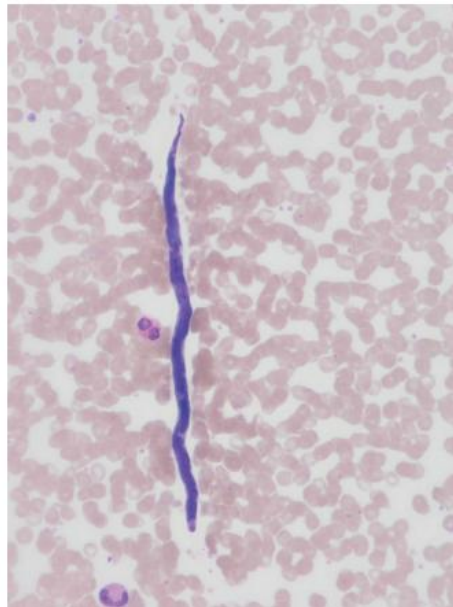


Fig. 14.2. Microfilaires *Loa loa* dans le sang.

Source : Dr. T. Boyer, CHU Amiens-Picardie.

d'imagerie (toxocarose, distomatose), voire des biopsies musculaires (trichinellose) peuvent être intéressants dans des cas précis.

Dans le cadre d'une HE secondaire à une helminthose, les corticoïdes sont formellement contre-indiqués, en raison du risque d'hyperinfestation parasitaire secondaire.

Si l'enquête parasitologique n'est pas concluante, un traitement antihelminthe d'épreuve par albendazole ou flubendazole avec suivi du taux de PNE peut être envisagé.

En pratique, devant une altération de l'état général, de la fièvre, une inflammation ou des manifestations viscérales, l'étiologie parasitaire est très probable et doit être activement recherchée.

B. Infections non parasitaires

Une HE peut être observée au cours des infections suivantes : septicémies, brucellose, scarlatine, mycose profonde, syphilis secondaire, mononucléose infectieuse, VIH, hépatite C, endocardite d'Osler, mycobactéries, etc.

C. Atopie

L'HE est très souvent modérée, inférieure à 1 G/l, et variable dans le temps.

Différentes étiologies peuvent être retrouvées : asthme, rhinite allergique, aspergillose, allergie alimentaire, conjonctivite allergique, dermatite atopique, urticaire, allergie médicamenteuse.

D. Toxique

Les toxiques impliqués sont principalement le benzène et le mercure.

E. Médicaments

La notion de cinétique après introduction d'un médicament est particulièrement importante. Une disparition de l'HE peut être effective (au bout de plusieurs mois parfois) après éviction de médicament, et la preuve diagnostique est alors rétrospective.

Une très grande variété de médicaments peut être impliquée, mais les plus fréquemment retrouvés sont les anti-épileptiques, l'allopurinol, les sulfamides, les antirétroviraux ou encore la minocycline. L'HE peut être massive; une surveillance rénale et hépatique hebdomadaire s'impose alors. Certaines situations s'accompagnent de manifestations cliniques sévères comme dans le DRESS qui associe une HE > 1,5 G/l et une atteinte viscérale (voir ci-dessus). Le pronostic vital peut être engagé du fait d'une hépatite fulminante ou d'une néphropathie immunoallergique.

F. Maladies de système

L'HE peut être retrouvée au décours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss), mais aussi lors de la polyarthrite rhumatoïde, des polymyosites, de la périartérite noueuse ou du lupus.

G. Cancers et hémopathies

Cette HE réactionnelle est principalement liée à la production de facteurs de croissance ou de cytokines, telles que l'IL-5, par la tumeur.

Les principales néoplasies associées à une HE sont les lymphomes (Hodgkin, lymphomes T), les carcinomes mucosécrétants ou encore certaines leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

H. Maladies spécifiques d'organe

L'HE est associée à des manifestations :

- ORL ou bronchopulmonaires : syndrome de Fernand Widal (polypose nasosinusienne, asthme et prise d'AINS), pneumonie chronique à éosinophiles (maladie de Carrington) ;
- digestives : gastro-entérite à éosinophiles, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ;
- cutanées : maladie de Kimura (granulome éosinophile des tissus mous).

I. Hypéosinophilies primitives

La classification OMS est essentiellement cytogénétique et moléculaire, et permet de distinguer ces pathologies, caractérisées par une HE chronique sans autre étiologie retrouvée, rassemblées sous le terme de syndrome hyperéosinophilique (SHE). Ces pathologies comprennent, dans la nouvelle classification OMS, les hémopathies myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie et la leucémie chronique à éosinophiles.

Ces éosinophilies clonales peuvent être évoquées en cas de corticorésistance, d'existence d'une splénomégalie ou d'une augmentation des taux sanguins de vitamine B12 et/ou de tryptase.

Parmi les anomalies génomiques retrouvées, les plus fréquentes sont les gènes de fusion *FIP1L1-PDGFR* – délétion cryptique sur le chromosome 4, en 4q12 – et *ETV6-PDGFR* – translocation t(5;12) – et les réarrangements du gène *FGFR1* – localisé sur le chromosome 8, en 8p11.

Le pronostic de ces pathologies est sombre en l'absence de traitement ; l'imatinib est le médicament de choix dans la plupart des SHE.

Points clés

- Ne jamais négliger une hyperéosinophilie (HE) (surtout si elle est persistante).
- Toute HE nécessite une enquête méthodique et rigoureuse.
- Principales étiologies : parasitaires (helminthoses), atopie (HE < 1 G/l), médicaments, cancer.
- Adapter les examens complémentaires en parasitologie à l'interrogatoire.

Item 214 – Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant

- I. Définition d'une thrombopénie
- II. Élimination d'une fausse thrombopénie
- III. Diagnostic positif et circonstances de découverte (dont signes de gravité)
- IV. Principaux mécanismes et étiologies des thrombopénies
- V. Démarche diagnostique étiologique

Situations de départ

- 10 – Méléna-rectorragies
- 14 – Émission de sang par la bouche
- 58 – Splénomégalie
- 59 – Tendance au saignement
- 60 – Hémorragies aiguës
- 89 – Purpura/ecchymoses/hématome
- 110 – Saignement génital anormal en post-partum
- 111 – Saignement génital durant la grossesse
- 112 – Saignement génital anormal (hors grossesse connue)
- 147 – Épistaxis
- 178 – Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique
- 215 – Anomalie des plaquettes
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme

Objectifs pédagogiques

- Arguer les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition d'une thrombopénie	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principaux mécanismes de thrombopénie	Destruction ou consommation, défaut de production, séquestration
A	Diagnostic positif	Connaître les manifestations cliniques associées aux thrombopénies	Asymptomatique ou manifestations hémorragiques (dont signes de gravité ?)
A	Diagnostic positif	Connaître les caractéristiques cliniques d'un purpura thrombopénique	
B	Contenu multimédia	Photographie d'un purpura thrombopénique	
A	Contenu multimédia	Photographie d'une bulle intrabuccale	

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Identifier une urgence	Connaître les signes de gravité et les urgences vitales devant une thrombopénie	Accidents cérébroméningés, hémorragies digestives ou génitales avec déglobulisation ?
A	Diagnostic positif	Savoir reconnaître une fausse thrombopénie	
A	Étiologies	Connaître les principales causes de thrombopénie chez l'enfant et l'adulte	
A	Étiologie	Connaître la démarche diagnostique étiologique devant une thrombopénie de l'enfant et de l'adulte	
B	Examens complémentaires	Connaître les indications du myélogramme devant une thrombopénie	
A	Examens complémentaires	Examens à prescrire devant une thrombopénie de l'enfant et de l'adulte	
B	Contenu multimédia	Fond d'œil	Hémorragie

I. Définition d'une thrombopénie

A La thrombopénie se définit comme une diminution de la numération plaquettaire en dessous des valeurs de référence et donc comme une situation où le taux de plaquettes est inférieur à 150 G/l.

Devant toute thrombopénie, il est nécessaire : 1) d'éliminer une fausse thrombopénie ; 2) de rechercher et d'évaluer des signes de gravité, et 3) d'effectuer une enquête étiologique.

II. Élimination d'une fausse thrombopénie

Si la numération plaquettaire est automatisée, il importe que le laboratoire élimine des « fausses thrombopénies » ou « pseudothrombopénies » liées à des anomalies pré-analytiques (prélèvement difficile, tube de prélèvement inapproprié) ou à des artéfacts de mesure liés à la présence d'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) dans le tube de prélèvement.

L'EDTA est un anticoagulant qui, en chélatant le calcium, limite l'activation de l'hémostase et est présent dans les tubes habituellement utilisés pour la réalisation de l'hémoGramme. Parfois, l'EDTA peut entraîner de façon artéfactuelle l'agglutination des plaquettes entre elles (amas plaquettaires) ou autour des polynucléaires neutrophiles (satellitisme) dans le tube de prélèvement, conduisant l'automate à sous-estimer la numération plaquettaire. Devant toute thrombopénie rendue par l'automate, le biologiste doit vérifier la réalité de la thrombopénie sur un frottis sanguin et s'assurer de l'absence d'amas plaquettaires et/ou d'un phénomène de satellitisme (fig. 15.1) avant de valider la numération plaquettaire (et la mentionner expressément sur son compte-rendu).

En cas de fausse thrombopénie, il est préconisé de contrôler la numération plaquettaire sur un nouveau prélèvement réalisé sur un autre anticoagulant, soit un tube citraté (anticoagulant normalement utilisé pour l'exploration de l'hémostase) afin d'essayer de déterminer de façon plus fiable la « vraie » valeur du taux de plaquettes. Ce phénomène d'agrégation plaquettaire en présence d'EDTA n'a pas de signification pathologique propre. Il peut être suspecté en l'absence de manifestations cliniques devant une thrombopénie apparemment sévère dont la réalité n'aurait pas été confirmée par un examen du frottis sanguin.

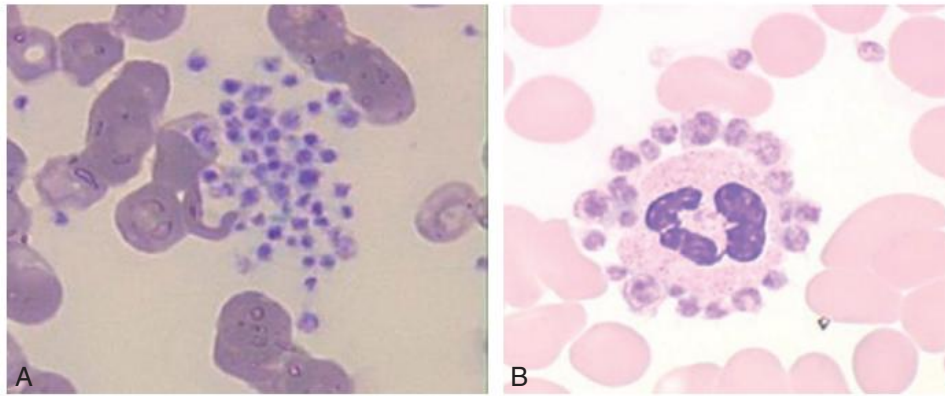


Fig. 15.1. Amas plaquettaires (A) et satellitisme plaquettaire autour d'un polynucléaire neutrophile (B) au frottis sanguin.

Source : fig. A, <http://www.hematocell.fr/>.

III. Diagnostic positif et circonstances de découverte (dont signes de gravité)

Le diagnostic de thrombopénie repose sur l'hémogramme avec une numération plaquettaire (vérifiée sur lame) inférieure à 150 G/l, quels que soient l'âge et le sexe.

A. Circonstances de découverte

1. Asymptomatique

Une thrombopénie, qu'elle soit profonde ou non, peut être totalement asymptomatique et ainsi être découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan sanguin de routine, préopératoire et/ou du suivi d'une autre pathologie.

2. Syndrome hémorragique

La découverte d'un syndrome hémorragique impose la réalisation d'un hémogramme qui montrera le plus souvent dans ce cas une numération plaquettaire < 20 G/l. Toutefois, l'importance des signes cliniques n'est pas strictement corrélée à la numération plaquettaire.

Purpura

Les thrombopénies sévères peuvent provoquer un purpura (taches rouge pourpre ne disparaissant pas à la vitropression, correspondant à l'extravasation de sang hors des vaisseaux). Le purpura thrombopénique est non infiltré, pétéchial (en tête d'épingle) et/ou ecchymotique, et parfois associé à des hématomes étendus (fig. 15.2, tableau 15.1).

Autres manifestations hémorragiques

D'autres manifestations hémorragiques, muqueuses ou viscérales, sont possibles : épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques intrabuccales (fig. 15.3), hématurie, ménorragies, hémorragies digestives et/ou cérébrales.

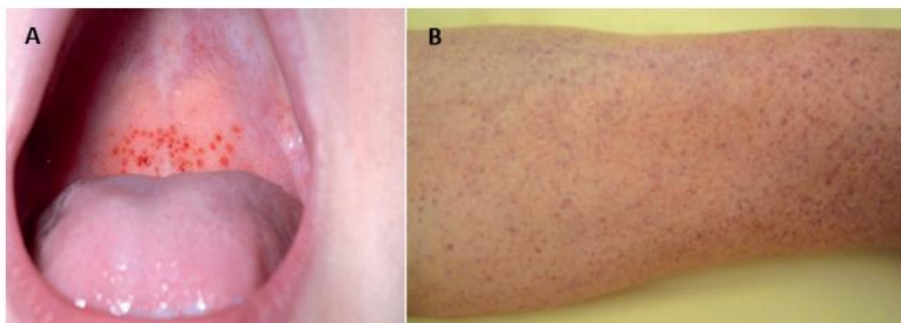


Fig. 15.2. Purpura pétéchial thrombopénique : muqueux du voile du palais (A) et cutané de la jambe (B).

Tableau 15.1. Principales caractéristiques comparatives des purpuras thrombopéniques et vasculaires.

	Thrombopénique	Vasculaire
Mécanisme	Hémostase primaire	Vascularite (fragilité de la paroi des vaisseaux)
Aspect	Non infiltré Pétéchial et/ou ecchymotique, hématomes possibles	Infiltré Polymorphe et lésions associées : nécrotique, vésiculobulleux, livedoïde, ulcéré, nodules dermiques, etc.
Localisation	Diffus Atteintes muqueuses	Déclive



Fig. 15.3. A, B. Bulles hémorragiques intrabuccales.

3. Thromboses

Plus rarement, la thrombopénie est découverte lors de manifestations thrombotiques, le plus souvent sans syndrome hémorragique. Cela est observé dans les micro-angiopathies thrombotiques (MAT) (purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique; [encadré 15.1](#)), les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) de type 2 et le syndrome catastrophique des antiphospholipides.

B. Diagnostic de gravité

1. Signes cliniques de gravité

Ces signes sont impératifs à dépister devant tout purpura thrombopénique car ils peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel et conditionnent donc le degré d'urgence ainsi

Encadré 15.1**Les micro-angiopathies thrombotiques (MAT)**

Les MAT correspondent à des manifestations biologiques et cliniques bien précises.

Anomalies biologiques

- Thrombopénie (par hyperconsommation)
- Et anémie hémolytique (haptoglobine effondrée, LDH élevées), de type mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin)

Les deux principales formes de MAT

- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) (ou syndrome de Moschowitz) : il associe une fièvre, des troubles de la conscience et des douleurs abdominales. L'atteinte cérébrale est prédominante tandis que l'atteinte rénale est modérée. Le diagnostic repose sur le dosage de l'enzyme ADAMTS13. Les déficits en

ADAMTS13 peuvent être constitutionnels (rares) ou acquis, plus fréquemment (auto-anticorps anti-ADAMTS13)

- Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : il est observé préférentiellement chez l'enfant où l'atteinte rénale aiguë est au premier plan, accompagné d'une diarrhée. Le SHU typique est généralement d'origine infectieuse (*Escherichia coli* O157:H7, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., etc.)

Autres étiologies de MAT

- Médicamenteuses
- Néoplasiques
- Maladies auto-immunes
- Éclampsie; on peut également en rapprocher le HELLP syndrome lors de la grossesse

que le type de prise en charge. Ces signes de gravité sont habituellement observés, sauf présence de facteurs aggravants, pour des taux de plaquettes inférieurs à 20 G/l :

- purpura ecchymotique extensif confluent voire disséminé, en particulier dans un contexte de fièvre;
- hématomes spontanés et confluent, notamment des membres supérieurs et/ou du tronc;
- bulles hémorragiques intrabuccales;
- gingivorragies importantes;
- épistaxis bilatérale importante;
- céphalées isolées et/ou déficit neurologique focal faisant craindre une hémorragie cérébroméningée;
- hémorragie digestive (rectorragies et/ou méléna);
- hématurie macroscopique;
- méno-métrorragies;
- tout saignement avec déglobulisation.

2. Facteurs cliniques aggravants

Leur présence va conférer un risque augmenté de syndrome hémorragique :

- âge > 65 ans;
- troubles de l'hémostase primaire ou de la coagulation constitutionnels – Willebrand, thrombopathies ou hémophilies – ou acquis – coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), traitement(s) antiagrégant(s) et/ou anticoagulant(s). Dans ces cas, le risque hémorragique est présent dès que la numération plaquettaire est < 50 G/l;
- lésions susceptibles de saigner (anévrismes, ulcères digestifs, chirurgie récente, etc.);
- nécessité immédiate d'un geste chirurgical ou d'explorations invasives.

Pour certaines étiologies de thrombopénies, telles que le purpura thrombopénique immunologique (PTI), des scores cliniques adaptés à l'adulte ou à l'enfant permettent d'évaluer le risque hémorragique et de guider la prise en charge immédiate (les scores hémorragiques sont disponibles sur le site de l'HAS – voir « [Pour en savoir plus](#) » en fin de chapitre).

IV. Principaux mécanismes et étiologies des thrombopénies

Classiquement, on distingue les thrombopénies d'origine centrale (insuffisance de production médullaire) des thrombopénies périphériques (hyperdestruction, hyperconsommation, séquestration splénique), bien qu'une thrombopénie d'origine mixte puisse bien sûr exister.

Les principales étiologies de thrombopénie en fonction du mécanisme physiopathologique sont résumées dans le [tableau 15.2](#).

Il existe des situations particulières.

- **Thrombopénie et grossesse.** Différentes causes de thrombopénies peuvent être observées :
 - *thrombopénie gestationnelle (de dilution)* : elle constitue la plus fréquente des étiologies des thrombopénies liées à la grossesse (5 à 7 %). La thrombopénie est le plus souvent modérée (toujours > 70 G/l, le plus souvent > 120 G/l), apparaissant au 2^e trimestre, maximale au 3^e, et disparaissant en post-partum. Si la thrombopénie est < 70 G/l, il faut évoquer une autre étiologie (voir ci-dessous) ;
 - *prééclampsie, HELLP syndrome* : la thrombopénie apparaît au cours du 2^e ou du 3^e trimestre. Elle s'accompagne d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie. Une augmentation associée des transaminases ainsi que des LDH est en faveur du diagnostic de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low platelets*) syndrome. Celui-ci s'accompagne d'une anémie hémolytique mécanique (avec schizocytes) et se rapproche donc d'une MAT ;

Tableau 15.2. Principales étiologies des thrombopénies classées en fonction de leur mécanisme.

Thrombopénies centrales	
Mécanismes	Étiologies
Insuffisance médullaire Envahissement médullaire	Aplasie médullaire Hémopathies malignes (leucémies aiguës, syndromes myélodysplasiques, plus rarement lymphomes, myélofibrose primitive) Envahissement métastatique néoplasique Carences en folates en en vitamine B12 Thrombopénie médicamenteuse ou toxique (notamment intoxication alcoolique aiguë) Rarement, thrombopénies constitutionnelles Syndrome d'activation macrophagique, sepsis sévère (mécanisme mixte)
Thrombopénies périphériques	
Hyperdestruction	PTI (voir encadré 15.2) Maladies auto-immunes (LES, SAPL, syndrome d'Evans, thyroidites auto-immunes) Hémopathies (surtout lymphoïdes) Infectieuses (VIH, VHC > VHB, autres viroses, paludisme) Médicamenteuses (notamment héparine (voir Item 330), antibiotiques, anti-arythmiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-épileptiques et inhibiteurs de la pompe à protons) Allo-immunisations (transfusionnelles, fœtomaternelles)
Consommation	MAT (voir encadré 15.1) CIVD (voir Item 216)
Séquestration splénique	Splénomégalie avec hypersplénisme (hypertension portale, infections chroniques, maladies de surcharge comme la maladie de Gaucher). Il s'agit d'une cause à évoquer devant une thrombopénie modérée et fluctuante, dans un contexte de splénomégalie, fréquemment rencontrée dans les cirrhoses avec hypertension portale (alcoolique par exemple)

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; LES : lupus érythémateux systémique ; MAT : micro-angiopathie thrombotique ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C.

Encadré 15.2

Focus sur le purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Épidémiologie et terminologie

- Le PTI est une maladie auto-immune définie par une thrombopénie isolée < 100 G/l.
- Le PTI est une maladie rare qui peut survenir à tout âge, avec une incidence globale de 3,3/10⁵ chez l'adulte et 5–10/10⁵ chez l'enfant. La prédominance féminine (≈ 2:1), observée chez les adultes jeunes, disparaît après l'âge de 60 ans.
- Le PTI peut être totalement asymptomatique ou se manifester par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux modéré avec le plus souvent un purpura. Le risque d'hémorragie sévère, notamment intracérébrale, est plus important chez l'adulte, notamment après 60 ans, mais reste inférieur à 2 %.
- On distingue le PTI « primaire », le plus fréquent, de cause inconnue, et le PTI « secondaire » (15 à 20 % des cas) où il est associé à une affection/cause sous-jacente clairement identifiée.
- On identifie trois périodes dans l'histoire naturelle du PTI :
 - le PTI nouvellement diagnostiqué (< 3 mois);
 - le PTI persistant (3–12 mois) où une rémission spontanée peut survenir, mais sans possibilité de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie;
 - le PTI chronique (> 12 mois) où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible (< 5 %).
- Un PTI sévère est défini par des complications hémorragiques nécessitant l'instauration d'un traitement, ou d'un traitement supplémentaire ou à plus forte dose.
- Un PTI réfractaire est défini par un PTI sévère et l'absence de réponse ou une rechute après splénectomie.

Diagnostic

Le PTI reste un diagnostic d'élimination, qui est évoqué devant un patient présentant une thrombopénie isolée, sans anomalies de l'hémostase, et avec un examen clinique normal en dehors de la présence d'éventuels signes hémorragiques.

En effet, il est nécessaire d'éliminer auparavant les étiologies de thrombopénie suivantes :

- amas plaquettaires (ou plus rarement satellitisme) à l'EDTA;
- hyperconsommation périphérique (microangiopathie thrombotique, CIVD);
- hypersplénisme (la thrombopénie est alors modérée et rarement < 50 G/l);
- insuffisance médullaire (par exemple syndrome myélodysplasique, aplasie médullaire, leucémie);
- thrombopénies familiales constitutionnelles : chez l'enfant surtout, mais elles peuvent aussi être diagnostiquées à l'âge adulte, en particulier lorsque la thrombopénie est modérée et peu ou pas symptomatique. Les éléments en faveur sont : thrombopénie avant l'âge de 12 à 18 mois de vie; thrombopénie modérée ou de découverte fortuite, contexte syndromique; syndrome hémorragique marqué par rapport à la profondeur de la thrombopénie (thrombopathie associée); antécédents familiaux (thrombopénie, hémorragies, hémopathies myéloïdes); réponse médiocre ou nulle aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines intraveineuses.
- Si un PTI est suspecté, il convient de rechercher des arguments en faveur d'un PTI secondaire à une autre pathologie (voir [tableau 15.2](#)). Le tableau ci-dessous résumé les examens à réaliser devant une suspicion de PTI.

Systématiques	Selon le contexte	Inutiles
NFS sur tube citraté TP, TCA, fibrinogène Frottis sanguin lu par un hématologiste biologiste EPP ou dosage pondéral des Ig Sérologie VIH Sérologies hépatites B et C ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine T et C Créatinine, recherche d'hématurie AAN Groupe sanguin, agglutinines irrégulières dans les formes sévères	Myélogramme ± caryotype et FISH Anticoagulant circulant lupique, anticardiolipides, anti-β2GPI TSH, anti-péroxydase, anti-thyroglobuline, antirécepteurs de la TSH Test respiratoire à l'uréase ou recherche d'antigène d' <i>Helicobacter pylori</i> dans les selles (adulte uniquement) Échographie abdominale Immunophénotypage des lymphocytes circulants Immunofixation des protéines plasmatiques Durée de vie isotopique et siège de destruction des plaquettes Anticorps antiplaquettes par MAIPA Sérologies virales autres (enfant surtout)	Temps de saignement CH50, C3, C4 TPO Plaquettes réticulées

AAN : anticorps antinucléaires; EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques; FISH : *fluorescent in situ hybridization*; Ig : immunoglobulines; MAIPA : *monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay*; NFS : numération formule sanguine; TCA : temps de céphaline activée; TP : temps de prothrombine; TPO : thrombopoïétine; TSH : *thyreostimulating hormone*; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

- *PTI* : les éléments en faveur d'un PTI sont le caractère précoce de la thrombopénie qui peut alors apparaître dès le 1^{er} trimestre, et sa profondeur (parfois < 50 G/l). Dans les autres cas et en l'absence de syndrome hémorragique, la principale difficulté est de le différencier de la thrombopénie gestationnelle.
- **Thrombopénie et nouveau-né.** De gravité et d'intensité variables, ces atteintes sont observées dans de nombreuses circonstances :
 - les *thrombopénies allo-immunes* : la thrombopénie est alors profonde (< 20 G/l) avec syndrome hémorragique. La mère développe des anticorps antiplaquettes (le plus souvent des anti-HPA1a, dirigés contre l'antigène paternel HPA1a) qui traversent la barrière placentaire et provoquent une thrombopénie fœtale et néonatale parfois profonde. La recherche d'anticorps antiplaquettes chez la mère permet le diagnostic. Cette thrombopénie peut survenir dès la première grossesse ;
 - les *infections* : elles peuvent être congénitales (cytomégalovirus [CMV], toxoplasmose, VIH), périnatales (*Escherichia coli*, streptocoques du groupe B, *Haemophilus*) ou encore néonatales tardives (sepsis tardif, entérocolite nécrosante, staphylocoques coagulase négative, bacilles à Gram négatif). Elles s'accompagnent fréquemment d'une thrombopénie, parfois très sévère. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des germes impliqués ;
 - de nombreuses autres situations cliniques peuvent se compliquer de thrombopénie chez le nouveau-né : asphyxie, hypothermie, insuffisance placentaire, pathologies auto-immunes (lupus érythémateux systémique [LES], PTI) et/ou prise de médicaments ou de toxiques par la mère.
- **Thrombopénie et transfusion**
 - La thrombopénie de dilution ne s'observe que lors de transfusions massives (> 10 concentrés érythrocytaires).
 - L'accident transfusionnel grave peut s'accompagner d'un état de choc avec collapsus et se complique parfois de CIVD (voir Item 216, [chapitre 19](#)).
 - Le purpura transfusionnel est un accident grave et retardé de la transfusion. Aujourd'hui peu fréquent, il survient 5 à 7 jours après la transfusion d'un produit sanguin contenant des plaquettes. La thrombopénie est profonde et dure 7 à 10 jours, liée à la présence d'anticorps antiplaquettes (le plus souvent anti-HPA1a). Ces anticorps doivent être recherchés pour confirmer le diagnostic.

Ne pas oublier les thrombopénies constitutionnelles !

B Même s'il s'agit de pathologies rares, souvent mises en évidence chez les enfants, leur caractère parfois asymptomatique peut les faire évoquer chez l'adulte, notamment lors d'un bilan systématique. Un certain nombre d'arguments clinicobiologiques doivent faire envisager ce diagnostic car quelques formes peuvent être associées à un risque accru d'hémopathie (myéloïde notamment).

Parmi les thrombopénies constitutionnelles, on retrouve : les maladies liées à des mutations du gène *MYH9* (par exemple maladie de May-Hegglin), le syndrome de Wiskott-Aldrich et les amégacaryocytoses congénitales.

Quand y penser ?

- Antécédents familiaux de thrombopénie et/ou de syndrome hémorragique et/ou d'hémopathie myéloïde
- Chronicité : numération plaquettaire < 150 G/l et/ou syndrome hémorragique depuis l'enfance
- Syndrome hémorragique plus sévère que ne le laisserait prévoir la numération plaquettaire (thrombopathie associée)
- Association avec des signes extra-hématologiques (syndrome malformatif, déficit immunitaire, surdité, cataracte, etc.)
- Absence d'autres étiologies
- Absence de réponse aux traitements d'une thrombopénie étiquetée PTI

V. Démarche diagnostique étiologique

A. Interrogatoire minutieux

- **A** Rechercher des antécédents et/ou des symptômes en faveur de pathologies pouvant s'accompagner d'une thrombopénie : hémopathies, thrombopénie familiale (y compris chez l'adulte), notion de déficit immunitaire primitif personnel ou familial, d'hypersplénisme, de grossesse en cours, de voyage à l'étranger (paludisme, dengue), de facteurs de risque d'exposition au VIH, aux virus de l'hépatite B ou C (VHB, VHC), antécédent récent d'infection bactérienne ou virale, symptômes évocateurs de maladies auto-immunes systémiques (LES, etc.)
- Essayer de dater l'ancienneté de la thrombopénie par la récupération de numérations antérieures. D'anciennes numérations plaquettaires normales éliminent une thrombopénie constitutionnelle.
- Enquête médicamenteuse : penser à la TIH de type 2 en cas d'introduction d'héparine dans les 4 à 21 jours précédant l'apparition de la thrombopénie. De manière générale, tout médicament introduit dans les semaines précédant l'apparition de la thrombopénie est potentiellement suspect. On citera principalement les antibiotiques, les anti-arythmiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-épileptiques, les anticancéreux et les inhibiteurs de la pompe à protons. L'imputabilité médicamenteuse reste donc avant tout fondée sur la chronologie d'apparition et l'enquête de pharmacovigilance.

B. Examen clinique complet

Outre l'apport d'éléments d'orientation étiologique, l'examen clinique est indispensable pour apprécier la gravité de la thrombopénie via l'établissement d'un score hémorragique (voir « [Pour en savoir plus](#) » en fin de chapitre).

On recherche notamment la présence :

- d'adénopathies et/ou d'une hépatomégalie, pouvant orienter vers des étiologies infectieuses chroniques, mais aussi lymphoprolifératives ou auto-immunes systémiques ;
- d'une splénomégalie, qui n'est pas observée dans le PTI (à la différence des anémies hémolytiques chroniques) et oriente donc vers une hypertension portale, une hémopathie, une infection chronique, une maladie de surcharge (Gaucher) ou des causes auto-immunes systémiques ;
- de malformations (surtout chez l'enfant), orientant vers une thrombopénie constitutionnelle (exceptionnelle).

À noter que l'examen du fond d'œil est inutile dans le PTI en raison d'une mauvaise valeur prédictive négative et du fait que les hémorragies cérébrales sont le plus souvent précédées d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important, légitimant la réalisation d'un scanner cérébral d'emblée.

C. Hémogramme avec réticulocytes et frottis sanguin

Ces examens sont indispensables à la démarche étiologique.

- En effet, dans le PTI, la thrombopénie est isolée (sauf anémie potentielle si saignement). À l'inverse, une atteinte des autres lignées est fréquemment observée dans les hémopathies malignes, les carences vitaminiques et/ou les syndromes myélodysplasiques (avec macrocytose fréquente dans ces deux derniers cas).
- La coexistence d'une anémie avec hyperréticulocytose oriente vers une hémolyse associée, qui doit faire évoquer une MAT s'il existe des schizocytes sur le frottis sanguin ou un syndrome d'Evans (association PTI et anémie hémolytique auto-immune).

- Le frottis sanguin doit être lu par un biologiste. Il permet d'écarter une « fausse » thrombopénie à l'EDTA et de vérifier l'absence de cellules anormales sur les trois lignées :
 - plaquettes : micro- ou macroplaquettose franche (thrombopénies constitutionnelles);
 - érythrocytes : schizocytes (MAT), dacryocytes (myélofibrose primitive);
 - leucocytes : blastes circulants (leucémies aiguës), lymphocytes anormaux (syndrome mononucléosique, lymphomes), aspect dégranulé des polynucléaires neutrophiles (syndromes myélodysplasiques), ou autres (pseudocorps de Döhle dans les thrombopénies constitutionnelles).

D. Tests d'hémostase – TP, TCA et fibrinogène

Ces tests sont aussi indispensables en première intention, visant notamment à éliminer une CIVD ou un autre trouble de l'hémostase. Les autres analyses (agrégation plaquettaire, dosage de facteur Willebrand, recherche d'anticoagulant circulant lupique) ne se justifient que sur point d'appel clinique.

À ce stade, cette démarche diagnostique permettra ainsi de répondre aux questions suivantes :

- Thrombopénie isolée ? Anomalies des autres lignées ?
- Anomalies du frottis sanguin ?
- Anomalies de la coagulation ? CIVD ?
- Organomégalie, splénomégalie, adénopathie ?
- Autre(s) anomalie(s) de l'examen clinique (hors syndrome hémorragique) ?
- Syndrome malformatif, antécédents familiaux/personnels de thrombopénie ?

En l'absence de tous ces éléments, le diagnostic de PTI primaire est alors très probable (voir encadré 15.2).

Dans ce cas, le myélogramme n'est pas indiqué, sauf dans les cas détaillés ci-dessous.

Les examens utiles au diagnostic de PTI diffèrent peu entre l'enfant et l'adulte, les principales différences résidant dans la prise en charge thérapeutique et le suivi qui ne seront pas abordés ici.

E. Myélogramme

B Chez l'enfant, cet examen sert à exclure une aplasie médullaire ou une leucémie aiguë, bien que dans ces cas la thrombopénie soit rarement isolée.

Chez l'adulte, le myélogramme est utile afin de ne pas méconnaître une hémopathie sous-jacente (myéloïde notamment).

Ainsi, cet examen n'est pas systématique, mais il est indispensable lorsqu'un ou plusieurs des critères indiqués au tableau 15.3 est(sont) présent(s), définis par la Haute autorité de santé (HAS) en 2017 dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte.

F. Autres examens

D'autres examens visent à préciser l'étiologie de la thrombopénie et, en cas de PTI suspecté, son caractère primitif ou secondaire.

Comme pour le myélogramme, la HAS a proposé en 2017, dans le PDNS du PTI de l'enfant et de l'adulte, des examens biologiques considérés comme systématiques pour le diagnostic de PTI. Les autres sont considérés comme utiles, non systématiques, et doivent être guidés par la clinique (tableau 15.4).

Tableau 15.3. B Principales indications du myélogramme.

Enfant
Organomégalie, douleurs osseuses, altération de l'état général Anomalie(s) quantitative(s) d'autre(s) lignée(s) sanguine(s), anomalie(s) sur le frottis sanguine(s) évoquant une atteinte centrale (y compris une macrocytose isolée) Signes cliniques évoquant une maladie de Fanconi (petite taille, anomalie des pouces, dysmorphie) Purpura thrombopénique immunologique réfractaire aux thérapeutiques usuelles (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses)
Adulte
Âge > 60 ans (notamment pour la recherche d'une syndrome myélodysplasique) Anomalie(s) d'autre(s) lignée(s) sanguine(s) et/ou anomalie au frottis sanguin, même si anomalie(s) mineure(s) (macrocytose, monocytose, autre cytopénie, etc.) Organomégalie (adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie) Purpura thrombopénique immunologique réfractaire aux thérapeutiques usuelles (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses)

Source : d'après le PNDS « PTI de l'enfant et de l'adulte » HAS, mai 2017.

Tableau 15.4. Examens proposés (hors hémogramme, frottis et tests d'hémostase) pour le diagnostic étiologique d'une thrombopénie (systématiques et selon le contexte clinique).

Étiologies	Maladies à rechercher	Examens correspondants
Maladie hépatique	Hypertension portale et hypersplénisme Maladies de surcharge	Bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine T et C, TP)* Échographie-Doppler abdominale Études enzymatiques ciblées
Infections virales	VIH, VHB, VHC EBV, CMV, parvovirus B19 uniquement si contexte évocateur et/ou syndrome mononucléosique sur le frottis sanguin	Sérologies VIH, VHB et VHC* Sérologies selon contexte
Infections bactériennes	<i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte**	<i>Breath-test</i> à l'uréase ou recherche de l'antigène bactérien dans les selles
Déficits immunitaires	DICV (hypogammaglobulinémie) ALPS (hypergammaglobulinémie et splénomégalie)	EPP* Dosage pondéral des Ig* Immunophénotypage des lymphocytes circulants si dosage pondéral des Ig anormal
Thrombopénies constitutionnelles ou génétiques (enfant surtout)	Maladie de Willebrand de type IIb, syndrome MYH9, maladie de Fanconi, syndrome de Wiscott-Aldrich, thrombopénie liée à l'X, etc.	Examens ciblés après avis spécialisé (centres de référence)
Maladie(s) auto-immune(s)	LES SAPL si antécédent de thrombose et/ou de fausses couches Syndrome d'Evans (PTI et AHAI) Thyroidite auto-immune	AAN* Anti-ENA, anti-ADN, CH50, C3, C4 Bandelette urinaire (hématurie, protéinurie) Anticoagulant circulant lupique, anti-cardiolipides, anti-β2GPI TDA, paramètres d'hémolyse (réticulocytes, LDH, bilirubine, haptoglobine) TSH, anti-péroxydase, anti-thyroglobuline, anti-récepteurs de la TSH

* Examens systématiquement recommandés.

** Si point d'appel digestif et/ou en fonction de l'origine géographique du patient s'il appartient à une région de forte endémie (Japon, Italie, Maghreb, etc.), notamment chez l'adulte ≥ 50 ans.

AAN : anticorps antinucléaires; ADN : acide désoxyribonucléique; AHAI : anémie hémolytique auto-immune; ALPS : *auto-immune lymphoproliférative syndrome*; CMV : cytomegalovirus; DICV : déficit immunitaire commun variable; EBV : virus d'Ebstein-Barr; ENA : *extractable nuclear antigens*; EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques; Ig : immunoglobulines; LDH : lactate déshydrogénase; LES : lupus érythémateux systémique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; SAPL : syndrome des antiphospholipides; TDA : test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct); TP : temps de prothrombine; TSH : *thyreostimulating hormone*; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

D'autres examens sont à discuter dans des cas particuliers :

- recherche d'anticorps antiplaquettes : cet examen est utile dans les suspicions d'allo-immunisation (fœtomaternelle et post-transfusionnelle) et dans de très rares cas de difficultés diagnostiques à la recherche d'arguments en faveur d'un PTI. Les techniques d'immuno-capture, dont le MAIPA (*monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay*) sont assez spécifiques, mais de sensibilité médiocre dans le PTI, et non disponibles dans tous les centres ;
- biopsie ostéomédullaire : ce geste ne s'envisage qu'en cas de suspicion d'aplasie médullaire ou de myélofibrose et de myélogramme non contributif. Une numération plaquettaire > 50 G/l est nécessaire avant cet examen, ou il doit être réalisé sous transfusion plaquettaire en cas de thrombopénie < 50 G/l ;
- étude de la durée de vie isotopique des plaquettes marquées à l'indium 111 : cet examen, non disponible dans tous les centres, est proposé par certains dans le PTI de l'enfant ou de l'adulte en cas de doute diagnostique (par exemple non-réponse au traitement) ou en prés-plénectomie (efficacité attendue supérieure en cas de séquestration plaquettaire splénique pure).

La figure 15.4 fournit un algorithme décisionnel devant une thrombopénie.

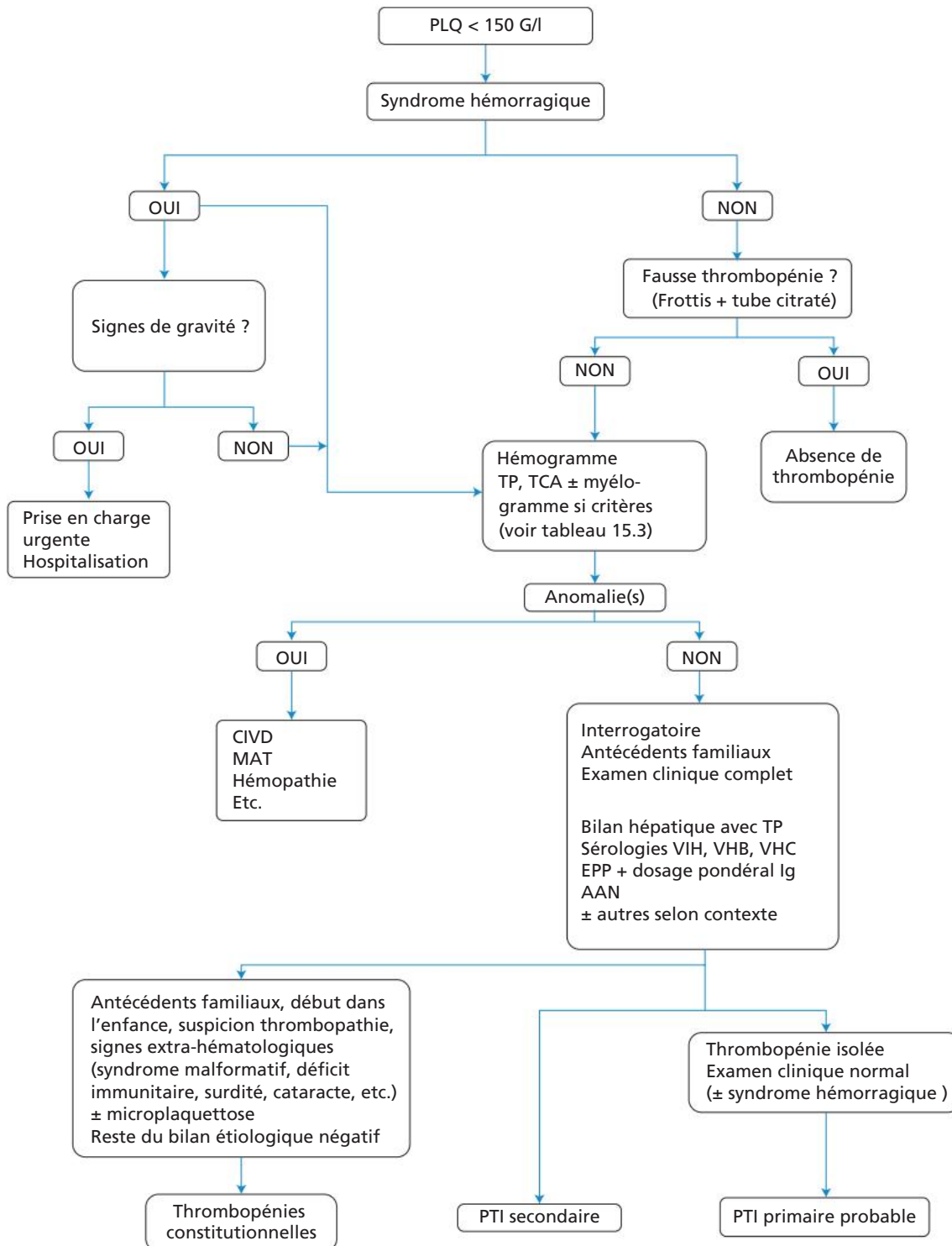


Fig. 15.4. Algorithme décisionnel devant une thrombopénie.

AAN : anticorps antinucléaires; CIVD : coagulation intravasculaire disséminé; EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques; MAT : micro-angiopathie thrombotique; PLQ : plaquettes; PTI : purpura thrombopénique immuno-
logique; TCA : temps de céphaline activée; TP : taux de prothrombine; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C.

Points clés

- Une thrombopénie est définie par une numération plaquettaire < 150 G/l.
- Hors contexte hémorragique, il convient d'éliminer rapidement le seul diagnostic différentiel : la « fausse » thrombopénie par agglutination des plaquettes en présence d'EDTA dans le tube de prélèvement.
- Une thrombopénie « vraie » peut être de découverte fortuite ou se révéler par un syndrome hémorragique d'intensité variable. Ce dernier est classiquement absent si la numération plaquettaire est > 50 G/l.
- Le risque hémorragique, notamment des muqueuses et/ou viscéral, est plus important lorsque la numération plaquettaire est < 20 G/l, et peut engager le pronostic vital.
- L'héogramme avec frottis sanguin et les tests simples d'hémostase (TP, TCA et fibrinogène) sont les examens initiaux clés dans la démarche étiologique.
- Le myélogramme n'est pas indispensable s'il existe un contexte évident *et* une thrombopénie isolée.
- Un interrogatoire exhaustif et un examen clinique complet sont nécessaires et permettent souvent une orientation étiologique.
- Le purpura thrombopénique immunologique est un diagnostic d'exclusion, reposant sur un faisceau d'arguments clinicobiologiques.

Pour en savoir plus

Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2019 ; 381 : 945-55.

Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP : is it different from adult ITP ? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018 ; 2018 : 405-11.

Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/>

pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf.



Item 215 – Purpuras chez l'adulte et l'enfant

- I. Diagnostic positif
- II. Urgences médicales
- III. Purpuras plaquettaires
- IV. Purpuras vasculaires

Situations de départ

- 10 – Méléna-rectorragies
- 10 – Purpura d'origine plaquettaire
- 14 – Émission de sang par la bouche
- 37 – Éruptions chez l'enfant
- 59 – Tendance au saignement
- 60 – Hémorragies aiguës
- 89 – Purpura/ecchymoses/hématome
- 147 – Épistaxis
- 215 – Anomalie des plaquettes
- 222 – Prescription et analyse du frottis sanguin
- 223 – Interprétation de l'hémogramme
- 44 – Hyperthermie-fièvre
- 119 – Confusion mentale/désorientation

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Savoir définir et reconnaître un purpura	Description sémiologique (support multimédia dans les questions vascularites et thrombopénie (189 et 210)
A	Diagnostic positif	Savoir différencier un purpura vasculaire d'un purpura thrombopénique	
A	Identifier une urgence	Apprécier la gravité d'un purpura	
A	Identifier une urgence	Savoir évoquer le diagnostic de purpura fulminans	
A	Diagnostic positif	Savoir effectuer un examen clinique chez un patient porteur d'un purpura	
A	Diagnostic positif	Savoir prescrire les examens biologiques à effectuer en urgence devant un purpura	

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Diagnostic positif	Savoir prescrire les examens biologiques de première intention selon l'orientation diagnostique du purpura	
A	Étiologies	Connaître les principales étiologies de purpura dont les causes infectieuses	
A	Prise en charge	Connaître les mesures d'urgence devant un purpura	

I. Diagnostic positif

A Le purpura est un syndrome clinique fait de taches hémorragiques rouge sombre, non effaçables à la vitropression (contrairement aux érythèmes, télangiectasies, angiomes), correspondant à l'extravasation de globules rouges hors des vaisseaux dans le derme. Les éléments purpuriques peuvent être d'âges différents et disparaissent en quelques jours en passant par les teintes de la biligénie locale jusqu'à disparition complète ou dyschromie séquellaire.

On décrit plusieurs variétés sémiologiques de purpuras :

- pétéchial : macules purpuriques ponctiformes, de la taille d'une tête d'épingle (voir Item 214, [chapitre 15](#));
- ecchymotique : placards aux contours mal limités;
- vibices : traînées linéaires le long des plis de flexion;
- nécrotique : pétéchies ou ecchymoses qui sont surélevées par une zone de nécrose.

Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont les érythèmes, les angiomes stellaires, les télangiectasies, les taches rubis.

Devant un purpura, deux diagnostics d'urgence doivent être évoqués :

- le purpura thrombopénique sévère avec un risque d'hémorragies spontanées graves;
- le purpura fulminans, d'origine infectieuse. Il s'agit dans ce contexte d'un purpura vasculaire.

Après avoir éliminé ces deux diagnostics, la démarche diagnostique repose sur la distinction entre :

- purpuras plaquettaires;
- purpuras vasculaires.

Les principales causes de purpura sont présentées dans le [tableau 16.1](#).

II. Urgences médicales

Une fois le diagnostic de purpura établi, il faut rechercher des signes de gravité, qui orienteraient vers une urgence hémorragique ou infectieuse.

A. Urgence hémorragique (purpura thrombopénique grave)

On retrouve :

- la présence d'hémorragies spontanées : bulles hémorragiques intrabuccales, hémorragies muqueuses extériorisées, hémorragies au fond d'œil (risque d'hémorragie méningée), localisation susceptible d'avoir un retentissement fonctionnel (pharyngé, par exemple);

Tableau 16.1. Principales causes de purpura.

Purpura d'origine plaquettaire
Thrombopénie (plaquettes < 50 G/l mais généralement < 20 G/l) Thrombopathie (acquises ou constitutionnelles)
Purpuras vasculaires
Cause infectieuse : – purpura fulminans : méningocoque, pneumocoque – endocardite (Osler) – rickettsioses – virus (parvovirus, hépatites, EBV) Inflammatoires/immunologiques – vascularites : – médicaments – purpura rhumatoïde (Schönlein-Henoch) par dépôts de complexes immuns à IgA – angéites nécrosantes (PAN, Wegener, Churg et Strauss) et collagénoses (LES, PR, etc.) – dysglobulinémies : cryoglobulinémie, amylose AL Fragilité vasculaire : – maladies constitutionnelles (Ehlers-Danlos) – liée à l'âge (purpura de Bateman), corticoïdes – déficit en vitamine C (scorbut)

EBV : virus d'Epstein-Barr ; LES : lupus érythémateux systémique ; PAN : périartérite noueuse ; PR : polyarthrite rhumatoïde.

- une thrombopénie généralement sévère avec un taux de plaquettes au moins inférieur à 50 G/l, mais généralement inférieur à 20 G/l.

À noter que l'existence d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant associé doit être recherchée car celui-ci est susceptible d'aggraver les manifestations hémorragiques (à chiffre de plaquettes égal).

Ces situations imposent la réalisation d'un hémogramme à la recherche d'une thrombopénie (et d'autres anomalies qui pourraient expliquer cette thrombopénie), d'un bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène, PDF) à la recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et d'un groupage sanguin ABO Rh, et la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) pour pouvoir transfuser en cas de choc hémorragique.

B. Urgence infectieuse

Il existe une fièvre, qui peut être accompagnée d'un état de choc ou d'un syndrome méningé. Cette situation doit faire évoquer un purpura fulminans. Le purpura est alors volontiers rapidement extensif, ecchymotique et/ou nécrotique, avec un aspect en carte de géographie.

Les germes en cause sont : le méningocoque (*Neisseria meningitidis*), principalement chez les nourrissons, les enfants et les adultes jeunes, dans un contexte épidémique, et le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) chez les patients plus âgés et les sujets atteints de déficit immunitaire ou splénectomisés. Le purpura fulminans est volontiers associé à un tableau de choc septique avec des signes méningés. La CIVD est fréquente, de même que la thrombopénie, dont l'existence n'élimine donc pas le diagnostic de purpura fulminans. Il s'agit d'une urgence absolue dont la conduite à tenir spécifique est détaillée dans les textes relatifs aux items d'infectiologie.

Doivent être réalisés en urgence un hémogramme, un bilan de coagulation avec recherche de CIVD (TP, TCA, fibrinogène, PDF), des hémocultures (deux séries sur le même prélèvement veineux) et une ponction lombaire avec étude cytologique et bactériologique du liquide céphalorachidien (LCR). Une antibiothérapie spécifique (ceftriaxone à forte dose) doit être mise en route immédiatement si la probabilité de purpura fulminans est suffisamment forte.

Une fois les signes de gravité écartés, la démarche diagnostique vise à distinguer les purpuras plaquettaires des purpuras vasculaires. La démarche diagnostique repose sur un examen clinique (interrogatoire et examen somatique) et un hémogramme.

Le [tableau 16.2](#) rappelle la conduite à tenir et les examens à réaliser en urgence devant un purpura.

Tout purpura nécessite la recherche d'une fièvre et d'une thrombopénie afin de guider l'urgence de la prise en charge et la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique.

Tableau 16.2. Conduite à tenir et examens à réaliser en urgence devant un purpura.

Devant tout purpura : purpura thrombopénique ou vasculaire ?*
NFS et plaquettes Tests de coagulation : recherche de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ; TQ, TCA, fibrinogène, PDF Si thrombopénie sévère, recherche de signes de gravité : bulles hémorragiques buccales ? Troubles neurologiques (saignement du SNC) ?
Si purpura dans un contexte fébrile (a fortiori si nécrotique) : purpura fulminans ?
Appréciation de l'état hémodynamique (choc ?) Syndrome méningé ? Troubles de la vigilance ? Confusion ? Hémocultures en urgence (deux séries sur le même prélèvement) Étude du LCR (cytologie et bactériologie) Traitement antibiotique immédiat (ceftriaxone) en cas de forte probabilité de purpura fulminans Avis des réanimateurs

N.B. : ne pas se contenter de la seule numération plaquettaire pour éliminer l'hypothèse d'un purpura fulminans car une thrombopénie et une CIVD sont possibles en contexte septique.

III. Purpuras plaquettaires

A. Purpuras thrombopéniques

Un purpura thrombopénique associe, en règle générale, pétéchies et ecchymoses et n'est pas infiltré à la palpation. Il n'est pas nécrotique. Il s'associe fréquemment à des saignements muqueux (épistaxis, gingivorragies notamment). Les causes sont traitées dans l'Item 214, [chapitre 15](#). On distingue les thrombopénies centrales (hémopathie, aplasie) correspondant à un défaut de production de plaquettes et les thrombopénies périphériques (PTI, CIVD, microangiopathies), avec une augmentation de la destruction plaquettaire.

B. Purpuras thrombopathiques

Le taux de plaquettes est habituellement normal (et même parfois élevé), mais il existe une altération des fonctions plaquettaires responsable des manifestations cliniques. Un purpura thrombopathique est pratiquement toujours ecchymotique et presque jamais pétéchial. Les thrombopathies peuvent être acquises (médicamenteuses, hémopathies, notamment néoplasies myéloprolifératives) ou constitutionnelles (syndrome de Bernard-Soulier, thrombasthénie de Glanzmann) (voir Item 216, [chapitre 19](#)).

IV. Purpuras vasculaires

Le purpura vasculaire est pétéchial, souvent infiltré à la palpation, parfois nécrotique ou ecchymotique (fig. 16.1). Il est évocateur par sa topographie : il se localise aux membres inférieurs et à l'abdomen dans les zones déclives, et est aggravé par l'orthostatisme. Il évolue par poussées. Il n'y a pas d'hémorragies muqueuses associées. Les purpuras vasculaires sont liés à une fragilisation de la paroi vasculaire.

On distingue trois grandes causes de purpuras vasculaires : infectieuses, inflammatoires et par fragilité vasculaire.

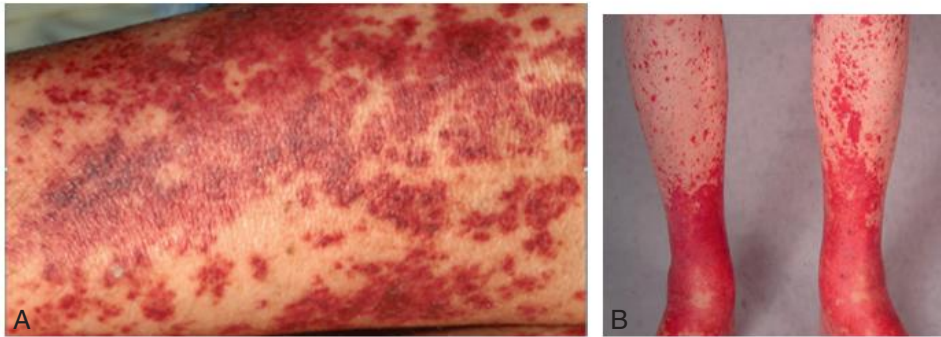


Fig. 16.1. A, B. Purpura vasculaire.

Source : Dr. M.A. Pistorius.

A. Causes infectieuses

Une étiologie infectieuse doit être évoquée de principe devant tout purpura fébrile, surtout si celui-ci s'accompagne de signes de choc ou de CIVD.

1. Causes bactériennes

Purpura fulminans

Déjà évoqué précédemment, il s'agit d'une réelle urgence diagnostique et thérapeutique, avec un pronostic vital engagé en l'absence de mise en œuvre rapide d'une antibiothérapie adaptée par céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone).

Endocardite d'Osler

Cette affection doit être évoquée de principe devant un purpura fébrile, notamment de localisation conjonctivale et sus-claviculaire. S'y associent éventuellement des nodules d'Osler à la face palmaire des doigts et des flammèches sous-unguéales. La présence d'un souffle cardiaque et de fièvre amène à réaliser rapidement des hémocultures et une échographie cardiaque.

Rickettsioses (fièvre boutonneuse méditerranéenne)

Les rickettsioses sont à l'origine de purpura fébrile, le plus souvent au retour d'une zone d'endémie.

2. Causes virales

De nombreuses infections virales peuvent donner des lésions pouvant prendre un aspect purpurique (exanthème purpurique), le plus souvent par l'association d'une thrombopénie avec une fragilisation vasculaire (parvovirus, hépatite, VIH, virus d'Epstein-Barr). Chez l'enfant, une éruption purpurique en gants et en chaussettes, souvent associée à un œdème des pieds et des mains, est évocatrice d'infection à parvovirus B19.

B. Causes inflammatoires et immunologiques

Ces causes correspondent aux vascularites. Toutes les vascularites des vaisseaux de petit et de moyen calibres peuvent être à l'origine d'un purpura vasculaire. Ces purpuras associent volontiers d'autres lésions cutanées (urticaires, livedo, nodules dermiques) et extracutanées (arthralgies, neuropathie périphérique, atteinte rénale, etc.), et peuvent être observés dans :

- les angéites médicamenteuses (pénicillines, cyclines, sulfamides, AINS, thiazidiques, etc.);
- le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch par dépôts de complexes immuns à IgA. Il s'agit de la vascularite la plus fréquente de l'enfant parfois responsable de complications digestives et rénales (voir items de pédiatrie);
- les purpuras dysglobulinémiques regroupant les entités suivantes :
 - amylose AL avec un purpura évocateur par son siège cervicopalpébral;
 - purpura hyperglobulinémique polyclonal (lupus, polyarthrite, etc.);
 - purpura cryoglobulinémique;
 - purpura associé à une gammapathie monoclonale. Une maladie de Willebrand acquise doit dès lors être recherchée.
- les angéites nécrosantes et collagénoses :
 - vascularites systémiques de l'adulte (périartérite noueuse, granulomatose avec polyangéite de Wegener, granulomatose éosinophilique avec polyangéite de Churg et Strauss);
 - connectivites auto-immunes (lupus, polyarthrite, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome de Sharp).

C. Purpuras par fragilité vasculaire

Le plus souvent, il s'agit de pathologies acquises, mais il existe de rares anomalies constitutionnelles vasculaires.

1. Anomalies acquises

Il s'agit :

- du purpura par atrophie des tissus de soutien des vaisseaux cutanés (collagène), caractéristique par sa localisation à la face dorsale de la main et de l'avant-bras. Il peut être lié à l'âge (purpura sénile de Bateman) ou à une corticothérapie au long cours (rechercher un syndrome cushingoïde);
- du déficit en vitamine C (scorbut) avec un purpura périfolliculaire, parfois associé à d'autres signes hémorragiques et à un déchaussement des dents.

2. Anomalies constitutionnelles

On y retrouve des anomalies héréditaires rares du collagène comme la maladie d'Ehlers-Danlos, ou des fragilités capillaires constitutionnelles plus minimes, surtout symptomatiques chez la femme jeune, qui se traduisent exclusivement par des ecchymoses pour des chocs légers, sans aucun critère de gravité.

Points clés

- On distingue les purpuras d'origine plaquettaire (thrombopénie mais parfois thrombopathie) des purpuras vasculaires d'étiologies multiples.
- L'association purpura et fièvre constitue une urgence diagnostique devant faire évoquer l'hypothèse d'un purpura fulminans lié à une infection à méningocoque ou à pneumocoque.
- Un purpura thrombopénique est ecchymotique et pétéchial, non infiltré à la palpation. Il faut rechercher des signes de gravité de la thrombopénie : bulles hémorragiques intrabuccales, saignements muqueux sévères et signes d'atteinte du système nerveux central.
- Un purpura vasculaire est pétéchial et infiltré. Il peut s'accompagner de manifestations diverses en fonction de son étiologie.
- Les purpuras vasculaires sont de nature infectieuse ou liés à des phénomènes inflammatoires et immunologiques (vascularites), ou secondaires à une fragilité vasculaire.
- Il ne faut pas se contenter du seul hémogramme, mais s'assurer d'un interrogatoire et d'un examen physique attentifs.

Item 202 – Biothérapies et thérapies ciblées

- I. **Thérapies ciblées : définition**
- II. **Mécanismes d'action des thérapies ciblées**
- III. **Bases cellulaires et moléculaires des cellules souches hématopoïétiques embryonnaires et adultes**
- IV. **Principes généraux de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)**
- V. **Principes généraux de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)**
- VI. **Principes généraux des lymphocytes T reprogrammés**

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.
- Infection sous traitement de fond (DMARD) biologique ou ciblé.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Notion de thérapie ciblée	
A	Définition	Traitements de fond : synthétiques, biologiques, ciblés	Décrire les différents traitements de fond biologique et ciblés
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes d'action des biomédicaments et traitements ciblés	Décrire les mécanismes d'action des biomédicaments et traitements ciblés
A	Identifier une urgence	Infection sous traitement de fond biologique ou ciblé	Conduite à tenir devant une infection survenant sous bDMARD et tsDMARD
B	Examens complémentaires	Surveillance d'un patient traité par traitement de fond biologique ou ciblé	NFS, CRP, VS, créatinine, ASAT/ALAT, bilan lipidique
B	Examens complémentaires	Bilan précédant l'initiation d'un traitement ciblé	Interprétation d'un quantiféron et des sérologies hépatites B, C
B	Prise en charge	Savoir identifier les situations (chirurgie, voyage grossesse) nécessitant un ajustement des traitements de fond biologique ou ciblé	Savoir quand arrêter les traitements ciblés. Vaccination
B	Éléments physiopathologiques	Principes généraux de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	
B	Éléments physiopathologiques	Principes généraux de l'allogreffe de CSH	

I. Thérapies ciblées : définition

A. Définitions

A Le terme de thérapie ciblée s'est développé par opposition au terme de chimiothérapie. Il s'agissait ainsi de désigner le ciblage d'une molécule ou d'un processus tumoral précis, épargnant les cellules normales, et donc potentiellement moins générateur d'effets secondaires que la chimiothérapie. Ces thérapeutiques ont pour but d'interagir avec des cibles moléculaires nécessaires à l'oncogenèse ou à la croissance tumorale.

Les thérapies dites « ciblées » vont, par exemple, inhiber une protéine kinase (on parle alors d'inhibiteur de kinase) jouant un rôle majeur dans l'oncogenèse, ou une protéine exprimée spécifiquement par les cellules malignes (par un anticorps monoclonal par exemple). Le blocage des fonctions de ces protéines (inhibiteur de kinase) ou l'activation d'un processus immunologique (anticorps monoclonal) va conduire à la mort de la cellule maligne. Les avantages de ces traitements sont donc d'être plus précis (on parle aussi de médecine de précision), ciblant préférentiellement les cellules malignes. Le bénéfice attendu est une plus grande efficacité et une meilleure tolérance.

Cette terminologie de thérapie ciblée a cependant un certain nombre de limites qui devraient en réduire l'usage. En effet, la chimiothérapie cible aussi quelque chose : le plus souvent, l'ADN (cyclophosphamide), les enzymes contrôlant sa réplication (étoposide), ou les microtubules (vincristine) des cellules malignes. L'action de la chimiothérapie n'est toutefois pas limitée aux cellules malignes, mais concerne potentiellement toutes les cellules en division. Ainsi, la chimiothérapie est toxique sur les cellules tumorales (objectif thérapeutique), mais aussi sur les cellules hématopoïétiques normales et particulièrement celles avec un index de prolifération élevé, comme les cellules du tube digestif, du tissu hématopoïétique, les gamètes, etc. Cette action de la chimiothérapie sur les tissus normaux explique les effets secondaires de la chimiothérapie (mucite, aplasie et stérilité, respectivement).

De plus, les thérapies ciblées ne sont pas toujours aussi ciblées qu'espéré. Ainsi, la protéine kinase est rarement spécifique des cellules malignes ; son inhibition conduit donc à des effets sur des cellules normales, induisant aussi potentiellement des effets secondaires (on parle alors d'effets *off target*). De même, la protéine ciblée par l'anticorps monoclonal peut être exprimée en dehors du tissu tumoral, source d'effets indésirables.

Il n'existe pas aujourd'hui de développement actif de nouveaux agents de chimiothérapie. Cela est lié à la fois à l'importance des effets secondaires de ces médicaments, peu acceptables aujourd'hui pour les patients et les médecins, et à leur faible efficacité dans les situations où il existe actuellement un besoin médical. La plupart des médicaments anticancéreux sont donc aujourd'hui des « thérapies ciblées » (tableau 17.1). Il est difficile d'être exhaustif dans la présentation et la description de l'ensemble des traitements ciblés aujourd'hui disponibles. Pour illustrer les succès de ces traitements, nous prendrons deux exemples dont nous détaillerons les mécanismes d'action et les principales indications.

B. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des protéines produites en laboratoire et qui sont toutes identiques et dirigées contre un même épitope (portion d'un antigène). Ils possèdent deux portions Fab (*fragment antigen-binding*) qui reconnaissent spécifiquement un épitope, ainsi qu'une portion Fc (*fragment crystallizable*) qui permet le recrutement de tel ou tel effecteur immunologique (comme le complément, les macrophages, les cellules *natural killer* (NK) ou les polynucléaires neutrophiles).

L'inconvénient majeur des premiers anticorps monoclonaux développés était leur origine murine qui rendait leur utilisation difficile du fait de l'apparition rapide d'une immunisation contre le médicament, c'est-à-dire l'apparition d'anti-anticorps souris, qui inhibaient leur acti-

Tableau 17.1. B Principales thérapies ciblées en hématologie.

	Classe médicamenteuse	Cible	Indication
Bortézomib	Inhibiteur du protéasome	Protéasome	Myélome
Carfilzomib	Inhibiteur du protéasome	Protéasome	Myélome
Ixazomib	Inhibiteur du protéasome	Protéasome	Myélome
Lénalidomide	Immunomodulateur	Céréblon	Myélome, lymphome
Pomalidomide	Immunomodulateur	Céréblon	Myélome
Vénétoclax	Inhibiteur de BCL2	BCL2	Leucémie lymphoïde chronique
Brentuximab vedotin	Anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique	CD30	Lymphome de Hodgkin, Lymphome T
Inotuzumab ozogamycine	Anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique	CD22	Leucémie aiguë lymphoblastique
Gemtuzumab ozogamycine	Anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique	CD33	Leucémie aiguë myéloblastique
Polatuzumab vedotin	Anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique	CD79	Lymphome
Rituximab	Anticorps monoclonal	CD20	Lymphome, leucémie lymphoïde chronique
Obinutuzumab	Anticorps monoclonal	CD20	Lymphome
Daratumumab	Anticorps monoclonal	CD20	Myélome
Ibritumomab tiuxetan Y90	Anticorps monoclonal conjugué à un isotope	CD20	Lymphome
Imatinib	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
Dasatinib	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
Ponatinib	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
Nilotinib	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
Bosutinib	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
Ibrutinib	Inhibiteur de protéine kinase	BTK	Leucémie lymphoïde chronique
Idelalisib	Inhibiteur de lipide kinase	PI3 kinase	Leucémie lymphoïde chronique
5-azacytidine	Agent déméthylant	CH3 de l'ADN	Myélodysplasie
Axicabtagene ciloleucel	Lymphocytes T génétiquement modifiés (CAR-T)	CD19	Lymphome
Tisagen lecleucel	Lymphocytes T génétiquement modifiés (CAR-T)	CD19	Lymphome, leucémie aiguë lymphoïde

tivité thérapeutique. L'humanisation progressive des anticorps monoclonaux a conduit à leur utilisation à grande échelle chez l'homme.

Le choix de l'isotype est primordial pour moduler l'activité thérapeutique. Ainsi, si l'on souhaite obtenir un effet cytotoxique, le choix se portera sur une immunoglobuline G 1 (IgG1) qui présente toutes les capacités d'activation du complément et de recrutement des différents effecteurs cellulaires (macrophages, cellules NK et neutrophiles). Si en revanche, on ne souhaite pas d'effet cytotoxique, le choix se portera sur une IgG2 ou IgG4. C'est par exemple le cas quand on veut bloquer une cible (bloquer une voie de signalisation) sans tuer la cellule porteuse de cette cible.

Le rituximab est un exemple d'anticorps monoclonal utilisé en hématologie (et ailleurs) illustrant parfaitement l'importance des bénéfices thérapeutiques apportés par ces médicaments. L'utilisation de cet anticorps dépasse aujourd'hui très largement l'hématologie, témoignant d'un index thérapeutique très favorable. Ses mécanismes d'action sont expliqués plus loin dans ce chapitre.

C. Inhibiteurs de kinase

Un inhibiteur enzymatique est une substance se liant à une enzyme et qui en diminue l'activité. Un inhibiteur peut empêcher la fixation du substrat sur le site actif en se fixant à sa place, ou provoquer une modification de l'enzyme qui rend celle-ci moins active.

Les molécules inhibant les protéines kinases illustrent parfaitement ce concept d'inhibiteur enzymatique. Les kinases sont des enzymes du groupe des transférases. Elles catalysent les réactions de phosphorylation par l'ajout d'un ion phosphate à une molécule cible. La molécule cible, appelée le substrat, peut être une protéine (on parle alors de protéine kinase), un lipide (lipide kinase), un sucre (sucrose kinase, glycogène kinase) ou encore une autre kinase (kinase kinase). Cette phosphorylation va induire des modifications structurales et donc fonctionnelles de la protéine cible (augmentation ou inhibition de son activité enzymatique, changement de localisation cellulaire, association avec d'autres protéines). Les protéines kinases sont les plus nombreuses des kinases (environ 2000) et phosphorylent environ 30 % du protéome. Il existe trois sites potentiels de phosphorylation d'une protéine : sérine, thréonine et tyrosine. On parle alors de tyrosine kinase, de sérine kinase ou encore de thréonine kinase. Ces kinases constituent des éléments clés dans la « transduction de signal » et jouent donc un rôle important dans les processus d'oncogenèse.

L'imatinib est l'exemple parfait de l'inhibiteur de tyrosine kinase utilisé en hématologie. Il s'agit du premier médicament administré par voie orale en hématologie et ayant transformé radicalement le pronostic d'une maladie (la leucémie myéloïde chronique). Son mécanisme d'action est décrit plus loin dans ce chapitre.

II. Mécanismes d'action des thérapies ciblées

A. Anticorps monoclonal – l'exemple du rituximab

B Le rituximab est une IgG1 kappa chimérique (murine et humaine) dirigée contre le CD20. Cette protéine est exprimée par la plupart des lymphocytes B (seuls les précurseurs B et les plasmocytes ne l'expriment pas). Le rituximab est l'exemple même du succès thérapeutique des anticorps monoclonaux. Du fait de son isotype et de son ciblage du CD20, le rituximab agit par quatre mécanismes (fig. 17.1) :

- une lyse cellulaire médiée par le complément (*complement dependant cytotoxicity* [CDC]). La portion Fc du rituximab va, après fixation de l'anticorps sur le CD20, recruter la protéine C1q, conduisant à l'activation de la voie classique du complément et à la formation

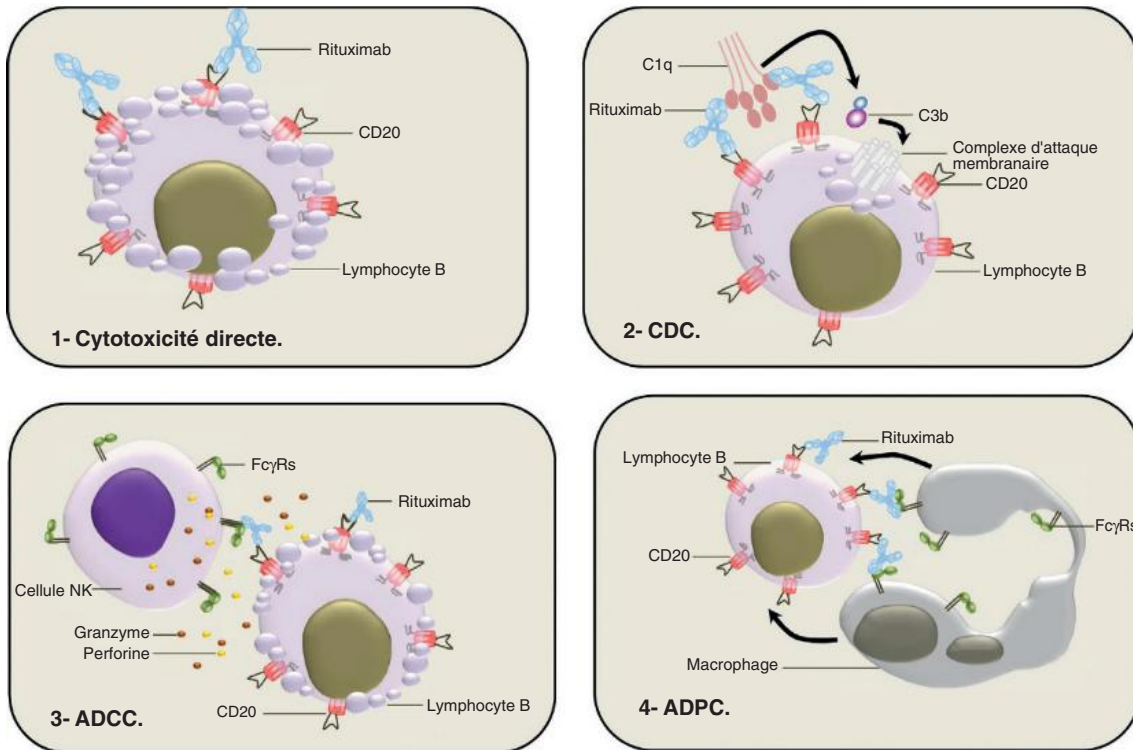


Fig. 17.1. Mécanismes d'action du rituximab.

1. Lyse médiée par le complément via la formation d'un complexe d'attaque membranaire (CDC). 2. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) via l'engagement des cellules NK et/ou des macrophages par leurs récepteurs aux IgG (Fc γ R). 3. Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADPC) via l'engagement des macrophages ou des polynucléaires par leurs récepteurs aux IgG (Fc γ R). 4. Effet antitumoral direct pro-apoptotique.

d'un complexe d'attaque membranaire du complément, et permettre ainsi la mort de la cellule cible exprimant le CD20 ;

- une *cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity [ADCC])*. La portion Fc du rituximab va recruter des cellules NK et/ou des macrophages (ces cellules possèdent un récepteur à la portion Fc des IgG). Ces cellules effectrices, ainsi recrutées et activées, vont libérer des protéines cytotoxiques dans l'espace intercellulaire, détruisant la cellule cible exprimant le CD20 ;
- une *phagocytose dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular phagocytosis [ADPC])*. De la même manière, des cellules phagocytaires (granulocytes neutrophiles et macrophages) vont être recrutées et activées par la portion Fc du rituximab fixé sur le CD20 présent à la surface des cellules cibles, permettant la phagocytose et la destruction de la cellule cible ;
- un *effet antitumoral direct*, qui passe par une transduction de signal à partir du CD20, l'activation d'un flux calcique, conduisant à une activation d'un processus apoptotique de la cellule cible exprimant le CD20.

Le rituximab s'est montré efficace dans le traitement de la plupart des lymphomes B exprimant le CD20 (indolents et agressifs) et la leucémie lymphoïde chronique, seul ou en association avec la chimiothérapie selon les autorisations de mise sur le marché. Cet anticorps s'administre par voie intraveineuse. On observe fréquemment des signes d'intolérance (fièvre, rash cutané, hypotension) lors de la première administration. Ceux-ci sont en général modérés, mais doivent être pris en compte en réduisant le débit de la première perfusion. Il ne s'agit pas d'allergie et cela ne contre-indique pas la poursuite du traitement, ces effets ne se reproduisant pas aux perfusions successives. La toxicité hématologique du rituximab est très modérée, voire

inexistante en dehors de la lymphopénie B et d'une hypogammaglobulinémie inconstante. Cet effet indésirable est lié à l'action du rituximab sur les lymphocytes B normaux.

B. Inhibiteurs de kinase – l'exemple de l'imatinib

L'imatinib a révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Pour rappel, la LMC est caractérisée par une anomalie cytogénétique pathognomonique, la translocation t(9;22), formant le chromosome Philadelphie (Ph). Cette translocation est à l'origine d'un gène de fusion (*BCR-ABL*, fusion entre *BCR* et *ABL*) qui code une protéine anormale, à activité tyrosine kinase constitutive. L'activité tyrosine kinase de cette néo-oncoprotéine est suffisante pour induire la leucémogénèse. Des inhibiteurs spécifiques de cette tyrosine kinase (ITK) ont été développés, au premier rang desquels l'imatinib. Cette molécule est donc un ITK qui inhibe 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 (fig. 17.2).

L'imatinib va inhiber la protéine à l'origine de la LMC, et permet d'obtenir des taux élevés de réponses cytogénétiques complètes et moléculaires majeures (voire de guérison). Sous traitement, le risque de transformation en leucémie aiguë est très faible et la survie globale excellente. Des mutations acquises au niveau de *BCR-ABL* peuvent conduire à un échappement thérapeutique. D'autres inhibiteurs de kinase peuvent alors être envisagés. Ce traitement s'administre par voie orale. Certains effets indésirables sont communs aux différents ITK, comme la toxicité digestive, cutanée, ou hématologique. Ils sont liés à l'inhibition d'autres tyrosines kinases, présentes dans ces tissus normaux.

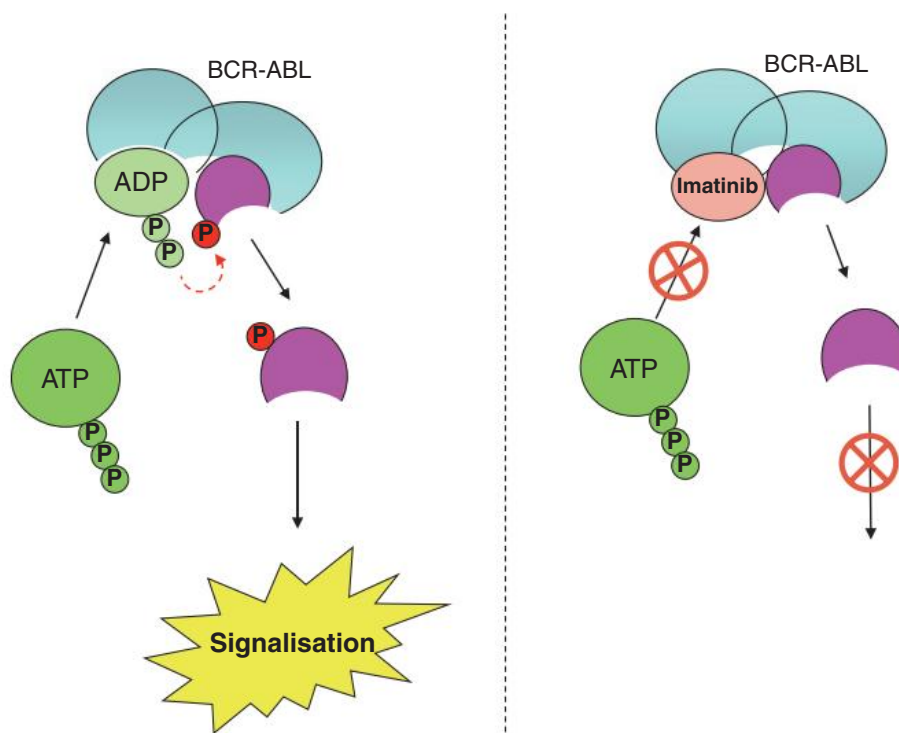


Fig. 17.2. Mécanisme d'action de l'imatinib.

L'imatinib bloque l'activité tyrosine kinase de la néoprotéine 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 oncogénique.

III. Bases cellulaires et moléculaires des cellules souches hématopoïétiques embryonnaires et adultes

A. Cellules souches hématopoïétiques – définitions et propriétés

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), présentes en très faible quantité dans l'organisme, sont des cellules capables de s'autorenouveler et de se différencier en cellules sanguines spécialisées. Pour posséder ces deux caractéristiques à la fois, une CSH va généralement effectuer une division cellulaire asymétrique. L'une des deux cellules issues de cette division va conserver toutes les caractéristiques de la CSH « mère » ; c'est donc un « clone » de cette cellule. La seconde cellule issue de cette division asymétrique va s'engager dans la différenciation en cellule sanguine spécialisée, c'est-à-dire dans l'hématopoïèse. On appelle ce type de cellule un progéniteur ; il est myéloïde ou lymphoïde.

Les CSH sont dites multipotentes. Il est important de ne pas confondre cette notion avec la totipotence ou la pluripotence :

- les cellules souches *totipotentes* : ovule fécondé ou cellules issues des premières divisions de cet œuf jusqu'au 4^e jour. Une seule de ces cellules peut permettre le développement d'un individu complet ;
- les cellules souches *pluripotentes* : cellules souches embryonnaires, elles ne peuvent pas produire un organisme entier, mais peuvent se différencier en cellules issues de n'importe lequel des trois feuilletts embryonnaires ;
- les cellules souches *multipotentes* (dont font partie les CSH) : elles sont présentes dans l'embryon et dans l'organisme adulte. Elles sont à l'origine de plusieurs types de cellules différenciées mais pas tous les types, c'est-à-dire qu'elles sont déjà engagées dans une certaine direction. Outre l'exemple des CSH, on peut citer celui des cellules de la crête neurale qui ne peuvent se différencier qu'en mélanocytes, en neurones ou en cellules gliales ;
- les cellules souches unipotentes ; elles ne peuvent produire qu'un seul type cellulaire. Elles ont cependant la capacité d'autorenouvellement ; par exemple les kératinocytes de la couche germinative de l'épiderme.

Les CSH ont pour fonction d'assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes tout au long de la vie. En situation physiologique, les CSH sont majoritairement quiescentes, c'est-à-dire qu'elles ne se divisent pas ou peu. 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 stress (hémorragie, chimiothérapie aplasante), les cellules souches peuvent sortir de leur état de quiescence, se multiplier rapidement et se différencier pour alimenter l'hématopoïèse.

Sur le plan phénotypique, les CSH sont caractérisées par l'expression du marqueur de surface CD34, l'absence des marqueurs de lignées myéloïde ou lymphoïde et l'absence du marqueur CD38. L'expression du marqueur CD34 permet donc en pratique quotidienne l'isolement des CSH et leur purification grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre ce marqueur.

B. Niche hématopoïétique

Les CSH sont localisées dans la moelle osseuse au sein d'une niche où elles établissent de multiples interactions avec leur micro-environnement (cellules endothéliales, ostéoblastes, cellules souches mésenchymateuses). Ces interactions se font par le biais de molécules d'adhésion comme les molécules de la famille des intégrines et des cadhérines ainsi que par des cytokines et chimiokines. La chimiokine CXCL12, dont le récepteur CXCR4 est exprimé à la surface des CSH, joue un rôle majeur dans leur maintien au sein de la niche hématopoïétique. L'homéostasie

des CSH et la balance entre quiescence, prolifération et différenciation sont un phénomène complexe, conséquence de la synthèse des signaux intrinsèques (expression de certains gènes) et extrinsèques (chimiokines, cytokines) provenant de la niche hématopoïétique.

C. Mobilisation des CSH

Bien que majoritairement localisées dans la moelle osseuse, les CSH transitent de façon physiologique en faible nombre dans la circulation sanguine. Leur capacité de 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'adhésion (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 de ces CSH vers le sang périphérique.

La mobilisation fait appel en pratique clinique à des facteurs de croissance granulocytaire (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 (c'est-à-dire juste après une chimiothérapie intensive). Lors d'un recueil de CSH :

- le G-CSF entraîne une expansion du compartiment des progéniteurs myéloïdes et favorise la mobilisation des cellules souches vers le sang périphérique en activant des protéases clivant les molécules d'adhérence de ces progéniteurs avec leur environnement. L'administration de G-CSF est par ailleurs associée à une baisse de la concentration en CXCL12 qui favorise la libération des progéniteurs et des cellules souches de leur niche médullaire ;
- l'interaction CXCL12-CXCR4 peut également être ciblée par le plérixafor, inhibiteur spécifique et réversible du récepteur CXCR4. En se fixant sur CXCR4, le plérixafor inhibe la fixation de la cytokine CXCL12, libérant ainsi les CSH. Le plérixafor est utilisé lors des échecs de recueil avec le G-CSF seul.

IV. Principes généraux de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

A. Généralités

Le principe de l'autogreffe repose sur la chimiosensibilité de la plupart des hémopathies malignes. Ainsi, après avoir démontré la chimiosensibilité d'une hémopathie par la réalisation d'une chimiothérapie à dose conventionnelle, nous posons l'hypothèse (vérifiée *in vitro* et dans des modèles murins) que l'utilisation de cette chimiothérapie à des doses plus importantes (chimiothérapie intensive appelée aussi conditionnement) devrait réduire la population cellulaire maligne à un niveau tel qu'elle pourra être contrôlée par le système immunitaire du patient (notion de maladie résiduelle). Ce traitement devrait alors réduire le risque de rechute (fig. 17.3). La réinjection des CSH et des progéniteurs myéloïdes prélevés avant le conditionnement permettra, grâce aux propriétés de multipotence et d'autorenouvellement, d'assurer une hématopoïèse à court, moyen et long terme. Cette réinjection va donc pallier les effets secondaires de la chimiothérapie intensive (particulièrement les cytopénies prolongées). L'autogreffe peut ainsi être considérée comme une thérapie cellulaire de réparation d'un tissu endommagé. L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe constitue un traitement de consolidation, généralement proposé aux patients en bonne réponse à l'issue 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.

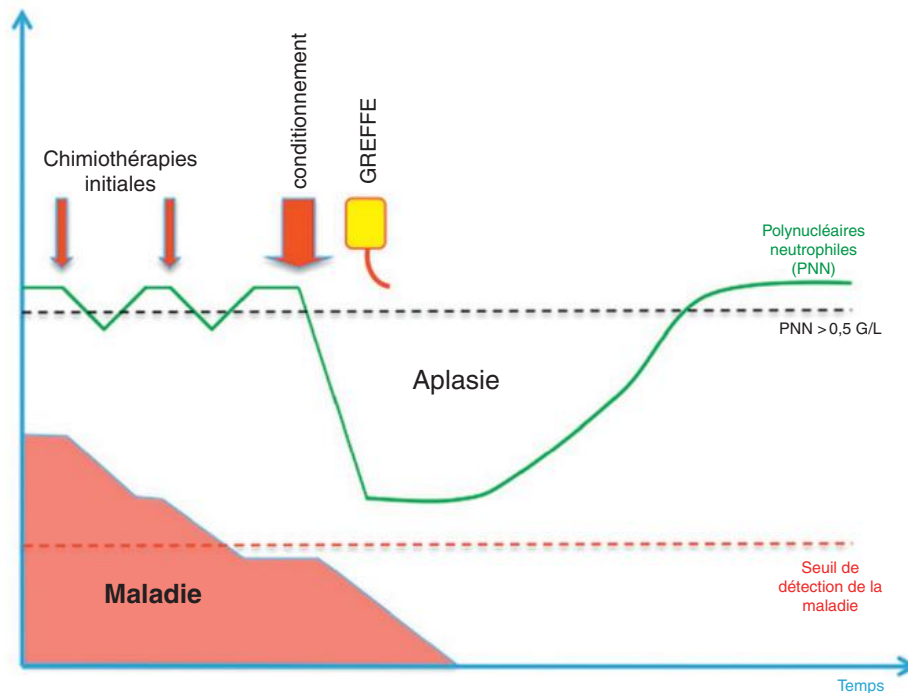


Fig. 17.3. Principes et déroulé de l'autogreffe.

L'efficacité repose sur la chimiosensibilité et donc la capacité d'un traitement de chimiothérapie intensive (conditionnement) de réduire la maladie à un niveau lui permettant d'être contrôlée par le système immunitaire.

B. Phase de recueil de CSH

Les CSH sont obtenues par cytophérèse après une phase de stimulation par des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) parfois associés au plérixafor. L'aphérèse est une technique de prélèvement de certains composants sanguins par circulation extracorporelle du sang. Les composants que l'on souhaite prélever sont séparés par centrifugation et extraits, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés au patient. Ici, on parle de cytophérèse car les composants prélevés sont des cellules. Ce recueil est souvent effectué juste après une chimiothérapie, profitant de la sortie d'aplasie chimio-induite pour mobiliser les CSH. Afin de limiter le risque de contamination du greffon par les cellules tumorales, la cytophérèse est réalisée après plusieurs cycles de cette chimiothérapie à dose conventionnelle. La procédure peut être répétée 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.

C. Phase d'intensification suivie de la réinjection des CSH

La procédure de greffe est uniquement pratiquée dans des services d'hématologie habilités disposant des conditions d'accueil adaptées à ces patients immunodéprimés. La procédure débute par l'administration du conditionnement (chimiothérapie intensive contre la maladie) et les CSH sont réinjectées 24 à 48 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 naturellement migrer dans la moelle osseuse pour reconstituer une hématopoïèse grâce à leur propriété de *homing*.

La « prise de greffe », qui se traduit indirectement par l'ascension des leucocytes, des plaquettes, des leucocytes et l'indépendance transfusionnelle en globules rouges et en plaquettes, prend en moyenne 10 à 15 jours. Dans les pathologies lymphoïdes, les facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) sont utilisés pour diminuer la durée de l'aplasie qui expose le patient à un risque infectieux.

D. Complications précoces

Ces complications surviennent au décours de la chimiothérapie et sont directement liées à ses effets toxiques sur les tissus à renouvellement rapide. La toxicité sur le tissu hématopoïétique va se traduire par des cytopénies (neutropénie, thrombopénie et anémie) exposant à des risques infectieux, hémorragiques ou liés à l'anémie. Une prise en charge adaptée dans des centres expérimentés doit limiter ces risques :

- *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. Elle 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. Les concentrés plaquet-taires sont administrés en fonction des numérations plaquet-taires réalisées au minimum trois fois par semaine. Un seuil transfusionnel est défini pour chaque patient, en fonction du rapport bénéfice/risque ;
- *risques liés à l'anémie* : la prévention de ces risques repose également sur le support transfusionnel. Un seuil transfusionnel de 8 g/dl (80 g/l) est généralement retenu, mais il est aussi adapté à chaque patient. Par exemple, il est plus élevé chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.

La toxicité sur les autres tissus à renouvellement rapide est dominée par la toxicité digestive qui peut être importante et se manifester par des nausées/vomissements, une inflammation des muqueuses buccales (appelée mucite), des douleurs sur l'ensemble du tube digestif, des diarrhées, une anorexie en partie liée à des troubles du goût et de l'odorat. Par ailleurs, l'alopécie est systématique mais réversible.

E. Complications tardives

- Contrairement à la correction rapide du taux des polynucléaires neutrophiles, la reconstitution immunitaire lymphocytaire T est retardée, pouvant nécessiter plusieurs mois. Le plus souvent, elle n'est pas complète et un certain niveau d'immunodépression persiste à vie. Une prévention des infections opportunistes (*Pneumocystis*, herpes virus) est recommandée jusqu'à obtention d'un nombre de lymphocyte T CD4+ supérieur à 0,5 G/l. Cette prophylaxie fait appel au cotrimoxazole et au valaciclovir.
- Les chimiothérapies utilisées lors du conditionnement exercent un effet mutagène et exposent le patient à un risque de syndrome myélodysplasique, de leucémie aiguë et de néoplasie secondaire.
- L'atteinte de la fertilité est quasi constante, pouvant aller jusqu'à la stérilité. Si possible, 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.

V. Principes généraux de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

A. Généralités

L'allogreffe consiste à injecter au patient des cellules souches provenant d'un sujet sain, compatible. On parle aussi de greffe allogénique de CSH. On distingue aujourd'hui :

- les greffes apparentées (dans l'idéal géno-identiques) où le donneur appartient à la fratrie du patient (donneur et receveur partagent le même patrimoine génétique, issu de leurs parents communs);
- les greffes non apparentées (dans l'idéal phéno-identiques) où les cellules souches proviennent d'un donneur inscrit sur le fichier international (donneur et receveur ne partagent que quelques caractéristiques génétiques importantes);
- les greffes dont les cellules souches sont issues du sang de cordon ombilical.

L'effet antitumoral repose en partie sur la cytotoxicité du conditionnement, mais surtout sur un mécanisme immunologique appelé « effet du greffon contre la tumeur » (greffon versus leucémie [GVL]). Cet effet allogénique, indépendant de l'activité antitumorale de la chimiothérapie, a permis le développement de conditionnements non myéloablatifs dits « atténués » pouvant être proposés à des patients plus âgés. Ces conditionnements permettent au patient de bénéficier de l'effet GVL sans subir les complications aiguës d'un conditionnement myéloablatif. Cependant, le greffon peut aussi reconnaître et attaquer les cellules normales de l'hôte ; on parle alors d'« effet du greffon contre l'hôte » (*graft versus host* [GVH]). L'allogreffe peut donc être qualifiée d'immunothérapie cellulaire.

B. Sources de CSH

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). En l'absence de donneur intrafamilial compatible, un donneur phéno-identique, sur les principaux antigènes HLA, est recherché sur les différents fichiers des donneurs volontaires.

Initialement prélevées par ponction médullaire, les cellules souches sont désormais le plus souvent obtenues par cytophérèse. Les greffons obtenus par cytophérèse, plus riches en lymphocyte T que la moelle osseuse, sont associés à la fois à un risque plus élevé de GVH et – en contrepartie – à plus de chances de bénéficier d'un effet GVL, donc à un risque de rechute moindre.

Le sang de cordon peut parfois constituer une alternative, notamment en l'absence de donneur HLA-compatible. Le sang de cordon est alors 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.

C. Déroulement de la procédure

La greffe allogénique est une procédure lourde, s'accompagnant d'une importante toxicité, notamment infectieuse et immunologique. Elle doit être pratiquée par des équipes hautement spécialisées. Le greffon est administré 24 à 48 heures après la fin du conditionnement. L'aplasie dure entre 2 et 3 semaines. Les immunosuppresseurs sont initiés immédiatement après la greffe. Ils visent à limiter, d'une part, le risque de rejet de greffe (par le système immunitaire de l'hôte) et, d'autre part, celui de maladie du greffon contre l'hôte (GVH). 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.

D. Complications précoces

Ces complications surviennent pour la plupart dans les 100 premiers jours suivant la réinjection des CSH allogéniques. Différents types de complications sont observées :

- toxicités liées à l'aplasie : de manière analogue à l'autogreffe, l'aplasie est une période à risque du fait des cytopénies profondes. Ce risque est majoré par les traitements immunosuppresseurs. Le risque infectieux, notamment fongique, est majeur, nécessitant une hospitalisation dans des chambres bénéficiant d'un traitement spécifique de l'air et une prophylaxie médicamenteuse. Les réactivations virales, notamment du virus d'Epstein-Barr (EBV) et du cytomegalovirus (CMV), sont fréquentes ;
- toxicité sur les muqueuses : l'intensité des conditionnements myéloablatifs est souvent responsable de mucites importantes et de diarrhées, conséquences des lésions intestinales, favorisant les translocations digestives (passage de bactéries à travers une muqueuse digestive lésée) ;
- maladie veino-occlusive : elle est caractérisée par une obstruction non thrombotique des capillaires sinusoides. 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 ;
- 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 aiguë du greffon contre l'hôte : la GVH est la principale complication de l'allogreffe de CSH. La GVH aiguë survient généralement dans un délai de 100 jours après la greffe, parfois plus tardivement, notamment dans les greffes à conditionnement atténué. Elle associe de façon inconstante une atteinte cutanée (érythème maculopapuleux 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.

E. Complications tardives

Ces complications surviennent par définition après la période des 100 premiers jours et leur apparition est possible toute la vie du patient :

- maladie chronique du greffon contre l'hôte : apparaissant habituellement 100 jours après la 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 de plus de 50 % dans les greffes phéno-identiques. La symptomatologie varie selon les organes atteints. Le traitement fait généralement appel à la corticothérapie, le plus souvent de manière 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 syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës;
- facteurs de risque cardiovasculaire : les patients allogreffés sont à risque de complications cardiovasculaires (hypertension artérielle, coronaropathies, dyslipidémie) et de syndrome métabolique;
- cataracte : elle est observée chez 80 % des patients ayant reçu une irradiation corporelle totale dans le conditionnement;
- 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;
- de façon analogue à l'autogreffe, les conditionnements d'allogreffe sont le plus souvent responsables d'une infertilité.

Le tableau 17.2 peut vous aider dans l'apprentissage des différences entre auto- et allogreffe.

Tableau 17.2. Caractéristiques des autogreffes et des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

	Autogreffe	Allogreffe
Effet antitumoral	Cytotoxicité directe de la chimiothérapie à haute dose	Cytotoxicité directe de la chimiothérapie à haute dose Cytotoxicité indirecte médiée par la réaction allogénique
Source de cellules souches	Patient lui-même (autologue)	Fratrie (géo-identique) Donneur non apparenté (phéno-identique) Sang de cordon
Conditionnement	Myélo-ablatif	Myélo-ablatif Atténué
Effets secondaires	Aplasie Mucite Stérilité Néoplasies secondaires	Aplasie Mucite Stérilité Néoplasies secondaires GVH aiguë et chronique Long terme : endocrinopathie, cardiopathie, os, etc.)
Immunosuppresseurs	Non	Oui
Principales indications	Myélome Lymphome	Aplasie médullaire Leucémie aiguë Syndrome myélodysplasique Myélofibrose

VI. Principes généraux des lymphocytes T reprogrammés

A. Généralités

Les cellules de l'immunité reconnaissent les antigènes grâce à des récepteurs antigéniques, par exemple le complexe protéique appelé BCR (*B-cell receptor*) pour les lymphocytes B ou le TCR (*T-cell receptor*) pour les lymphocytes T. On peut modifier ces récepteurs en modifiant

les gènes qui les codent, créant ainsi un récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor* [CAR]). Ce CAR permet à la cellule immunitaire dans laquelle il est implanté de reconnaître un antigène spécifiquement choisi à la surface d'autres cellules (par exemple à la surface de cellules tumorales). En intégrant le gène qui code ce CAR dans un lymphocyte T (alors appelé *CAR T-cells*), on peut diriger ce lymphocyte vers des cellules portant l'antigène choisi; la cellule T portant ce CAR reconnaîtra cet antigène, s'activera et détruira la cellule cible. On parle alors de « cellules reprogrammées » pour illustrer la modification du code génétique de la cellule à des fins thérapeutiques. Ces cellules « reprogrammées » sont à ce jour le plus souvent des cellules T du patient lui-même (on parle de *CAR-T cells* autologues), mais il est possible de modifier des cellules d'un donneur sain (*CAR-T cells* allogéniques), ou d'autres types cellulaires (cellules NK, T reg, etc.). Généralement, on modifie aussi les cellules pour augmenter leur pouvoir cytotoxique par l'addition d'un gène activant constitutivement le lymphocyte transduit par le CAR.

Les deux *CAR-T cells* utilisées en pratique courante à ce jour sont des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour reconnaître la protéine CD19. Les deux sont indiqués pour les lymphomes diffus à grandes cellules B réfractaires, l'un l'étant aussi pour les leucémies aiguës lymphoïdes B. On rappelle que le CD19 est un antigène exprimé par la plupart des lymphocytes B.

B. Déroulement de la procédure

La procédure dépend bien sûr du type des cellules modifiées et de la provenance de ces cellules. Nous nous concentrerons ici sur les *CAR T-cells* autologues, les seules utilisées à ce jour, où on modifie des cellules T provenant du patient lui-même.

Tout d'abord, les lymphocytes T du patient sont prélevés par lymphaphérèse (aphérèse des lymphocytes). Après un contrôle de leur qualité, ces lymphocytes sont envoyés à un laboratoire spécialisé qui procède à la modification génétique. Ces lymphocytes modifiés font alors l'objet d'un processus de prolifération, pour qu'ils soient en nombre suffisant. Ils sont ensuite renvoyés au centre qui prend en charge le patient. Le patient reçoit alors une chimiothérapie pendant 3 jours afin de réduire le nombre de lymphocytes présents au moment de l'injection des *CAR T-cells* afin de favoriser leur efficacité. Tout comme pour les greffes de CSH, on parle de conditionnement. Les *CAR T-cells* sont alors administrées au patient au cours d'une unique perfusion. Le patient reste hospitalisé pendant une quinzaine de jours pour être surveillé de façon très rapprochée.

C. Complications

- Choc cytokinique – aussi appelé « orage cytokinique » ou « syndrome de relargage des cytokines » : tout en reconnaissant et détruisant les cellules portant l'antigène cible, les *CAR T-cells* vont proliférer et produire des cytokines pro-inflammatoires. Le plus souvent, il se traduit par de la fièvre, mais cette réaction immunologique intense et brutale peut être nocive et provoquer une défaillance multiviscérale. Il survient le plus souvent dans les sept premiers jours et il est d'autant plus grave qu'il est précoce après l'injection des *CAR T-cells*.
- Neurotoxicité : son mécanisme est mal compris, mais elle est vraisemblablement liée à l'orage cytokinique. Elle peut se manifester par des céphalées et/ou un tremblement dans les formes les plus légères. Une dysarthrie, une dysgraphie, une paralysie, des convulsions ou un œdème cérébral peuvent caractériser les formes les plus graves.
- Immunodépression humorale : dans les cas des *CAR T-cells* dirigées contre le CD19, toutes les cellules exprimant cet antigène sont détruites, y compris les lymphocytes B normaux. Les patients présentent souvent une hypogammaglobulinémie, et il faut les supplémenter en immunoglobulines polyvalentes.

- Cytopénies : elles sont en rapport au moins en partie avec la chimiothérapie administrée avant l'injection. Elles peuvent se prolonger au-delà d'un mois après l'injection des *CAR T-cells*, traduisant probablement d'autres mécanismes que la simple chimiotoxicité.
- Complications à long terme : aujourd'hui, il n'est pas rapporté de complication à long terme de ce type de traitement. Mais le recul n'est pas suffisant pour s'assurer de leur absence. Ainsi, du fait de l'injection aux patients d'un organisme génétiquement modifié, les agences de santé recommandent de suivre ces patients pendant 15 ans après la ré-injection des *CAR T-cells*, afin de s'assurer de leur innocuité à long terme.



Hémostase

Item 216 – Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante

- I. Hémostase primaire
- II. Coagulation
- III. Fibrinolyse
- IV. Exploration de l'hémostase

Objectif pédagogique

- Connaître les différents acteurs et étapes de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Syndrome hémorragique d'origine hématologique	Hémophilie, etc.
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les différents acteurs et étapes de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse	
A	Diagnostic positif	Connaître les signes d'interrogatoire et d'examen orientant vers le diagnostic du syndrome hémorragique et de sa cause	Saignement actif, purpura, ecchymose, hémarthrose, etc.
A	Examens complémentaires	Savoir demander les explorations biologiques devant une suspicion de syndrome hémorragique	
A	Examens complémentaires	Savoir demander un contrôle de la NFS sur citrate devant une thrombopénie sans syndrome hémorragique	
A	Identifier une urgence	Identifier les valeurs de plaquettes, TCA, TP, fibrinogène associées à un risque d'hémorragie spontanée	
B	Étiologies	Identifier les anomalies biologiques devant faire évoquer un déficit constitutionnel ou acquis en facteur de la coagulation	Se référer à l'hémophilie
B	Étiologies	Identifier les signes orientant vers une thrombopathie	
B	Étiologies	Identifier une CIVD et connaître les étiologies les plus fréquentes	Y compris sepsis sévère, leucémie aiguë

A 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, suivie de l'activation et de l'agrégation plaquettaire. La coagulation est une séquence d'activations enzymatiques en cascade, initiée par un récepteur cellulaire, le facteur tissulaire. Les facteurs de la coagulation intervenant ensuite dans la plupart des cas sont des proenzymes, devenant actifs sous l'effet du facteur de coagulation activé qui les précède le plus souvent 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 des inhibiteurs de la coagulation. 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 permet donc à l'état normal d'arrêter les hémorragies et d'éviter les thromboses. Hémorragies et thromboses sont deux urgences qui peuvent être de risque vital immédiat. Le processus d'hémostase doit 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 de l'hémostase se déroule en trois temps (hémostase primaire, coagulation, puis fibrinolyse), les trois processus se déroulent en fait simultanément et sont étroitement imbriqués, avec la participation de cellules, de protéines et de phospholipides. Néanmoins, il est plus pratique d'exposer les événements mis en jeu lors du processus de l'hémostase en distinguant ces trois étapes.

I. Hémostase primaire

Cette première phase était appelée « temps vasculoplaquettaire », mais ce terme est imparfait puisque l'hémostase primaire met aussi en jeu des protéines plasmatiques.

Elle aboutit à la formation d'un premier thrombus à prédominance plaquettaire, grâce à quatre acteurs principaux qui sont deux types cellulaires, les plaquettes et les cellules endothéliales, et deux protéines plasmatiques, le facteur Willebrand (vWF) et le fibrinogène.

A. Cellules et facteurs impliqués

1. Cellules endothéliales

B Les cellules endothéliales constituent une monocouche tapissant la paroi vasculaire qui est un lieu d'échange permanent, sélectif, séparant le secteur intravasculaire du sous-endothélium. À l'état physiologique, l'endothélium exprime des propriétés antiplaquettaires, anticoagulantes et donc antithrombotiques qui peuvent être altérées lors de circonstances pathologiques.

2. Plaquettes

Les plaquettes circulent normalement 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 d'autres récepteurs pour le collagène, la thrombine, l'adrénaline et l'ADP notamment. Ces glycoprotéines permettent aussi 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 (en particulier du vWF, de l'ADP et du fibrinogène).

3. Facteur Willebrand

Le vWF est une grosse protéine multimérique, complexée avec le facteur VIII (FVIII, facteur antihémophilique A); sa taille est régulée par une métalloprotéinase, ADAMTS13. Présent dans le plasma, le sous-endothélium et les plaquettes, le vWF forme une sorte de « colle » pour les plaquettes qui se fixent au vaisseau lésé par l'intermédiaire de la GPIb et de 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. Le vWF se fixe aussi au collagène présent dans le sous-endothélium.

4. Fibrinogène

Le fibrinogène abondant dans le plasma et présent aussi dans les plaquettes est synthétisé par le foie. L'agrégation plaquettaire consiste en l'établissement de ponts entre les GPIIb/IIIa de différentes plaquettes mis en place grâce aux molécules de fibrinogène.

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 mise en jeu par des médiateurs d'origine plaquettaire, endothéliale ou neurovégétative. Cette vasoconstriction a pour effet de réduire voire d'arrêter (dans les petits capillaires) le flux sanguin et donc de favoriser une hémostase initiale.

2. Adhérence plaquettaire

L'adhérence est une interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium auquel elles vont se fixer. Elle est assurée essentiellement par l'intermédiaire du vWF qui établit un pont entre les glycoprotéines Ib plaquettaires et le sous-endothélium. Elle est plus efficace dans les petits vaisseaux et notamment les capillaires artériels. Le collagène du sous-endothélium joue également un rôle important dans l'adhérence plaquettaire en se fixant à des glycoprotéines plaquettaires spécifiques et au vWF.

3. Agrégation plaquettaire

Les glycoprotéines IIb/IIIa changent de conformation lors de l'activation plaquettaire, et cette modification permet la fixation du fibrinogène en présence de calcium et donc l'agrégation. Celle-ci met en jeu en effet une interaction des plaquettes entre elles, médiée par le fibrinogène, et permet de créer un thrombus initial, qui sera consolidé ensuite par la coagulation conduisant à la formation de la fibrine.

II. Coagulation

A La coagulation qui aboutira au caillot définitif complète l'hémostase primaire et met en jeu aussi des cellules et des protéines plasmatiques, appelées « facteurs ».

A. Cellules et facteurs impliqués

1. Éléments cellulaires

B La coagulation ne peut se dérouler qu'en présence de cellules ou de 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 (ou zymogènes), 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 activer un autre facteur, ou intervenir différemment dans une étape de la coagulation. Seuls deux facteurs ne sont pas des proenzymes : le FV et le FVIII, mais ils doivent néanmoins être activés par la thrombine, afin d'exercer un rôle optimal 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 ou PC et PS) nécessitent la présence de la vitamine K pour être synthétisés sous forme active. En effet, la vitamine K est indispensable pour que ces protéines contiennent un domaine spécifique indispensable à leur fixation aux phospholipides des plaquettes en présence de calcium, au rapprochement des enzymes et de leurs substrats, et donc à une coagulation normale.

B. Activation de la coagulation

1. Schéma classique et historique

Le schéma classique et historique de la coagulation comporte deux voies d'activation (fig. 18.1) :

- la *voie intrinsèque*, qui est déclenchée par un activateur de la phase contact. Le système du « contact » est appelé ainsi car il est 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). Le système du « contact » comprend notamment le FXI et le FXII, mais ce dernier ne joue pas de rôle physiologique significatif. En effet, le déficit en FXII n'est associé à aucun risque de saignement ;
- la *voie extrinsèque* est la voie physiologique et elle est activée par le récepteur du facteur tissulaire (FT), protéine récepteur du FVII et du FVII activé (ou FVIIa). Le FT associé à des phospholipides correspond à la thromboplastine utilisée au laboratoire, en particulier pour mesurer le temps de Quick (voir Item 216, chapitre 19).

Cette conception duelle et artificielle de la coagulation reflète toutefois 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 que l'on raisonne pour interpréter les tests de coagulation usuels en clinique : temps de céphaline + activateur (TCA), temps de Quick. En revanche, ce concept de deux voies ne correspond pas réellement à ce qui survient *in vivo* au décours d'une lésion vasculaire.

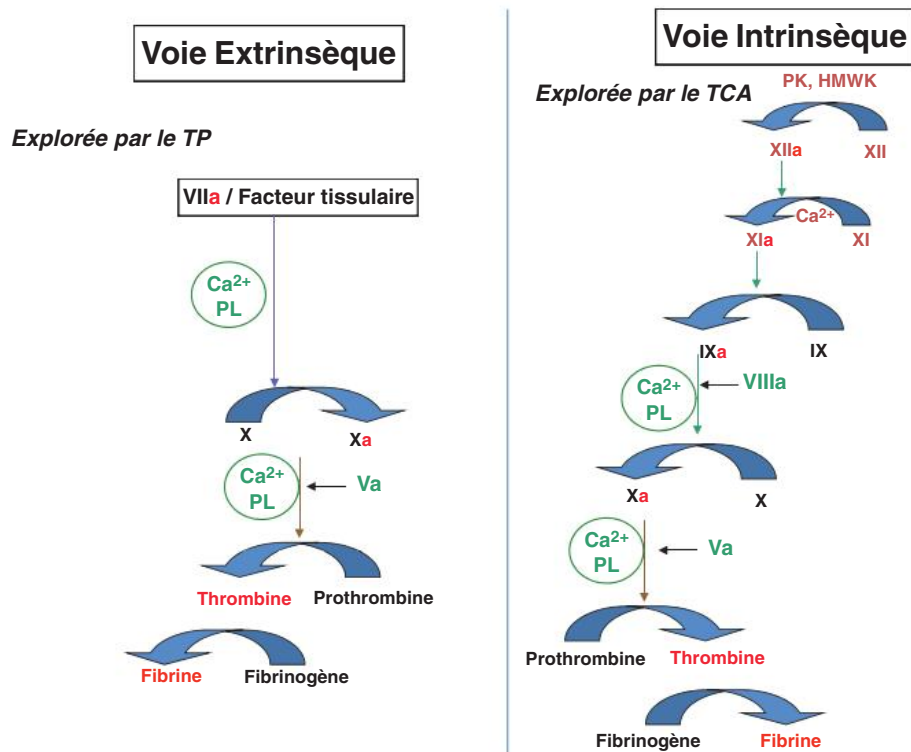


Fig. 18.1. Activation in vitro de la coagulation et tests usuels d'exploration (TP et TCA).

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, le 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 normalement pas en contact avec le flux sanguin en l'absence de rupture de la continuité vasculaire. Le FT fixe le FVII circulant, inactif (FVII) ou actif (FVIIa). En effet, 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 aux molécules voisines de FT, et cette action rapide déclenche la coagulation d'autant plus efficacement qu'une grande quantité de complexes FT/FVIIa est formée initialement.

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 un réseau de fibrine insoluble et solide. La génération de thrombine provient donc tout d'abord d'une voie directe initiée par le complexe FT/FVIIa, puis d'une voie d'amplification (fig. 18.2).

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.

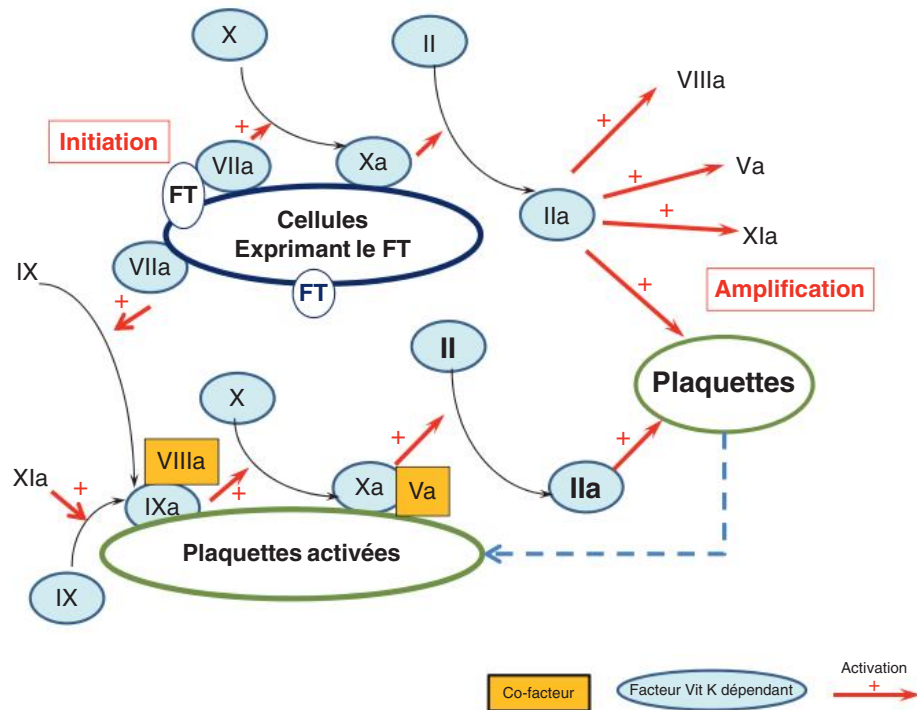


Fig. 18.2. Activation in vivo de la coagulation.

Les flèches pleines correspondent à des modifications biochimiques des facteurs induites par les enzymes. Les flèches en tirets représentent les cibles moléculaires des enzymes.

Cette voie « directe » est rapidement mise en jeu au décours d'une brèche vasculaire. Elle conduit néanmoins le plus souvent à une génération de thrombine insuffisante avec la mise en place d'un caillot hémostatique peu solide, et une amplification de la coagulation est donc nécessaire. Celle-ci est assurée par les premières traces de thrombine générée par la voie directe qui vont activer les plaquettes et plusieurs protéines, et contribuer ainsi à amplifier la coagulation.

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 par la thrombine, 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 activent 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 rétro-activation 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

Étape ultime de la coagulation, la fibrinoformation est assurée par la thrombine qui 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 et en particulier entre les domaines D du fibrinogène ; le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et stable, emprisonnant des globules rouges, d'où l'aspect de thrombus rouge qui caractérise la coagulation sanguine.

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 (fig. 18.3).

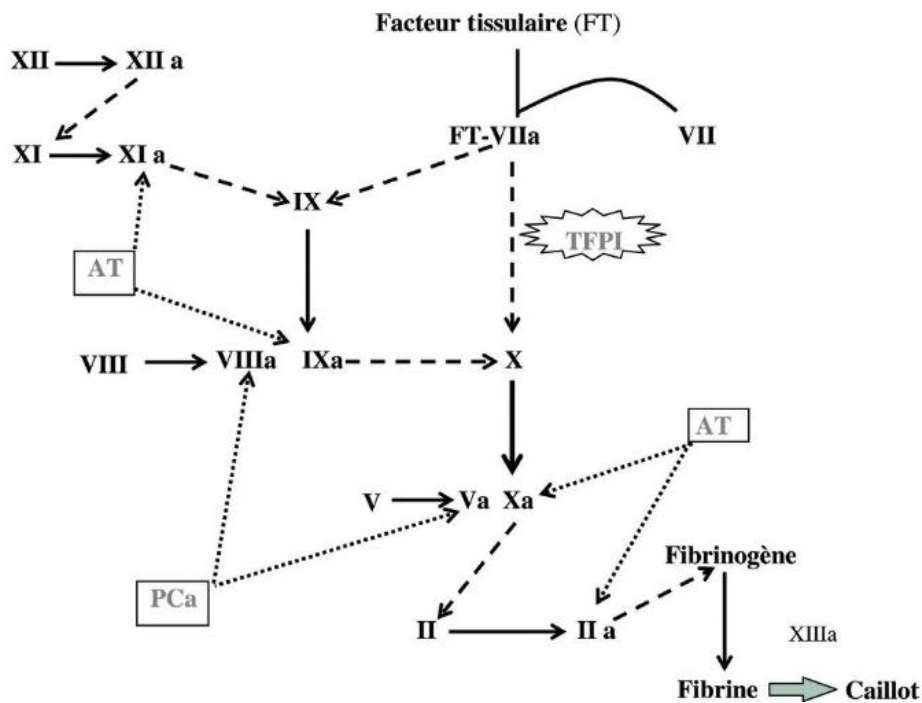


Fig. 18.3. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation et cibles impliquées.

AT : antithrombine; TFPI : inhibiteur de la voie du TF; PCa : protéine C activée.

1. Antithrombine

L'antithrombine, anciennement appelée antithrombine III, agit en se couplant en rapport équimolaire à la thrombine ou au FXa 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 l'antithrombine, la modifient et la rendent 1000 fois plus active. L'antithrombine est aussi un inhibiteur partiel du FIXa et du FXIa. Les déficits en antithrombine s'accompagnent d'une maladie thrombo-embolique veineuse parfois sévère et de révélation souvent assez précoce.

2. Le 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 (*endothelial protein C receptor* [EPCR]). 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, qu'elle protéolyse en fragments inactifs.

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 (TFPI)

Le TFPI 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 dépendante du complexe ténase associant les facteurs anti-hémo-philiques. 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

A Il s'agit d'un processus physiologique qui empêche l'installation mais surtout l'extension du caillot en dégradant la 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 libérant des produits de dégradation de la fibrine et des dimères du domaine D (ou D dimères), mais elle peut aussi dégrader le fibrinogène ou certains facteurs de coagulation. Cela explique la nécessité d'une régulation très précise de la fibrinolyse dont l'activation pathologique peut avoir des conséquences dramatiques (fibrinolyse aiguë avec un risque élevé de saignement grave).

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- le t-PA ou activateur tissulaire du plasminogène (*tissue plasminogen activator*), synthétisé de façon quasi exclusive par les cellules endothéliales et libéré à proximité des caillots ;
- l'urokinase ou 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 (*single chain* [sc]). 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 met en jeu aussi 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 inhibitors*) : 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 en cas de doute le risque hémorragique avant une intervention chirurgicale. Certains tests sont utilisés aussi dans le cadre de thromboses, pour déterminer la cause et évaluer le risque de récurrence de ces maladies parfois invalidantes et graves, puisque certaines peuvent entraîner la mort par embolie pulmonaire.

En pratique courante, on ne dispose pratiquement d'aucun test d'étude global de l'hémostase, les tests viscoélastiques comme la thromboélastographie (TEG) étant peu ou non validés; on aura donc recours le plus souvent 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 G/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. 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

B Le temps de saignement (TS) est le temps nécessaire à l'arrêt d'une hémorragie localisée au niveau d'une plaie cutanée superficielle. La méthode de Duke (incision à l'oreille), non fiable, doit être abandonnée. La méthode d'Ivy, avec une incision faite sur la face antérieure de l'avant-bras sous une pression de 40 mmHg, est peu pratiquée aujourd'hui. Le TS 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 ne peut en aucun cas être considéré comme prédictif du risque hémorragique (péri-opératoire 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® ou *Platelet Function Analyzer*), est un test global de l'hémostase primaire très sensible aux déficits en vWF. Il peut donc être utilisé pour le dépistage de cette maladie, mais il est peu sensible pour la détection de nombreuses thrombopathies.

3. Dosage du facteur Willebrand

A Cet examen est important et deux méthodes sont disponibles : l'une est immunologique et quantifie le vWF grâce à des anticorps spécifiques (on parle alors de mesure du vWF:Ag); l'autre 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 agglutination 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

B 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, et peuvent être associés à une étude de la sécrétion en mesurant la libération de l'ATP intraplaquettaire.

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 GPIIb/IIIa (indispensables à l'agrégation) ou GPIb (indispensable à l'adhérence), ou de mesurer l'état d'activation plaquettaire.

B. Tests explorant la coagulation (tableau 18.1)

A 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 la coagulation sont le TCA et le temps de Quick, auquel on peut ajouter le dosage du fibrinogène.

Tableau 18.1. Valeurs normales des principaux tests d'hémostase utilisés en pratique courante.

Paramètre	Valeur de référence	Anormal si :
TCA	30–36 s	M > 1,2 × T (1,3 × T chez enfant)
TQ (TP)	10–13 s (70–150 %)	M > 1,2 × T (1,3 × T chez enfant)
Fibrinogène	2–4 g/l	< 2 g/l ou > 4 g/l
Facteurs de coagulation (sauf FVIII)	70–150 %	< 60 %
Facteur Willebrand et FVIII	50–150 %	< 50 %
Temps de saignement (Ivy)	4 à 8 minutes	> 10 min (nombreuses causes d'erreur)
Temps de lyse des euglobulines	> 3 heures	< 1,5 h
D-dimères latex	Négatif	Positivité (exprimée en +, ++, +++)
D-dimères ELISA	< 500 ng/ml	> 500 ng/ml

M : temps malade ; T : temps témoin.

1. Temps de céphaline + activateur (TCA)

Cet examen consiste à activer la voie intrinsèque de la coagulation par différentes substances : le kaolin (temps de céphaline kaolin [TCK]), 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.

Le TCA explore les facteurs du système contact (FXII et FXI, mais aussi le kininogène de haut poids moléculaire et la prékallicréine, qui ne jouent aucun rôle en hémostase), du complexe antihémophilique (FIX, FVIII), du complexe de la prothrombinase (FX, FV), la prothrombine (FII) et le fibrinogène (ex-FI). Il est allongé par la présence de médicament d'activité anti-IIa et/ou anti-Xa comme les héparines ou les anticoagulants oraux directs (dabigatran et rivaroxaban, notamment)

2. Temps de Quick

Le temps de Quick 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 en France 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 du malade/temps du témoin est supérieur à 1,2. Cela correspond en règle à un écart de 2 secondes par rapport au temps du témoin avec une valeur de TP inférieure à 70 %.

Le temps de Quick explore les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène. Il est utilisé pour surveiller les traitements par antagonistes de la vitamine K, étant alors exprimé en INR (*International normalized ratio*) (voir Item 330, chapitre 22).

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 (voir ci-dessous) 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, le déficit est qualitatif, 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 dans l'échantillon biologique, accidentelle ou non, d'une antithrombine, indirecte comme l'héparine, ou directe comme le dabigatran ou l'argatroban.

5. Tests plus spécialisés : dosages spécifiques 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 d'une insuffisance hépatocellulaire (et si elle est sévère, tous ces facteurs sont diminués, y compris le FV) et d'une hypovitaminose K (avec un 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 surtout chez les patients jeunes 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 recherché en biologie moléculaire.

7. Études de l'hémostase en 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 ; cela peut permettre le diagnostic de conductrice d'hémophilie ou un diagnostic anténatal ;
- la recherche du polymorphisme 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 du variant 20210A du gène de la prothrombine : ce polymorphisme plus récemment mis en évidence est aussi un facteur de risque de thrombose veineuse, mais il n'existe pour le 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

Cette analyse assez globale permet de dépister les hyperfibrinolyse franches. La méthode nécessite la formation initiale d'un caillot ne contenant que les euglobulines (protéines précipitées par l'acide acétique), celles-ci comprenant notamment le fibrinogène et les activateurs de la fibrinolyse. Le caillot des euglobulines se lyse spontanément en 3 à 4 heures. Un raccourcissement important (1 heure voire moins) du temps de lyse des euglobulines témoigne d'une hyperfibrinolyse sévère. Il est possible aussi de doser de façon spécifique les activateurs du plasminogène, le t-PA, l'u-PA et les inhibiteurs (PAI-1, PAI-2), mais ces analyses sont peu prescrites en pratique.

2. Dosage du plasminogène sanguin

Ce dosage n'a pas d'intérêt clinique, un déficit n'ayant été qu'exceptionnellement associé 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 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. Il a une très bonne valeur prédictive négative, un taux bas (< 500 ng/ml) mesuré avec une technique sensible (ELISA) éliminant une thrombose veineuse avec une sensibilité supérieure à 95 %.

Item 216 – 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

Situations de départ

- 59 – Tendance au saignement
- 60 – Hémorragie aiguë
- 89 – Purpura-ecchymose-hématome
- 213 – Allongement du TCA
- 215 – Anomalie des plaquettes
- 218 – Diminution du TP
- 248 – Prescription et suivi d'un traitement par anticoagulant et/ou anti-agrégant

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un syndrome hémorragique d'origine hématologique
- Interpréter les examens courants d'hémostase

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Syndrome hémorragique d'origine hématologique	Hémophilie, etc.
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les différents acteurs et étapes de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse	
A	Diagnostic positif	Connaître les signes d'interrogatoire et d'examen orientant vers le diagnostic du syndrome hémorragique et de sa cause	Saignement actif, purpura, ecchymose, hémarthrose, etc.
A	Examens complémentaires	Savoir demander les explorations biologiques devant une suspicion de syndrome hémorragique	
A	Examens complémentaires	Savoir demander un contrôle de la NFS sur citrate devant une thrombopénie sans syndrome hémorragique	
A	Identifier une urgence	Identifier les valeurs de plaquettes, TCA, TP, fibrinogène associées à un risque d'hémorragie spontanée	
B	Étiologies	Identifier les anomalies biologiques devant faire évoquer un déficit constitutionnel ou acquis en facteur de la coagulation	Se référer à l'hémophilie

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Étiologies	Identifier les signes orientant vers une thrombopathie	
B	Étiologies	Identifier une CIVD et connaître les étiologies les plus fréquentes	Y compris sepsis sévère, leucémie aiguë

A 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, artriculaire) ;
- 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 ;
- 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

L'examen clinique doit rechercher :

- un saignement cutané (purpura pétéchial, ecchymoses), muqueux (bouche, pharynx), profond (hématome musculaire) ou artriculaire (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 19.1](#)) et d'orienter vers une étiologie constitutionnelle ou acquise.

Tableau 19.1. 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

L'association d'un purpura pétéchial avec des ecchymoses est très évocatrice d'une thrombopénie sévère (voir Items 214, [chapitre 15](#), et 215, [chapitre 16](#)).

II. Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?

En dehors de la numération plaquettaire (voir Item 212, [chapitre 2](#)), le temps de céphaline + activateur ou TCA (appelé aussi TCK si l'activateur du contact utilisé est le kaolin) et le temps de Quick (TQ, improprement dénommé taux de prothrombine [TP]), 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.

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 une diminution du TP, 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 (auto-anticorps).

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 ou de dabigatran, 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 TQ explore la voie directe (dite « extrinsèque ») de la coagulation dépendante du facteur tissulaire. 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 procoagulants). Le TQ 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 TQ doit être comparé au temps du témoin normal, mais il est souvent exprimé en pourcentage de la normale (« taux de prothrombine »). Un résultat anormal correspond alors à une diminution du TP. L'expression en INR (*International normalized ratio*) est à réserver aux surveillances des traitements par antivitamines K (AVK).

Un allongement du TQ (ou une diminution du TP) permet de dépister :

- s'il est isolé, un déficit en facteur VII, très exceptionnellement constitutionnel ou plus souvent reflétant un début d'hypovitaminose K; le facteur VII ayant la demi-vie la plus courte (6 à 8 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 d'occlusion plaquettaire sur PFA-100® ou 200®

B Il a été proposé de remplacer le temps de saignement évalué après incision 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 inefficace pour prédire un risque de saignement, mais elle est très sensible pour le dépistage d'un déficit en facteur Willebrand. Toutefois, ce test est assez coûteux et non spécifique.

III. Diagnostic d'un syndrome hémorragique acquis ou constitutionnel dû à une pathologie de l'hémostase primaire

A Les maladies de l'hémostase primaire incluent les thrombopénies qui sont fréquentes (voir Item 214, [chapitre 15](#)), les thrombopathies, le plus souvent acquises, et la maladie de Willebrand, qui est la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase. La prévalence d'un déficit en facteur Willebrand est élevée, entre 0,5 à 1 % dans la population générale, mais les maladies symptomatiques sont beaucoup plus rares. Elles entraînent alors des syndromes hémorragiques essentiellement cutanéomuqueux et parfois sévères.

A. Thrombopathies

Une thrombopathie est une maladie fonctionnelle des plaquettes évoquée devant des saignements cutanéomuqueux inexpliqués, associés à une numération plaquettaire normale, avec un TCA et un TQ normaux.

1. Thrombopathies acquises

Il s'agit :

- des 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 et antibiotiques apparentés.
- de certaines hémopathies : gammopathies monoclonales, syndromes myéloprolifératifs, myéلودysplasies.

2. Thrombopathies constitutionnelles

B Beaucoup plus rares, ces thrombopathies sont plus facilement évoquées chez l'enfant et s'il existe des antécédents familiaux de saignement.

Leur diagnostic est porté grâce à l'étude fonctionnelle des plaquettes qui relève de centres très 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

A Cette maladie 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 (vWF), protéine qui permet l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium; un déficit en FVIII est associé dans les deux tiers des cas car le vWF a pour autre fonction de protéger le facteur VIII dans le plasma d'une protéolyse accélérée lorsqu'il est absent. La maladie de Willebrand est transmise dans la majorité des cas selon un mode autosomique dominant (déficit quantitatif ou qualitatif) et très rarement autosomique récessif (déficit profond), et elle 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, mais supérieur en règle à 30 %.

Diagnostic

L'expression clinique de la maladie de Willebrand est très hétérogène :

- cliniquement, notamment en cas de déficit en vWF < 30–40 %, les saignements rencontrés sont :
 - cutanés : ecchymoses;
 - muqueux : épistaxis, gingivorragies, méno-métrorragies;
- ils peuvent être spontanés ou provoqués, après extraction dentaire, amygdalectomie ou circoncision, et sont de gravité variable selon le déficit; ils sont très sévères dans le type 3 (déficit combiné sévère en vWF et en FVIII < 5 %), exceptionnel.

Dans les formes les plus fréquentes (type 1, quantitatif), les signes 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 d'occlusion plaquettaire, s'il est pratiqué, est allongé dans la plupart des cas ;
- confirmation du diagnostic :
 - dosage de l'activité vWF (par exemple activité du cofacteur de la ristocétine vWF:RCo) ;
 - dosage antigénique du VWF (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, est 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 fonctionnel de vWF (vWF:RCo) plus bas que le vWF:Ag et le VIII:C ;
- le type 3 est très rare, homozygote, avec des taux de FVIII:C et de vWF < 5 % quelle que soit la méthode de mesure.

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 vWF est acquis et non constitutionnel (voir ci-après).

Traitement

B 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 ($\times 3$ à 6). La réponse de chaque malade à ce médicament doit être systématiquement évaluée (épreuve thérapeutique). L'administration de desmopressine peut être répétée 12 ou 24 heures après une première injection, mais avec une efficacité moindre. L'effet s'épuise au bout de deux à trois injections en général (tachyphylaxie). Une restriction hydrique est essentielle pour prévenir la survenue d'une hyponatrémie. Il est nécessaire de respecter les contre-indications à la desmopressine ;
- administration de concentrés de vWF purifié, par voie intraveineuse, indiquée dans tous les cas où la desmopressine n'est pas efficace ou insuffisante.

2. Maladie de Willebrand acquise

La maladie 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 thrombocytémie essentielle ;
- une angiodysplasie digestive ;
- une pathologie auto-immune avec un auto-anticorps, souvent difficile à mettre en évidence.

C. Saignements secondaires à une anomalie vasculaire

(Voir Item 215, chapitre 16.)

Ces saignements 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. Les anomalies vasculaires peuvent être :

- secondaires, avec un purpura souvent infiltré contrairement au purpura thrombopénique (voir Item 214, chapitre 15, et Item 215, chapitre 16) :
 - 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 autosomique 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

A 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 coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), 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, le rivaroxaban, ou l'apixaban), qui peut entraîner des modifications majeures de la coagulation avec un syndrome hémorragique (voir Item 330, 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 (ou diminution du TP) : avec une diminution précoce du taux de FVII, plus tardive du FII et FX, et enfin du FV, cette dernière témoignant d'une hépatopathie sévère ;
 - un allongement du TCA, avec un taux de FVIII normal, voire élevé dans les cas sévères ;
 - une diminution du fibrinogène dans les insuffisances hépatiques sévères par baisse de la synthèse et hyperfibrinolyse ;
 - 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 pathologique et diffuse de la coagulation.

Elle est le plus souvent liée à une expression en excès du facteur tissulaire (FT) ([tableau 19.2](#)) par :

- les monocytes (infection);
- les cellules endothéliales lésées (choc, polytraumatisme, infection, accidents transfusionnels via les complexes antigènes-anticorps);
- les lésions d'organes riches en FT (placenta, prostate, poumon);
- 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).

D'autres causes de CIVD sont exceptionnelles : embolie graisseuse, morsure de serpent venimeux, déficit homozygote en protéines C (PC) ou S (PS).

Tableau 19.2. Principales étiologies des CIVD.

Pathologies médicales	Infections sévères, virales, bactériennes (à bacilles à Gram négatif), 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 in utero 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)

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 PC ou PS.

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 et les plus précoces sont :
 - la thrombopénie ;
 - la diminution du taux de fibrinogène, voire une 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 mais aussi de la plasmine) 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 3 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 (fig. 19.1).

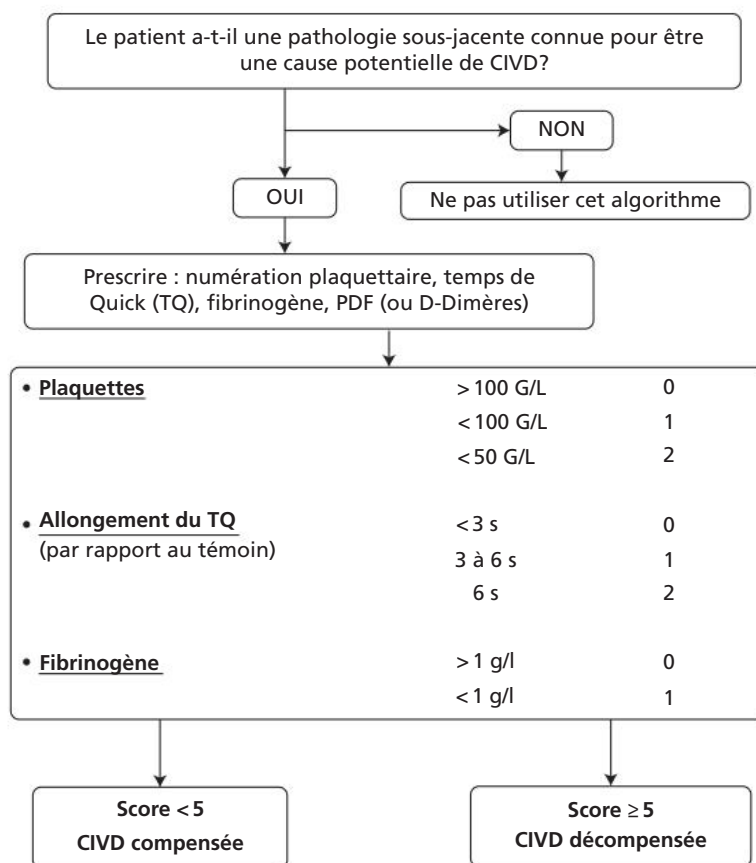


Fig. 19.1. Algorithme pour le diagnostic d'une CIVD.

D'après Comité de standardisation sur les CIVD de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*, 2007;5:604–6.

Diagnostic différentiel : la fibrinolyse aiguë primitive

B 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 associé :

- une hypofibrinogénémie sévère (< 1 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 minutes).

Traitement

Le traitement d'une CIVD 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

A 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'immaturation 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 coeliaque);
 - 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 6 à 12 heures.
- En cas de saignements graves, 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. Hémophilie acquise avec anticorps anti-VIII

B Le facteur VIII est la protéine de la coagulation la plus fréquemment inhibée par un auto-anticorps acquis qui entraîne une hémophilie acquise, associée à un risque hémorragique élevé.

1. Hémophilie acquise

Il s'agit d'une pathologie rare mais grave dont le taux de mortalité est élevé, compris entre 8 et 20 % des cas.

Étiologie

L'hémophilie acquise affecte majoritairement les sujets très âgés ou, plus rarement, les femmes jeunes dans le post-partum, à distance d'un accouchement. Dans 50 % 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, le plus souvent lymphoproliférative.

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 inexplicables : hématomes, ecchymoses, plus rarement hémorragie digestive ou rétropéritonéale, 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 effectuée 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 des agents court-circuitant l'inhibiteur : soit le facteur VIIa recombinant (rFVIIa, Novoseven®), soit un concentré de facteurs activés du complexe prothrombinique, d'origine plasmatique;
 - inhiber la synthèse de l'anticorps par un traitement immunomodulateur, corticothérapie et cyclophosphamide dans un premier temps, ou dans certains cas, le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20.

2. Autres inhibiteurs de la coagulation

- ◆ Les anticorps anti-FIX, anti-FV, anti-FII sont très rares voire exceptionnels.

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 40 %). Si le taux de FVIII ou de FIX est compris entre 40 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

Les manifestations cliniques sont dominées par des saignements provoqués par un choc parfois minime, voir inaperçu. Le diagnostic d'hémophilie sévère est établi 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. Récurrentes, 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 affectent les tissus sous-cutanés ou les muscles :
 - ils peuvent être graves 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

Le diagnostic 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 d'occlusion plaquettaire sur PFA[®]-100 ou 200 qui sont 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:RCO > 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, autres médicaments antiplaquettaires et anti-inflammatoires) 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 plasmatique ou recombinant ou d'un anticorps thérapeutique mimant les actions du FVIII, l'émicizumab, dans l'hémophilie A, ou de FIX dans l'hémophilie B. 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 8 heures pour le FVIII et 12 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

Les autres déficits sont exceptionnels (prévalence des homozygotes $\leq 1/10^6$, sauf pour le déficit en FVII, un peu plus fréquent) et caractérisés par une expression clinique et biologique variables. En règle, seuls les patients homozygotes avec un déficit sévère 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 temps d'occlusion plaquettaire mesuré sur PFA°.
- Une maladie de Willebrand est confirmée par la diminution de l'activité du facteur Willebrand 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, monomères de fibrine).
- 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 chez un patient sans antécédent hémorragique par un syndrome hémorragique associé à 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 226 – Thrombose veineuse profonde et 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 »

Situations de départ

- 213 – Allongement du TCA
- 218 – Diminution du TP
- 248 – Prescription et surveillance d'un traitement par anticoagulant et/ou anti-agrégant
- 275 – Prise en charge d'une suspicion de thrombophilie

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge
 - Connaître les principes de la prise en charge thérapeutique
 - Connaître les indications et les limites d'un bilan de thrombophilie
- Parmi les objectifs pédagogiques de l'item 226 relatifs à la thrombose veineuse profonde (TVP) et à l'embolie pulmonaire (EP), certains impliquent un rôle spécifique du laboratoire d'hématologie soit pour le diagnostic initial (avec le dosage des D-dimères), soit pour l'enquête étiologique et l'évaluation du risque de récurrence (avec les analyses recherchant une « thrombophilie »). Ces objectifs sont les suivants :
- connaître les situations qui favorisent la MTEV (circonstances de survenue, facteurs favorisants temporaires et persistants);
 - connaître la physiopathologie de la MVTE, y compris les formes familiales;
 - connaître les indications de dosage des D dimères (TVP, EP) et la notion de seuil d'ajustement à l'âge dans l'EP.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	TVP, TVP proximale, TVP distale, EP, EP à haut risque	
A	Étiologies	Connaître les situations qui favorisent la MTEV (circonstances de survenue, facteurs favorisants temporaires et persistants)	Thrombophilie
B	Éléments physiopathologiques	Connaître la physiopathologie de la MVTE, y compris les formes familiales	
A	Diagnostic positif	Savoir diagnostiquer une MTEV (TVP, EP) : signes cliniques, stratégie diagnostique incluant les scores, signes paracliniques, principaux diagnostics différentiels	

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Identifier une urgence	Savoir identifier et connaître la démarche diagnostique en cas d'EP à haut risque	
A	Diagnostic positif	Connaître les indications de dosage des D-dimères (TVP, EP) et la notion de seuil d'ajustement à l'âge dans l'EP	
A	Examens complémentaires	Connaître la place et les limites de l'écho-Doppler veineux (TVP, EP)	
A	Examens complémentaires	Connaître la place et les limites des examens d'imagerie dans l'EP : angioscanner thoracique, scintigraphie de ventilation-perfusion, échographie cardiaque transthoracique	
A	Prise en charge	Connaître les signes de gravité d'une EP et savoir reconnaître les patients pouvant être pris en charge en ambulatoire en cas d'EP	
A	Prise en charge	Connaître les principes de traitement d'une TVP/EP non grave à la phase initiale	
A	Prise en charge	Connaître les indications et contre-indications de la compression élastique (TVP des membres inférieurs)	
A	Prise en charge	Connaître les contraceptions contre-indiquées en cas de MTEV (TVP, EP)	
A	Prise en charge	Connaître les situations nécessitant une prévention de la MTEV	
B	Prise en charge	Savoir déterminer la durée du traitement anticoagulant (TVP proximale et EP)	
B	Étiologies	Savoir porter l'indication d'une recherche de cancer en cas de MTEV (TVP, EP)	
B	Suivi et/ou pronostic	Savoir évoquer les complications à long terme de la MTEV (syndrome post-thrombotique, HTAP)	
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître la complication à dépister avant d'arrêter un traitement anticoagulant pour EP	
B	Prise en charge	Connaître les principes de la prise en charge une thrombose veineuse superficielle	

A Dans ce chapitre sont abordés les objectifs relatifs aux D-dimères et aux analyses dites de « thrombophilie », concept qui regroupe des facteurs héréditaires ou acquis de risque thrombotique, qui peuvent jouer un rôle important dans la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV), et qu'il est essentiel de rechercher chez patients pour évaluer le risque de récurrence.

I. Apport du dosage des D-dimères pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire

- Les D-dimères sont des produits spécifiques de la dégradation de la fibrine formés sous l'action de la plasmine. Ils sont présents chez le sujet sain jeune à une concentration plasmatique inférieure à 500 ng/ml. Des valeurs plus élevées témoignent d'une activation de la coagulation et d'une fibrinolyse réactionnelle, présente en cas de thrombose veineuse ou artérielle, mais aussi lors de très nombreuses situations médicales, chirurgicales, lors de la grossesse et en post-partum, sans valeur diagnostique dans ces cas ([encadré 20.1](#)). Ce ne sont donc pas des marqueurs spécifiques de MTEV.

Encadré 20.1**Circonstances fréquemment associées à un taux de D-dimères élevé en dehors de la maladie thrombo-embolique veineuse**

- Sujets âgés > 80 ans
- Grossesse
- Cancer
- Syndromes et pathologies inflammatoires
- Chirurgie récente
- Infections sévères
- Artériopathie
- Insuffisance coronaire
- Hématome étendu
- CIVD*

* Dans ce cas, avec la numération des plaquettes, la mesure du TP et le dosage du fibrinogène (voir Item 216, [chapitre 19](#)).

- Le dosage des D-dimères a une excellente valeur prédictive négative chez les patients ambulatoires pour lesquels la probabilité clinique de diagnostic de thrombose veineuse profonde/d'embolie pulmonaire (TVP/EP) n'est pas forte. Dans ces cas, en l'absence de tout traitement anticoagulant, 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. Des seuils adaptés à l'âge ou à certaines situations (grossesse notamment) sont en cours de validation.
- Si la probabilité clinique de TVP/EP est élevée ou si le patient présente une situation fréquemment associée à des taux de D-dimères élevés (voir [encadré 20.1](#)), 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 récurrence. Toutefois, l'intérêt pratique de cette approche n'a pas été formellement démontré.

II. Indications et limites du bilan de « thrombophilie »

Une MTEV est favorisée par des facteurs de risque acquis ou, plus rarement, constitutionnels. Une « thrombophilie » biologique est un état prothrombotique lié à la présence d'un facteur biologique de risque acquis ou constitutionnel de MTEV, affectant le plus souvent l'équilibre entre facteurs procoagulants et inhibiteurs naturels de la coagulation.

A. Facteurs biologiques de risque acquis

Ce sont principalement les anticorps dits « antiphospholipides » spécifiques de complexes associant des phospholipides anioniques (exprimés in vivo par les cellules endothéliales et les plaquettes 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 pathologies vasculaires placentaires : fausses couches précoces (≥ 3), mort fœtale tardive inexpliquée, etc.

D'autres manifestations sont possibles : thrombopénie, livedo réticulaire, valvulopathie cardiaque inexpliquée, etc.

Le diagnostic biologique d'anticorps antiphospholipides est affirmé devant :

- la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique qui devra être recherché à l'aide de tests de laboratoire spécifiques phospholipides-dépendants (TCA sensibilisé et temps de

venin de vipère Russell dilué). Tout traitement anticoagulant doit être signalé sur la prescription, certains d'entre eux interférant avec leur dépistage, avec par exemple des faux positifs sous anti-Xa oral (rivaroxaban notamment);

- et/ou la présence d'IgG ou d'IgM anticardioline et/ou anti- β_2 GPI par méthode ELISA.

La persistance 12 semaines après leur détection de ces anticorps doit être contrôlée sur un nouveau prélèvement, de très nombreux anticorps antiphospholipides étant transitoires et non thrombogènes. L'association d'anticorps antiphospholipides et d'un événement thrombotique définit le syndrome des antiphospholipides.

Les anticorps antiphospholipides peuvent être associés à de multiples circonstances ou pathologies (encadré 20.2) en dehors des thromboses; leur présence persistante impose la recherche notamment d'un lupus systémique (voir Item 190).

Encadré 20.2

Circonstances et pathologies pour lesquelles la recherche d'anticorps antiphospholipides est indiquée

- Thrombose artérielle inexplicée
- Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire récidivantes
- Thrombose veineuse de siège atypique : splanchnique, cérébrale, cave supérieure ou inférieure, rénale, etc.
- Lupus systémique
- Fausse couches précoces \leq 12 semaines d'aménorrhée (au moins trois pertes fœtales)
- Mort fœtale in utero tardive inexplicée (2^e et 3^e trimestre de grossesse)
- Éclampsie ou prééclampsie, retard de croissance intra-utérin inexplicé
- Thrombopénie persistante inexplicée
- Sérologie syphilitique dissociée
- Livedo réticulaire ou racemosa
- Valvulopathie (végétation, épaissement) inexplicée avant 45 ans
- Chorée non familiale, hémorragie surrénalienne bilatérale inexplicée
- Micro-angiopathie thrombotique

B. Facteurs de risque constitutionnels de thrombose

Cinq facteurs héréditaires de risque (FHR) sont clairement associés à la MTEV : les déficits en antithrombine, les déficits en protéine C (PC) et en protéine S (PS), ainsi que les polymorphismes du gène du facteur V (*F5* Leiden) et du gène de la prothrombine (*F2* *G20210A*).

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 *F5* et du *F2* 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. C'est l'activité de l'antithrombine, de la PC et de la PS (et non l'antigène) qui doit être mesurée pour chaque inhibiteur en première intention pour dépister l'ensemble des déficits, quantitatifs ou qualitatifs.

1. Dans quels cas rechercher un facteur héréditaire de risque thrombotique ?

Il convient de rechercher un FHR :

- 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 éventuellement discuter la durée du traitement anticoagulant;

- chez les femmes en âge de procréer, que l'accident thrombo-embolique soit spontané ou provoqué, compte tenu de l'impact potentiel du résultat sur la prise en charge des grossesses ultérieures et du risque thrombotique associé à la prise d'œstroprogestatifs;
- au décours d'une TV insolite inexpliquée (cérébrale, splanchnique, du membre supérieur);
- devant toute récurrence avant 60 ans 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 biologiques de thrombophilie ?

- La PC et la PS peuvent être dosées lors d'une héparinothérapie. Lors d'un traitement par AVK, leur activité est diminuée puisqu'elles sont vitamine K-dépendantes, et leur normalisation nécessite au moins 3 semaines d'arrêt des AVK. Par ailleurs, lors d'un traitement par un anticoagulant oral direct (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), il est préférable de prélever le patient en résiduel, et donc juste avant une prise, afin de limiter les risques de résultats erronés. La PS doit être dosée en dehors d'une grossesse, après au moins deux cycles suivant l'arrêt d'un traitement œstroprogestatif, à distance de tout épisode inflammatoire (un déficit acquis est fréquent dans ces situations).
- Les analyses de biologie moléculaire (*F5 Leiden* et *F2G20210A*) sont réalisables sans restriction. Elles nécessitent toujours un consentement éclairé signé du patient.

Il importe de savoir aussi que :

- l'activité de l'antithrombine peut être diminuée sous héparine (déficit acquis);
- un déficit en inhibiteur ne peut être affirmé qu'après avoir contrôlé sa persistance avec un autre dosage à distance du premier, en dehors de tout épisode aigu thrombotique;
- en plus de la recherche de ces FHR, un hémogramme, une recherche de la mutation *JAK2 (V617F)* en cas de thrombose splanchnique inexpliquée (afin d'écarter un syndrome myéloprolifératif) et une recherche d'anticorps antiphospholipides sont indispensables.

Points clés

- Le dosage des D-dimères a une excellente valeur prédictive négative chez les patients ambulatoires pour lesquels la probabilité clinique de diagnostic de thrombose veineuse profonde/d'embolie pulmonaire (TVP/EP) n'est pas forte.
- Les anticorps dits « antiphospholipides » sont les facteurs biologiques de risque (FBR) acquis à rechercher en priorité lors d'un bilan de « thrombophilie ».
- Cinq FBR héréditaires sont à rechercher après un premier épisode de thrombose veineuse (TV) profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire spontanée ou idiopathique avant 60 ans, a fortiori s'il existe des antécédents familiaux, si les événements sont récidivants, chez les femmes en âge de procréer, et en cas de TV insolite inexpliquée (cérébrale, splanchnique, du membre supérieur).
- Ces 5 FBR sont: les déficits en antithrombine, les déficits en protéine C (PC) et en protéine S (PS), et les polymorphismes du gène du facteur V (*F5 Leiden*) et du gène de la prothrombine (*F2 G20210A*).
- Les anticoagulants influencent parfois les résultats obtenus: notamment, l'héparine diminue l'antithrombine, les AVK diminuent les taux de PC et PS alors que les AOD anti-Xa les augmentent de façon erronée.

Item 330 – Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique

- I. Héparines
- II. Antivitamine K
- III. Anticoagulants oraux directs

Objectifs pédagogiques

- Héparines : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec
- Anticoagulants oraux (AVK et AOD) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Prise en charge	Héparines : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec	Connaître les mécanismes d'action
A	Prise en charge	Anticoagulants oraux (AVK et AOD) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec	Connaître les mécanismes d'action

A L'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui pour prévenir ou traiter les thromboses repose sur trois classes d'anticoagulants : les héparines et molécules apparentées qui ont une action quasi immédiate, mais ne sont disponibles que sous forme injectable, les antivitamines K (AVK) qui ont une action retardée et sont administrables per os, et les anticoagulants oraux directs (AOD) qui sont des inhibiteurs réversibles directs de la thrombine ou du Xa, administrables per os et qui ne nécessitent aucune surveillance biologique.

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 qui est un pentasaccharide. La liaison entre cette séquence pentasaccharidique et l'antithrombine induit un changement de conformation de l'antithrombine et accélère considérablement la capacité d'inactivation des enzymes de la coagulation par cet inhibiteur. 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 anticoagulants injectables de type héparine utilisables en thérapeutique sont les suivants :

- les héparines non fractionnées (HNF), d'origine porcine, hétérogènes en taille notamment, et 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, et donc avec une activité anti-Xa prédominante ;
- le pentasaccharide (fondaparinux, Arixtra®), obtenu par synthèse, et dont l'activité est exclusivement anti-Xa.

A. Pharmacocinétique et mode d'administration

La comparaison des propriétés pharmacocinétiques des différentes héparines est importante car elle permet de comprendre les limites d'utilisation et la surveillance biologique qui est dans certains cas nécessaire (tableau 21.1).

Tableau 21.1. Mode d'administration et propriétés pharmacocinétiques des héparines.

	HNF	HBPM	Fondaparinux
Voie d'administration	Sous-cutanée ou IV	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Biodisponibilité	Très variable d'un patient à l'autre	90 %	100 %
Élimination	Cellules endothéliales, hépatique et rénale	Rénale	Rénale
Demi-vie (SC) Demi-vie (IV)	4 h 60 à 120 min	3–6 h	17–21 h

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 la mesure de l'héparinémie (activité anti-Xa, cible : 0,3 à 0,7 UI/ml) ou à défaut par le TCA (cible habituellement entre 2 à 3 fois le temps du témoin, normes ajustées par chaque laboratoire). En pratique, l'héparinémie doit souvent être préférée au TCA. C'est en particulier le cas lors d'un déficit en facteur XII ou lors de la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, anomalies qui rendent indispensable la surveillance d'une héparinothérapie par HNF par la mesure de l'héparinémie ; le monitoring par le TCA n'est également pas recommandé en cardiologie, réanimation et chirurgie vasculaire.

Le contrôle biologique d'une héparinothérapie par HNF par voie IV doit être effectué au minimum 4 heures après l'instauration du traitement ou après changement de dose, puis à n'importe quel moment en cas de perfusion IV continue. Mais il sera effectué 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 un contrôle de l'héparinémie lors 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;

Le prélèvement sanguin pour un dosage de l'héparinémie doit être réalisé 4 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.

2. Surveillance de la numération plaquettaire

Sous HNF, la surveillance de la numération de plaquettes est indispensable deux fois par semaine afin de dépister une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), complication à haut risque thrombo-embolique qui est assez fréquente en chirurgie cardiovasculaire (1 à 3 % des cas) au-delà du 5^e jour de traitement. Une TIH est plus rare sous HBPM. Dans tous les cas, cette complication grave nécessite l'arrêt immédiat de l'héparine et l'administration d'un autre anticoagulant à action rapide, tel que le danaparoïde de sodium (Orgaran®) qui a une action anti-Xa quasi exclusive, ou l'argatroban (Arganova®), antithrombine direct.

Sous HBPM, la surveillance des plaquettes n'est pas indiquée en cas de traitement préventif ou curatif dans un contexte médical ou lors d'une grossesse. Elle reste requise en cas de traumatisme, de chirurgie notamment orthopédique, et de prise préalable d'HNF.

Pour la surveillance des plaquettes sous HBPM, il faut réaliser une numération plaquettaire :

- avant le traitement (afin de déterminer le taux de plaquettes de base);
- puis une à deux fois par semaine pendant les deux premières semaines et une fois par semaine pendant un mois au maximum si le traitement est prolongé.

3. Surveillance biologique du fondaparinux

Le fondaparinux ne nécessite aucune surveillance de son action anticoagulante (pas de dosage de l'activité anti-Xa), 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;
 - anesthésie péridurale ou rachianesthésie.
- Contre-indications communes aux HBPM et HNF :
 - antécédent de thrombopénie induite par l'HNF ou les HBPM;
 - hémorragie intracérébrale.
- Contre-indication spécifique 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;
 - femme enceinte et allaitement à moins d'une nécessité absolue.

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 (tableau 21.2).

Tableau 21.2. Utilisation de l'énoxaparine (exemple d'HBPM) et du fondaparinux en traitement préventif en milieu médical et chirurgical.

		Énoxaparine	Fondaparinux
		1 injection/j	1 injection/j
Médecine		4000 UI/0,4 ml SC/j 7–14 jours	2,5 mg/0,5 ml SC/j 7–14 jours
Chirurgie	Risque thrombotique modéré	2000 UI/0,2 ml SC/j	2,5 mg/0,5 ml SC/j
	<i>Durée de traitement</i>	Débuté 2 heures avant l'intervention 10 jours	Débuté 6 heures après l'intervention 10 jours
	Risque thrombotique élevé	4000 UI/0,4 ml SC/j	2,5 mg/0,5 ml SC/j
	<i>Durée de traitement</i>	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 jusqu'à déambulation complète	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	Recommandée en chirurgie Inutile en prévention médicale	Aucune

1. Traitement préventif des thromboses veineuses profondes (TVP) en milieu médical

En prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse 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'autorisation de mise sur le marché (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 3 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 thrombo-embolique veineux (par exemple âge supérieur à 75 ans, cancer, antécédent thrombo-embolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif).

Les HBPM et le fondaparinux doivent être 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 TIH (sous HBPM et encore plus sous fondaparinux).

La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours.

Une prophylaxie par compression veineuse élastique est également préconisée en association avec le traitement anticoagulant.

À titre d'exemple, l'énoxaparine est administré à la dose de 4000 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-cutané.

Si un traitement par HNF est nécessaire en raison de contre-indication aux HBPM ou au fondaparinux (insuffisance rénale notamment), l'héparine calcique (Calciparine®) est administrée par voie sous-cutanée à la dose de 5000 UI toutes les 12 heures.

La seule surveillance biologique indispensable pour l'HNF est celle de la numération plaquettaire deux fois par semaine pendant les deux premières semaines et une fois par semaine pendant un mois au maximum si le traitement est prolongé, afin de dépister une éventuelle TIH. Aucune surveillance de la numération plaquettaire n'est nécessaire pour le fondaparinux. Elle n'est pas recommandée non plus 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 car la demi-vie de l'HNF est plus courte et un antidote est disponible, la protamine, qui ne neutralise que partiellement les HBPM) 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 2000 à 3000 UI anti-Xa par jour en débutant 2 heures avant l'intervention pour une durée totale de 8 à 10 jours, c'est-à-dire tant que dure le risque thrombotique. Les posologies diffèrent selon les HBPM. On utilisera ainsi par exemple, en prévention d'un risque modéré, l'énoxaparine 2000 UI par jour (Lovenox® 20 mg), la daltéparine 2500 UI par jour (Fragmine® 2500), la tinzaparine 2500 UI par jour (Innohep® 2500), ou la nadroparine 2850 UI par jour (Fraxiparine® 0,3 ml). Le fondaparinux peut être utilisé en prévention thrombo-embolique lors d'une chirurgie abdominale à la dose de 2,5 mg par jour en débutant 6 heures après l'intervention en l'absence de saignement actif.

Si le risque est élevé, notamment en cas de chirurgie prothétique de genou ou de hanche, les HBPM sont utilisées à une posologie de 4000 à 5000 UI par jour. Pour chaque HBPM, il existe donc un conditionnement « faible risque » (2000 à 3000 UI) ou « haut risque » (4000 à 5000 UI). Par exemple, l'énoxaparine en chirurgie orthopédique est administrée en sous-cutané une fois par jour à la dose de 4000 UI anti-Xa/0,4 ml par jour en débutant 12 heures avant l'intervention pour une durée totale de 8 à 10 jours. Dans certains cas (chirurgie de la hanche), le traitement peut être prolongé jusqu'à 5 semaines après l'intervention, en pratique jusqu'à déambulation complète du patient.

Le fondaparinux peut être utilisé dans la prévention thrombo-embolique lors d'une chirurgie orthopédique à la dose de 2,5 mg par jour en débutant 6 heures après l'intervention en l'absence de saignement actif et en poursuivant 5 à 6 semaines en cas de chirurgie de hanche.

D. Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée

Dans cette situation, on a le choix entre une héparine standard, une HBPM, le fondaparinux, ou un anticoagulant oral direct (voir ci-après). Si l'on choisit un anticoagulant injectable, les HBPM et le fondaparinux seront 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 TIH (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

1. 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 résumés des caractéristiques du produit [RCP], 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, 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 (activité anti-Xa) est alors mesurée sur un prélèvement sanguin effectué 3 à 5 heures après l'injection : les valeurs attendues varient selon chaque HBPM et le type de traitement (une ou deux fois par jour); consulter le RCP de chaque médicament pour connaître les valeurs cibles d'héparinémie 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 une fois par jour. Bien entendu, les niveaux d'activité anti-Xa, à la 4^e heure par exemple, seront nécessairement différents selon qu'on a opté pour le premier ou pour le second schéma (activité anti-Xa 4 heures après énoxaparine : $1,2 \pm 0,17$ U/ml; après tinzaparine : $0,87 \pm 0,15$ U/ml).

La surveillance systématique de la numération des plaquettes pour dépister une TIH n'est pas obligatoire lors d'un traitement curatif d'une thrombose avec les HBPM, sauf en chirurgie et après un traumatisme sévère.

Les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), et il est recommandé d'utiliser de l'héparine standard dans ce cas.

2. Traitement par fondaparinux

En l'absence de contre-indication, le fondaparinux peut être prescrit et administré à la dose de 7,5 mg par jour, en sous-cutané, 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.

3. Traitement par HNF

Le traitement par HNF est recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance 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 posologie initiale est uniquement adaptée au poids du patient : elle est généralement de 500 UI/kg/24 heures; elle sera ensuite systématiquement ajustée selon les résultats de l'héparinémie, mesurée 4 à 6 heures après le début de la perfusion ou à mi-chemin entre deux injections sous-cutanées, ou éventuelle-

ment selon le TCA. L'héparinémie doit être comprise entre 0,3 et 0,7 UI/ml. Le TCA doit être maintenu entre 2 et 3 fois la valeur du témoin selon les normes du laboratoire. 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 l'héparinémie ou le TCA tous les jours, le niveau d'anticoagulation pouvant varier d'un jour à l'autre avec les HNF, ce qui n'est pas le cas avec les HBPM.

Il est également nécessaire de surveiller la numération des plaquettes deux fois par semaine (dépistage des thrombopénies induites par l'héparine) pendant 14 jours, puis une fois par semaine pendant un mois au maximum si le traitement est prolongé.

Sauf contre-indication, les AVK sont introduits entre le 1^{er} et le 3^e jour après le début du traitement par l'héparine, de sorte que la durée totale d'héparinothérapie n'excède pas 8 à 10 jours (l'on réduit ainsi le risque de thrombopénie induite par l'héparine).

II. Antivitamine K

Les AVK sont utilisés dans le traitement de la MTEV (TVP et EP) en relais de l'héparine 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 contrôle biologique 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 synthèse sous une forme biologiquement active de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X), réduisant ainsi leur activité procoagulante. Ils affectent aussi la synthèse hépatique de deux inhibiteurs physiologiques (protéine C et protéine S), qui eux aussi sont inactifs sous AVK.

B. Formes pharmaceutiques

Sont disponibles en France deux familles d'AVK :

- les dérivés de l'indanedione : fluindione (Previscan®) ;
- les coumariniques : acénocoumarol (Sintrom®) et warfarine (Coumadine®).

Ces différentes molécules ont des délais et des durées d'action différents ([tableau 21.3](#)).

Tableau 21.3. Principales caractéristiques des antivitamines K (AVK) utilisés 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	Previscan®	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

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 21.3](#).

Le délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs inhibés et varie entre 6 heures (facteur VII et protéine C) et 2 ou 3 jours (facteurs X et II). Ainsi, l'équilibre d'un traitement par AVK est atteint au bout de 8 jours en moyenne.

D. Surveillance biologique d'un traitement par AVK

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 ([tableau 21.4](#)).

La surveillance par l'INR permet de comparer les résultats entre différents laboratoires qui utilisent des automates et des réactifs différents.

Tableau 21.4. Valeurs des INR cibles selon les indications.

	INR cible
Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire	2 à 3
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thrombo-embolique	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, chou-fleur et brocolis). Il faut 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 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 48 à 72 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 (fluindione, mais la warfarine reste utilisable).
- Grossesse : risque tératogène entre 6 semaines d'aménorrhée (SA) et 9 SA et risque hémorragique à partir de 36 SA ; donc autorisation uniquement au 2^e trimestre de grossesse si l'héparine est impossible.
- Association avec :
 - acide acétylsalicylique > 3 g par jour ;
 - miconazole ou autre antimycotiques azolés ;
 - millepertuis (plante utilisée en phytothérapie, notamment dans les insomnies et dépressions) ;
 - 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, et *seule la warfarine doit désormais être prescrite en première intention*, la fluindione entraînant plus d'événements indésirables, parfois sévères.

La dose moyenne d'équilibre varie selon les patients. Il est recommandé de commencer le traitement avec une dose de 20 mg pour le Préviscan® (1 cp), de 5 mg pour la Coumadine® (à 2 mg et à 5 mg) et 4 mg pour le 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 2 à 3 jours après la première prise. Il permet surtout de dépister une hypersensibilité ; la zone thérapeutique ne doit pas être atteinte, un INR ≥ 2 lors de ce premier contrôle augurant toujours d'un surdosage dans les jours qui suivent. Il est nécessaire ensuite d'augmenter ou de diminuer la dose de 25 % selon le médicament et de vérifier l'INR 3 à 5 jours après chaque modification posologique.

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 2 jours. Quand la dose d'équilibre est définie (deux INR consécutifs dans la cible, en général entre 2 et 3), les contrôles sont espacés, tous les 15 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 5 mg de Coumadine® un jour et 6 mg 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 3 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 thrombo-embolique, compte tenu de leur délai d'action retardé, les AVK sont prescrits rapidement en relais d'une héparinothérapie initiale. En l'absence de contre-indication, ils sont donc souvent introduits en même temps que l'héparinothérapie ou 1 à 3 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 48 à 72 heures après l'introduction de l'AVK pour détecter une éventuelle hypersensibilité aux AVK. L'INR cible ne doit pas être atteint lors de ce premier contrôle. Si c'est le cas, il y a un risque très élevé de surdosage, et il faut donc diminuer la dose.
- Modifier si besoin la dose d'AVK par 25 % de la dose journalière et contrôler l'INR 3 jours plus tard.
- L'INR doit être dans la fourchette désirée (2 à 3 ou 3 à 4,5 selon l'indication ; voir [tableau 21.4](#)) sur deux contrôles consécutifs avant d'arrêter l'héparine qui doit être, jusque-là, poursuivie à dose inchangée.
- Équilibrer un traitement par un AVK demande 8 jours au minimum. Après cette phase d'équilibration, les contrôles seront espacés toutes les semaines, puis tous les 15 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 ou en cas de prescription de médicaments interférant avec les AVK (antibiotiques notamment).

III. Anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont des inhibiteurs synthétiques, spécifiques et réversibles d'un facteur de la coagulation. Les molécules actuellement commercialisées en France sont : le dabigatran (Pradaxa®), qui inhibe le facteur IIa (thrombine), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®), qui inhibent le facteur Xa.

A. Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des AOD permettent de comprendre leurs limites d'utilisation et les interactions médicamenteuses possibles ([tableau 21.5](#)).

B. Indications

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont utilisés en prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux au décours des prothèses totales de hanche (PTH) ou de genou (PTG) programmées. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont utilisés dans la prévention de 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 et l'apixaban sont indiqués aussi dans le traitement des TVP et EP sans état de choc et la prévention des récurrences.

Tableau 21.5. Caractéristiques pharmacologiques des anticoagulants oraux directs (AOD).

		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible		Ila	Xa	Xa
Promédicament		Dabigatran éxétilate	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 % prédominante	35 % (sous forme active)	25 %
	Hépatique	Faible	Prédominante	Prédominante
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
Antidote		Idarucizumab (Praxbind®)	Andexanet alpha (Ondexxa®)	Andexanet alpha (Ondexxa®)
Potentialisation du risque hémorragique		Aspirine, anticoagulants, AINS		

C. Posologie d'administration

Les doses et le nombre de prises par jour varient selon l'AOD et en fonction de l'indication et du risque hémorragique associé et/ou des médicaments associés (tableau 21.6). 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, clairance de la créatinine < 30 ml/min (sauf pour l'apixaban : possible avec prudence si clearance entre 15 ml et 30 ml/min et pour le rivaroxaban si clearance entre 20 et 30 ml/min en adaptant les doses (mais en pratique on déconseille les AOD si clearance de la créatinine < 30 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.

En cas d'intervention chirurgicale urgente et/ou d'hémorragie, un dosage de la concentration des AOD est possible par des tests spécifiques. Le dabigatran a un antidote (l'idarucizumab), à utiliser si on ne peut pas retarder une intervention à risque de saignement ou si une

Tableau 21.6. Posologie des anticoagulants oraux directs (AOD).

Dosage	Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention de l'AVC dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV)		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	AMM mais non utilisé car pas de prix fixé		De J1 à J21 : 30 mg en 2 prises/j À partir de J22 : 20 mg en 1 prise/j			20 mg en 2 prises/j pendant 7 jours puis 10 mg en 2 prises/j	

PTG : prothèse totale de genou; PTH : prothèse totale de hanche.

hémorragie présente un risque vital. Dans ces situations, on peut utiliser pour les AOD anti FXa (apixaban, rivaroxaban) les concentrés de complexe prothrombinique (FII, FVII, FIX, FX) ou le FEIBA (concentrés de ces mêmes facteurs qui sont activés). Toutefois, un antidote neutralisant les anticoagulants anti-Xa, plus spécifique et efficace, l'andexanet alpha, doit bientôt être disponible, ayant obtenu une AMM européenne en 2019.

Points clés

- La fonction rénale est le premier paramètre à évaluer avant le choix d'un anticoagulant. Les sujets très âgés sont à considérer, jusqu'à preuve du contraire, comme ayant potentiellement une fonction rénale limite, par rapport aux sujets jeunes.
- 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. Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont aussi contre-indiqués, mais l'apixaban est le plus sûr en cas d'insuffisance rénale modérée. L'héparine non fractionnée avec un relais précoce par un AVK est une option chez l'insuffisant rénal, mais une surveillance rigoureuse et quotidienne est nécessaire en mesurant l'héparinémie (ou à défaut le TCA).
- Dans le cadre d'un traitement préventif de la maladie thrombo-embolique veineuse : 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 de l'héparinémie n'est nécessaire. En cas d'insuffisance rénale sévère : traitement par calciparine (5000 UI deux fois par jour).
- Dans le cadre d'un traitement curatif de TVP, utiliser :
 - soit un AOD, rivaroxaban ou apixaban d'emblée sans surveillance biologique et avec changement de posologie à 7 jours (apixaban) ou 21 jours (rivaroxaban) en l'absence d'insuffisance rénale;
 - soit une HBPM ou le fondaparinux en l'absence d'insuffisance rénale (si contre-indication, utiliser l'HNF). Aucune surveillance biologique de l'efficacité n'est nécessaire, sauf cas particuliers.
- Une surveillance de la numération plaquettaire est obligatoire sous HNF, rarement nécessaire sous HBPM (elle l'est en cas de chirurgie récente et/ou de traumatisme), inutile sous fondaparinux. Le relais par AVK est à effectuer le plus tôt possible. Surveiller l'INR 48 à 72 heures après la première prise. Poursuivre le traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux à la même dose jusqu'à deux INR consécutifs 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 15 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 330 – Accidents des anticoagulants

- I. Syndrome hémorragique sous anticoagulant
- II. Autres complications des héparines

Situations de départ

- 60 – Hémorragie aiguë
- 213 – Allongement du temps de céphaline activée (TCA)
- 218 – Diminution du taux de prothrombine (TP)
- 248 248 – Prescription et suivi d'un traitement par anticoagulant et/ou anti-agrégant

Objectifs pédagogiques

- Savoir dépister et diagnostiquer un accident des anticoagulants.
- Savoir identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge et en particulier leur traitement.

Hiérarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Prise en charge	Héparines : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec	Connaître les mécanismes d'action
A	Prise en charge	Anticoagulants oraux (AVK et AOD) : connaître les mécanismes d'action, indications, effets secondaires interactions médicamenteuses, modalités de surveillance et principales causes d'échec	Connaître les mécanismes d'action

A Dans le cadre de l'Item 330, et concernant les anticoagulants injectables et oraux, ce chapitre traite spécifiquement des accidents qui peuvent être observés avec ces médicaments qui sont largement prescrits.

Les traitements anticoagulants permettent de prévenir les événements thrombo-emboliques, dans de nombreuses situations. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a évalué à 3,12 millions le nombre de patients ayant reçu un traitement anticoagulant en 2013. L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge, et 13,7 % des sujets de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013. Les anticoagulants, notamment les antivitamines K (AVK), se placent au premier rang des médicaments iatrogènes, par accidents hémorragiques graves (31 % des événements hémorragiques indésirables graves liés aux anticoagulants). En 2007, une enquête a montré que les AVK correspondaient à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables, soit 12,3 %. On estime à environ 5000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an. Les hémorragies les plus redoutées sont les hémorragies intracrâniennes, fréquemment fatales ou associées à de lourds handicaps. Depuis 2008, des anticoagulants oraux directs (AOD), actifs par os, et ciblant soit le facteur Xa (rivaroxaban, apixaban), soit

la thrombine (IIa) (dabigatran) sont disponibles dans certaines indications, dont les plus fréquentes sont la prévention des événements thrombo-emboliques associés à la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et le traitement curatif des thromboses veineuses profondes. Les différentes études ont montré une incidence des événements hémorragiques globalement comparable à celle de la warfarine. Cependant, le risque d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies fatales est moins élevé avec les trois AOD qu'avec la warfarine. En revanche, le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé pour le dabigatran et le rivaroxaban que pour la warfarine uniquement dans la FA. De plus, le rivaroxaban majore aussi le risque de ménorragies chez la femme jeune.

Les événements hémorragiques ne sont pas l'apanage des anticoagulants oraux (AVK, AOD), puisqu'on les observe avec les anticoagulants administrés par voie injectable : héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM), pentasaccharide sodique, mais aussi le danaparoïde sodique ou l'argatroban utilisés chez les malades avec une thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

La prévention des accidents des anticoagulants rend indispensable le respect des recommandations en vigueur et des guides de bon usage. La prise en charge de l'hémorragie doit être adaptée à chaque type d'anticoagulant. De même, toute suspicion de TIH doit être prise en charge sans délais selon les recommandations en vigueur.

I. Syndrome hémorragique sous anticoagulant

A. Diagnostiquer un accident des anticoagulants

288

L'urgence est de reconnaître la sévérité de l'hémorragie.

La sévérité de l'hémorragie se définit par l'un des critères suivants :

- l'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 mmHg ou diminuée de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou si la pression artérielle moyenne (PAM) est < 65 mmHg, ou devant tout signe de choc;
- sa localisation, pouvant engager un pronostic vital (système nerveux central, hémopéritoïne) ou fonctionnel (œil, syndrome des loges);
- une hémorragie non contrôlable par des moyens usuels;
- la nécessité d'une transfusion de concentrés érythrocytaires;
- la nécessité d'un geste hémostatique urgent.

B. Conduite à tenir en cas de surdosage aux AVK

La prise en charge d'un surdosage doit tenir compte de l'indication – en particulier en cas de valve mécanique pour laquelle une correction totale de l'*International normalized ratio* (INR) peut être à risque thrombotique – et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, etc.). Deux situations sont à distinguer : 1) l'INR est élevé mais le patient ne saigne pas – le surdosage peut être défini comme « asymptotique », après une évaluation clinique rigoureuse –; 2) le patient présente une hémorragie sévère, ou potentiellement sévère, ou à un risque majeur (traumatisme crânien, pathologie associée, geste invasif récent).

Les recommandations en vigueur (ANSM, 2014) définissent précisément la conduite à tenir face à ces deux types de situations.

1. Mesures correctrices en cas de surdosage asymptomatique

Les mesures correctrices recommandées aujourd'hui par la Haute autorité de santé (HAS) en cas de surdosage asymptomatique aux AVK sont fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible et sont résumées dans le [tableau 22.1](#).

Dans tous les cas :

- un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain ;
- en cas de persistance d'un INR au-dessus de la zone thérapeutique (trop élevé), les attitudes précédemment décrites sont reconduites ;
- la cause du surdosage, si elle est identifiée, est prise en compte : poursuite du médicament en adaptant la posologie, changement d'AVK ou changement avec prescription d'un AOD, selon l'indication et la situation.

Tableau 22.1. 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

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. Elle doit être considérée comme engageant potentiellement le pronostic vital et nécessite une prise en charge sans délais.

La conduite à tenir recommandée inclut les étapes suivantes :

- réalisation d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire si nécessaire : à évaluer immédiatement de façon multidisciplinaire (chirurgiens, radiologues) après administration de l'antidote ;
- restauration d'une hémostase normale dans les plus brefs délais (quelques minutes) : objectif de restaurer un INR inférieur à 1,5 :
 - suspendre toute prise d'AVK ;
 - administrer en urgence le ou les traitements adaptés, à savoir :
 - une perfusion de concentré de complexe prothrombinique (CCP), qui est une fraction coagulante extraite du plasma et contenant les quatre principaux facteurs vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X), avec souvent de petites quantités d'inhibiteurs naturels (protéine C et protéine S). Anciennement appelés PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B), ces concentrés peuvent majorer le risque de complications thrombotiques et sont à utiliser avec précaution.

Ils sont prescrits à la posologie de 25 UI/kg de FIX, soit 1 ml/kg. Ils permettent une correction immédiate de l'INR, mais celle-ci peut être incomplète (toujours contrôler l'INR 30 minutes après injection de CCP) et nécessiter l'administration d'une nouvelle dose. Son efficacité est toujours d'une durée limitée selon la demi-vie des facteurs administrés ;

- la vitamine K (10 mg) systématiquement associée au CCP est administrée per os ou en intraveineuse lente (voire en sous-cutané mais jamais en intramusculaire). L'effet antidote de la vitamine K nécessite un délai (6 à 12 heures selon le mode d'administration), mais il est prolongé.

Il convient d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de concentrés érythrocytaires si besoin).

La réinstauration d'un traitement anticoagulant n'est envisageable que lorsque l'hémorragie est maîtrisée ; les modalités de reprise de l'anticoagulant dépendent du risque thrombotique. Si le risque thrombotique est important, un anticoagulant injectable (HNF ou HBPM) est prescrit avant la reprise d'un anticoagulant oral. Il convient de discuter de l'anticoagulant oral le mieux adapté : l'AVK initialement prescrit, un autre AVK ou un AOD. En cas d'administration de vitamine K à dose élevée, il se peut que le patient soit transitoirement résistant aux AVK pendant au moins une semaine.

C. Conduite à tenir en cas de saignement sous héparines (HNF, HBPM)

Le risque hémorragique des héparines apparaît essentiellement en secteur hospitalier, après un geste invasif, notamment chirurgical. Le risque est majeur après circulation extracorporelle (CEC) qui nécessite de fortes doses d'HNF. Des protocoles de réversion par le sulfate de protamine sont mis en place systématiquement, en fin d'intervention, pour limiter ce risque.

Le sulfate de protamine est de fait l'antidote de choix de l'HNF. Il neutralise rapidement l'activité anti-IIa de l'HNF et raccourcit le TCA ou l'ACT. Il est important d'évaluer la juste concentration de l'HNF au moment de la réversion afin de calculer la dose à prescrire (1 ml neutralise 100 U d'HNF), car un excès de sulfate de protamine peut induire un saignement.

Certains sujets étant allergiques au sulfate de protamine, cette information devrait figurer dans le dossier du patient, car cet antidote peut entraîner une bradycardie et une hypotension.

Le risque hémorragique d'un traitement par HBPM peut être important en période postopératoire. La neutralisation par le sulfate de protamine est peu efficace car l'antidote n'a pratiquement aucun effet sur l'activité anti-Xa. Les HBPM ne sont donc pas utilisées lors des CEC. En l'absence d'antidote efficace sur les HBPM, des mesures préventives doivent donc être privilégiées, en respectant notamment les précautions d'emploi en cas d'insuffisance rénale essentiellement.

Il convient de rappeler que la demi-vie de l'HNF est d'environ une 1 heure 30 lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, et celle des HBPM par voie sous-cutanée est d'environ 4 heures.

Le fondaparinux, pentasaccharide de synthèse, est également associé à un risque hémorragique, et n'est pas neutralisé par le sulfate de protamine. Aucun antidote spécifique n'était disponible pour inhiber ce médicament jusqu'à présent, mais l'efficacité de l'andexanet alpha a été démontrée non seulement pour neutraliser l'action anticoagulante des AOD, mais aussi celle des HBPM (énoxaparine) et du fondaparinux.

D. Anticoagulants oraux directs

Ces molécules (dabigatran, rivaroxaban et apixaban), d'utilisation plus récente puisque datant de 2008, induisent un risque hémorragique comparable à la warfarine en termes d'incidence, mais différent en termes de localisation des sites hémorragiques (voir plus haut). Aucune surveillance biologique n'est toutefois requise pour le suivi de ces traitements.

Divers antidotes sont en cours de développement, et le dabigatran a été le premier AOD à disposer d'un antidote spécifique : l'idarucizumab, qui est un anticorps humanisé le neutralisant de façon spécifique. Cet antidote est utilisable en milieu hospitalier, en cas d'hémorragie sévère ou de geste invasif urgent.

Par ailleurs, parmi les AOD, seul le dabigatran peut être éliminé par dialyse, ce qui permet une épuration partielle du médicament; en pratique, cette procédure, lourde et invasive, est utilisée de façon exceptionnelle.

S'agissant des AOD ciblant le FXa (rivaroxaban, apixaban), ils ne peuvent pas être éliminés par une dialyse. Un antidote, l'andexanet alpha, une molécule chimique inhibant tous les anticoagulants anti-Xa, qu'ils soient oraux ou injectables, a obtenu une AMM récemment et sera bientôt utilisable.

En l'absence d'antidote spécifique disponible, on pratique la perfusion de fractions plasmatiques coagulantes : CPP en première intention à des doses plus élevées que celles utilisées dans le surdosage aux AVK (30 à 50 UI/kg) et CCP activés (FEIBA®) en deuxième intention en cas d'échec du CPP, ou en première intention en cas d'hémorragie intracrânienne ou de pronostic vital immédiat. Ce type de prise en charge doit être codifié de façon multidisciplinaire dans chaque établissement hospitalier et selon les recommandations des sociétés savantes ainsi qu'en tenant compte du risque prothrombotique des CPP activés.

En cas de prise médicamenteuse récente d'AOD, le charbon activé peut inhiber l'absorption du médicament.

II. Autres complications des héparines

A. Thrombopénie induite par l'héparine

La TIH est la complication la plus sévère de cette classe de médicaments. Elle constitue, avec le syndrome des anticorps antiphospholipides, l'un des états thrombotiques les plus sévères en pathologie humaine.

Variable et comprise entre 0,5 à 3 % des traitements par HNF, l'incidence de la TIH est beaucoup plus rare pour les HBPM, et considérée comme nulle avec le pentasaccharide (fondaparinux). La physiopathogénie de la TIH est complexe, impliquant une réponse immunologique atypique (apparition d'anticorps anti-FP4) et une activation de l'hémostase (thrombopénie par activation plaquettaire et état thrombotique majeur). Ainsi, le système immunitaire produit le plus souvent des anticorps dirigés contre des complexes héparine-facteur 4 plaquettaire (F4P). LE F4P est une chémokine plaquettaire dotée d'une forte affinité pour les héparines. Les anticorps sont spécifiques du FP4 modifié par l'héparine, sont de classe IgG, et ont la capacité de se fixer aux plaquettes et de les activer puissamment, induisant l'agrégation et la production de microparticules, riches en phospholipides et très procoagulantes. Les plaquettes sont consommées, ce qui explique la thrombopénie. Outre les plaquettes, les anticorps activent les monocytes et les cellules endothéliales, ce qui favorise l'expression du facteur tissulaire, avec un état prothrombotique majeur.

Les manifestations thrombotiques sont artérielles ou veineuses, présentes dans 50 % des cas, parfois multifocales et de siège insolite.

Typiquement, la TIH survient entre le 5^e et le 15^e jour de traitement par l'héparine (HNF ou HBPM), parfois un peu plus tardivement, mais pratiquement jamais au-delà d'un mois d'héparinothérapie. La surveillance de la numération plaquettaire est recommandée en milieu hospitalier de façon à dépister la TIH, et le diagnostic doit être évoqué précocement, devant toute chute des plaquettes de plus de 50 %, sans nécessairement observer une vraie thrombopénie. Le plus souvent, quand elle existe, la thrombopénie est rarement sévère (plaquettes > 20 Giga/l, contrairement à d'autres thrombopénies médicamenteuses avec un risque hémorragique plus sévère).

Devant toute suspicion de TIH, un score clinicobiologique (dénommé 4T et établi selon 4 critères : la cinétique d'apparition de la thrombopénie, sa profondeur, les thromboses associées ou non, et l'existence ou non d'une autre cause potentielle de thrombopénie) permet d'évaluer la probabilité diagnostique avant une exploration biologique plus poussée.

Le diagnostic doit être confirmé biologiquement par deux types d'analyses : 1) un test immunologique, mettant en évidence les anticorps anti-PF4/héparine ; 2) un test « fonctionnel », mettant en évidence l'activation plaquettaire par le plasma du patient, en présence d'héparine. Il est utile de disposer d'un test rapide de dépistage, permettant d'éliminer le diagnostic de TIH, lorsque la probabilité clinique de TIH est faible. Le diagnostic de TIH ne sera retenu de façon formelle que lorsque les deux types de tests, immunologique et fonctionnel, sont positifs.

La thrombopénie est associée à un risque élevé de thromboses artérielles et veineuses, ce qui justifie l'arrêt immédiat du traitement par l'héparine et la prescription d'un antithrombotique de substitution. Deux médicaments peuvent être utilisés dans cette indication : le danaparoiide sodique (Orgaran®), qui est un mélange de glycosaminoglycanes avec une activité anti-Xa prédominante, ou l'argatroban (Arganova®), antithrombine direct injectable. Le choix de l'un ou de l'autre de ces médicaments tient compte du statut du patient, notamment de sa fonction rénale et hépatique, du risque hémorragique et de la nécessité d'une intervention chirurgicale précoce. Comme alternatives, les AOD (essentiellement le rivaroxaban) ou le fondaparinux sont utilisables aussi chez les malades moins sévères. Sous traitement antithrombotique non héparinique, la surveillance est clinique (suivi de l'évolution des thromboses, dépistage de nouvelles manifestations thrombotiques, évaluation de la tolérance, notamment hémorragique) et biologique (surveillance de la numération plaquettaire et de l'efficacité anticoagulante du danaparoiide ou de l'argatroban).

Le dépistage précoce de la TIH 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 sous HNF deux fois par semaine, pendant 2 semaines, puis de façon hebdomadaire pendant un mois au maximum. Sous HBPM, une surveillance n'est requise une à deux fois par semaine qu'en situation chirurgicale, ou en cas de traumatisme sévère.

B. Ostéoporose et autres complications rares

Un traitement prolongé de plusieurs mois peut favoriser une ostéoporose. Le phénomène semble plus fréquent et important avec l'HNF qu'avec l'HBPM.

D'autres complications rares ont été rapportées : allergies cutanées notamment aux sites d'injections sous-cutanées, élévation des transaminases, hyperaldostérionisme, etc.

Points clés

- Le syndrome hémorragique est l'accident des anticoagulants le plus fréquent 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. Ces 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 les CPP. La vitamine K ne doit jamais être administrée par voie intramusculaire mais per os ou en intraveineuse lente.
- Parmi les AOD, le dabigatran dispose, à ce jour, d'un antidote spécifique, l'idarucizumab. Pour les autres AOD (ou lorsque l'idarucizumab n'est pas disponible), les CPP voire un CPP activé peuvent être utilisés en attendant que l'andexanet alpha soit disponible.
- Pour une hémorragie sous héparine, 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 inexpiquée sous héparine impose de rechercher une thrombopénie induite par l'héparine, complication beaucoup plus fréquente sous HNF que sous HBPM.

Pour en savoir plus

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf.



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.



Hémobiologie Transfusion

Item 329 – Connaître les caractéristiques des produits sanguins labiles (PSL) et leur spécificité

- I. Introduction
- II. Caractéristiques des produits sanguins labiles
- III. Groupes sanguins érythrocytaires
- IV. Règles immunologiques de la transfusion des produits sanguins labiles
- V. Indications et qualifications des produits sanguins labiles (PSL)
- VI. Étapes transfusionnelles
- VII. Complications de la transfusion
- VIII. Hémovigilance
- IX. Situations particulières

Situation de départ

- 272 – Prescrire et réaliser une transfusion sanguine

Objectifs pédagogiques

- Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance
- Prescrire une transfusion de dérivés du sang
- Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée

Hierarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Éléments physiopathologiques	Connaître les groupes sanguins érythrocytaires	Système ABO et système rhésus, phénotype
A	Définition	Connaître les règles immunologiques de transfusion des produits sanguins labiles	Groupage ABO, Rh KELL, règles de compatibilité ABO, recherche RAI préalable
A	Définition	Connaître les caractéristiques des produits sanguins labiles	Définitions des différents produits sanguins labiles (concentrés érythrocytaires, plasma, plaquettes) : origine, type, conservation, respect de la compatibilité ABO
A	Prise en charge	Connaître les principales indications des concentrés de globules rouges (CGR)	
B	Prise en charge	Connaître les indications des principales qualifications et transformations des CGR	Phénotypés, compatibilisés, irradiés, etc. (incluant la présence d'agglutinines irrégulières)
B	Prise en charge	Connaître les indications de la transfusion de concentrés de plaquettes	

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prise en charge	Connaître les indications de la transfusion de plasma	
A	Prise en charge	Connaître les principes généraux de l'épargne transfusionnelle	
A	Prise en charge	Connaître les étapes prétransfusionnelles	Dossier transfusionnel, identité, information, examens prétransfusionnels, prescription des PSL, contrôle ultime
A	Prise en charge	Connaître les étapes transfusionnelles et post-transfusionnelles	Principes, mise en place et surveillance, responsabilité médicale et hémovigilance
A	Identifier une urgence	Savoir identifier une complication immédiate de la transfusion	Événement indésirable receveur, temporalité : TRALI, TACO, allergie, hémolyse, infectieux, syndrome fébrile non hémolytique (SFNH)
A	Prise en charge	Connaître les principes de prise en charge d'une complication immédiate de la transfusion	
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les complications retardées de la transfusion : allo-immunisation	Prescrire en conséquence la RAI post-transfusionnelle
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les autres complications retardées de la transfusions	Infectieux, surcharge, autres immunologiques
B	Prise en charge	Savoir prescrire un concentré érythrocytaire chez l'enfant	

I. Introduction

A La transfusion sanguine correspond à l'administration de produits labiles issus du sang périphérique : les globules rouges, les plaquettes, le plasma. Ces produits sont collectés, préparés pour leur usage thérapeutique, qualifiés (détermination des caractéristiques immuno-hématologiques du donneur, détection des marqueurs infectieux pour la prévention des risques infectieux transfusionnels) et distribués par l'Établissement français du sang (EFS), opérateur civil unique en France, et par le Centre de transfusion sanguine des armées. Ces produits peuvent aussi être transformés pour prévenir certaines complications chez le receveur. Les indications des produits sanguins labiles font l'objet de recommandations de la Haute autorité de santé [1, 2]. Comme pour toute thérapeutique, la transfusion présente des risques qu'il est important de connaître de manière à les prévenir, les diagnostiquer et les prendre en charge. Le suivi du patient transfusé est sous la responsabilité des médecins des sites de délivrance de l'EFS ou d'un dépôt de sang conventionné avec l'EFS, mais aussi sous la responsabilité du prescripteur de l'établissement de soins et enfin de tout médecin, qui peut à distance de la transfusion mettre en évidence un accident retardé. De plus, grâce au système d'hémovigilance, déclaratif des effets indésirables receveurs (EIR), le suivi des patients est optimisé. L'établissement de soins et le site de délivrance sont des acteurs clés de l'hémovigilance.

En France, chaque année, 160 000 donneurs contribuent bénévolement, anonymement, et à titre gratuit, aux besoins transfusionnels des patients (10 000 produits sanguins labiles [PSL]/jour). L'hémovigilance concerne aussi la sécurité du donneur.

II. Caractéristiques des produits sanguins labiles

Le don de sang permet de préparer deux types de produits :

- des produits sanguins labiles (PSL) : concentrés de globules rouges (CGR), concentrés de plaquettes (CP), plasma frais congelé (PFC) thérapeutique, concentrés de granulocytes (CG) préparés par l'EFS et dont la surveillance relève de l'hémovigilance ;
- des médicaments dérivés du plasma (albumine, immunoglobulines, facteurs de coagulation, etc.), préparés par des industriels (dont le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies [LFB] à qui le plasma prélevé par l'EFS est cédé) et dont la surveillance relève de la pharmacovigilance.

L'obtention des PSL passe plusieurs étapes.

1. Le prélèvement comporte lui-même un entretien prédon destiné à vérifier les critères d'aptitude au don, le prélèvement (sang total ou aphérèse) proprement dit et un repos avec surveillance post-don.
2. La qualification biologique des dons a un double objectif :
 - définir les caractéristiques immuno-hématologiques des produits qui seront inscrits sur l'étiquette ;
 - les antigènes de groupes sanguins (groupe ABO-RH1, phénotype RH-KEL1 éventuellement complété par un phénotype étendu [Duffy, Kidd et MNS]) ;
 - **B** parfois, un typage plaquettaire HLA/HPA pour les CP voire un typage granulocytaire HNA/HLA pour les CG ;
 - pour certains produits, la détection d'anticorps anti-érythrocytaires :
 - anti-A et anti-B immuns ;
 - anticorps anti-érythrocytaires autres que ceux du système ABO.
 - et, enfin, les anticorps anti-HLA classes I et II pour les dons de plasma et de plaquettes issus de femmes non nullipares (prévention du TRALI immunologique).
 - **A** détecter les pathologies infectieuses transmissibles par le sang qui sont prévues par la réglementation :
 - systématiquement à chaque don : hépatites B et C, VIH I et II, syphilis, HTLV I et II (systématique uniquement aux Antilles) ;
 - **B** sur certains dons en fonction des situations épidémiques (West Nile, Zika, Chikungunya, Dengue) ;
 - sur certains dons en fonction des séjours à risque du donneur (paludisme, maladie de Chagas) ;
 - **A** sur les dons plasmatiques : hépatite E, hépatite A, parvovirus B19.
3. La préparation consiste à transformer un don en produit injectable avec plusieurs processus :
 - le processus « sang total » qui passe par une phase de centrifugation et séparation en circuit clos de trois produits ; 1 concentré de globules rouges (CGR), 1 plasma issu de sang total et 1 couche leucoplaquettaire (CLP). Ces produits font l'objet d'une déleucocytation obligatoire avec une exigence en leucocytes résiduels $\leq 10^6$ /CGR ou CP et $\leq 10^4$ /l de plasma. Après les résultats de QBD (qualification biologique du don), les produits sont étiquetés conformes ou détruits en fonction des résultats :
 - **B** les CGR contiennent une solution anticoagulante et de conservation (CPD : citrate, phosphate, dextrose) et une solution additive (SAGM : saline, adénine, guanine, mannitol) permettant une conservation à 42 jours ;
 - les CLP sont destinées à entrer dans la préparation d'un mélange de concentrés de plaquettes (12 couches au maximum de même groupe ABO) (MCP). Ce mélange va faire l'objet d'un processus d'atténuation des pathogènes qui consiste à injecter un agent intercalant, l'amotosalen, suivi d'une illumination par les UVA. Cet agent est secondairement éliminé. Cette action permet aussi une inactivation des lymphocytes T qui autorise la qualification « irradié » pour tous les concentrés plaquettaires ;

- le plasma est congelé à -30 °C dans les 24 heures après le prélèvement (catégorie 1 [C1]) ou dans les 72 heures après (catégorie 2 [C2]). La sécurisation de ce plasma peut passer par deux modalités : 1) sécurisation par mise en quarantaine après le don durant 60 jours et libération en cas de négativité des tests microbiologiques réalisés sur un don suivant, ou 2) par amotosalen comme pour les plaquettes. Il y a deux possibilités d'utilisation du plasma : plasma thérapeutique (uniquement C1) et plasma destiné au fractionnement (C1 et C2) pour la préparation de médicaments dérivés du plasma.
 - **A** le processus « *plasma issu d'aphérèse* » qui permet de prélever des poches de 750 ml environ qui sont ensuite séparés en 3 poches de 250 ml qui sont congelées dans les 24 heures à -30 °C . Les modalités de sécurisation sont identiques au plasma issu de sang total ;
 - le processus « *plaquettes issues d'aphérèse* » permet l'obtention d'un concentré de plaquettes (CPA) dont les modalités de sécurisation sont identiques à celles du mélange. **B** Les CPA contiennent une solution anticoagulante et de conservation dénommée ACD (acide citrique, citrate, dextrose). **A** Il convient de noter qu'un patient peut recevoir indifféremment un CPA ou un MCP ;
 - **B** le processus « *concentrés de granulocytes* » qui repose sur deux modalités de préparation : des granulocytes issus d'aphérèse ou issus d'un mélange (20 au maximum) à partir d'unités de sang total de même groupe ABO. Ils sont obligatoirement irradiés.
4. Les autres produits sanguins à usage thérapeutiques directs non préparés par l'EFS.
- Le *plasma lyophilisé « PLYO »* est préparé par le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) à partir de plasmas sécurisés par atténuation d'agents pathogènes par amotosalen ou sécurisés par quarantaine, conservés à une température inférieure ou égale à -25 °C . Le mélange est préparé à partir de plasmas issus d'aphérèse ou de sang total, provenant de dix donneurs différents au maximum, de groupes sanguins A, B et AB, exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, mélangés dans des proportions choisies pour obtenir un plasma à usage universel pour le groupage sanguin. La qualification VHE négatif s'applique au plasma lyophilisé. Après reconstitution, le plasma lyophilisé renferme au minimum 0,5 UI/ml de facteur VIII et 2 g/l de fibrinogène. Il peut être conservé 2 ans entre $+2\text{ °C}$ et $+25\text{ °C}$ et durant 6 heures après reconstitution.
 - Le *plasma thérapeutique « médicament »* ou *plasma solvant détergent (SD)* est un médicament. Il répond à ce titre aux règles de la pharmacovigilance et est produit par des établissements pharmaceutiques. Il est préparé à partir d'un pool de plasmas issus de plusieurs donneurs. Le volume de chaque poche est de 200 ml. Du point de vue des principes actifs, il contient 0,5 UI/ml de facteur VIII et entre 9 et 14 g de protéines. Enfin, il subit une atténuation infectieuse qui repose sur le traitement par SD. Dans l'état actuel des connaissances, les deux types de plasmas, PSL (sécurisé par quarantaine ou atténuation par amotosalen) et médicament (plasma avec atténuation par SD), sont considérés par l'ANSM comme équivalents et répondent aux mêmes indications.
5. **A** La dernière étape du processus est représentée par la distribution des PSL à des laboratoires d'immunohématologie et de délivrance, qu'il s'agisse de l'EFS ou dans des établissements de santé ou des dépôts des établissements de santé. Ces laboratoires sont en charge de la délivrance de ces produits de façon nominative pour un patient donné selon des règles définies par voies réglementaires ou selon des recommandations relevant de la Haute autorité de santé (HAS).

III. Groupes sanguins érythrocytaires

Les groupes sanguins érythrocytaires sont des antigènes qui sont exprimés à la surface du globule rouge, génétiquement transmis et reconnus par des anticorps spécifiques.

Le caractère immunogène de leur polymorphisme explique leur implication en transfusion, dans le cadre du suivi de la grossesse, dans les greffes et transplantations.

Au-delà de cet intérêt médical, les groupes sanguins peuvent être impliqués dans diverses interactions avec le milieu, et notamment les pathogènes aboutissant à des susceptibilités individuelles dont la description la plus récente concerne la Covid-19 et la moindre susceptibilité des sujets de groupe O par rapport aux sujets de groupes A.

On décrit actuellement près de 380 antigènes différents de groupes sanguins appartenant à une quarantaine de systèmes différents.

Il est possible de classer les antigènes de groupes sanguins en deux grandes catégories en fonction de leur nature biochimique (fig. 23.1);

- les *groupes sanguins de nature glucidique*, dont le chef de file est le système ABO. Celui-ci comporte deux antigènes principaux, A et B, codés par deux allèles qui sont respectivement l'allèle A et l'allèle B. À côté de ces allèles actifs, il en existe un troisième inactif, l'allèle O. En fonction du génotype, on peut donc avoir quatre phénotypes différents : le groupe A qui exprime l'antigène A (génotype : A/A ou A/O); le groupe B qui exprime l'antigène B (génotype : B/B ou B/O); le groupe AB qui exprime les deux antigènes A et B (génotype A/B); et le groupe O qui n'exprime aucun des deux antigènes (génotype : O/O). Ce système partage plusieurs caractéristiques avec les autres systèmes glucidiques (H, P1PK, Lewis, I, GLOB). La première caractéristique est liée à leur nature biochimique. En effet, compte tenu de leur nature glucidique, les antigènes du système ABO sont considérés comme des « produits secondaires » des gènes. Un gène ne sachant synthétiser que des protéines doit passer par un intermédiaire protéique pour aboutir à l'antigène. Cet intermédiaire est, ici, une enzyme qui peut fixer l'antigène proprement dit sur le globule rouge. On ne passe pas directement du gène à l'antigène, mais par la séquence gène → enzyme → antigène. Ainsi, l'allèle A code pour l'enzyme A qui fixe l'antigène A à la surface du globule rouge et ainsi de suite. La deuxième caractéristique est liée à leur répartition ubiquitaire à la fois dans l'organisme (les antigènes du système ABO, présents sur les cellules endothéliales, sont de véritables groupes tissulaires impliqués dans des rejets de greffe en cas d'incompatibilité) et dans la nature. En effet, ils ne sont pas propres à l'homme et sont partagés par de nombreuses espèces incluant virus et bactéries. La présence des antigènes A et B dans l'environnement, notamment sur les bactéries du microbiote, explique la synthèse d'anticorps dits naturels en dehors de toute stimulation interhumaine, transfusion ou grossesse.

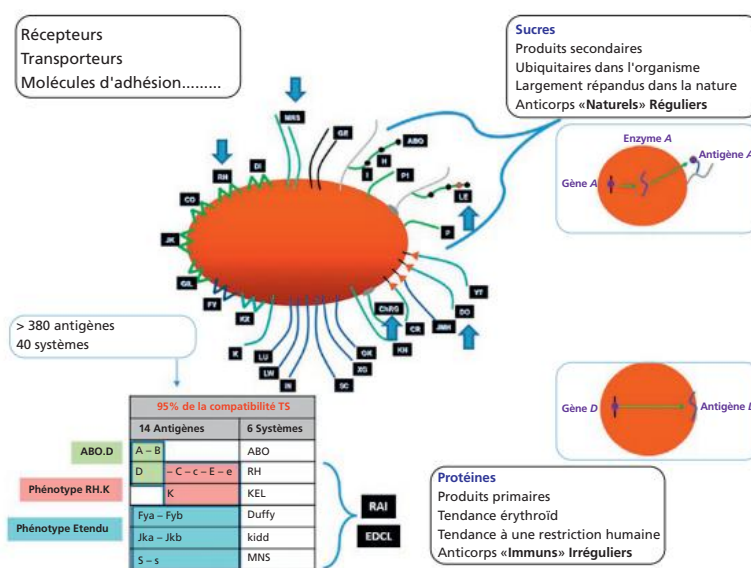


Fig. 23.1. Les systèmes de groupes sanguins, leurs caractéristiques et les analyses permettant de les explorer en routine.

Ainsi, un sujet de groupe A, exprimant l'antigène A sur ses globules, synthétisera un anti-B présent dans son plasma. Un sujet de groupe B possède un anti-A, un sujet de groupe AB ne possède ni anti-A, ni anti-B, et un sujet de groupe O possède un anti-A et un anti-B (voir [tableau 23.1](#)). Ces anticorps, présents de façon constante (réguliers) et avec un pouvoir hémolytique majeur, imposent les règles de compatibilité transfusionnelle pour les globules rouges, en évitant d'apporter l'antigène correspondant à l'anticorps du receveur, pour le plasma en évitant d'apporter les anticorps correspondant aux antigènes du receveur. Ainsi, dans le cadre de la transfusion de CGR, on peut comprendre que le receveur universel soit le O et pour la transfusion de plasma l'AB ;

Tableau 23.1. Les gènes, les antigènes et les anticorps du système ABO.

Groupes	Antigènes sur globule rouge	Anticorps plasmatiques	Fréquence
A	A	Anti-B	45 %
B	B	Anti-A	9 %
AB	A et B	Aucun	4 %
O	Ni A, ni B	Anti-A et Anti-B	42 %

- les *groupes sanguins de nature protéiques*, dont le chef de file est le RH (anciennement « Rhésus »). Ces antigènes sont des produits directs des gènes, et ont une tendance (avec des exceptions plus ou moins importantes) à être localisés sur le globule rouge. Ces antigènes étant propres à l'homme, la survenue d'une immunisation ne peut passer que par une stimulation interhumaine, transfusion ou grossesse. Ces anticorps sont dits « *immuns* » et « *irréguliers* » car leur survenue, à la suite d'une immunisation, n'est pas constante. La détection de ces anticorps dirigés contre les antigènes de groupes sanguins autres qu'ABO est réalisée par la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI). Parmi les 40 systèmes de groupes sanguins décrits, 5 (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS) sont explorés en routine en raison de la signification clinique (risque de réaction transfusionnelle en cas d'apport de l'antigène correspondant et risque de maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale) de leur anticorps et de leur fréquence. Ils permettent d'assurer 95 % des compatibilités transfusionnelles de routine.
 - Le *système Rh* comporte près de 50 antigènes dont le plus immunogène est représenté par l'antigène RhD (RH1). Ce système comporte deux gènes *RHD* et *RHCE* situé sur le chromosome 1. La présence de l'antigène RhD est conditionnée à la combinatoire de deux allèles, l'allèle *RHD* actif et l'allèle *d* inactif. Ainsi, un sujet RhD+ (RH:1 ; 85 % de la population européenne) peut avoir deux génotypes possibles *RHD/RHD* ou *RHD/d*, alors qu'un sujet RhD- (RH:-1 ; 15 % de la population) ne possède qu'un seul génotype *d/d*. Quatre autres antigènes du système RH sont recherchés en routine. Il s'agit de deux couples d'antigènes dits « antithétiques » RhC (RH2)/Rhc (RH4) d'une part, et RhE (RH3)/Rhe (RH5) d'autre part, codés par le gène *RHCE* dont les formes alléliques vont déterminer quatre combinaisons antigéniques possibles :
 - l'allèle *RH*Ce* code pour les antigènes RhC et Rhe ;
 - l'allèle *RH*ce* code pour les antigènes Rhc et Rhe ;
 - l'allèle *RH*cE* code pour les antigènes Rhc et RhE ;
 - l'allèle *RH*CE* code pour les antigènes RhC et RhE.
- Ainsi, la combinatoire génotypique du sujet détermine sa combinatoire phénotypique. Par exemple, un sujet de génotype *RH*Ce/RH*ce* aboutit au phénotype suivant : C+, E-, c+, e+ (RH : 2, -3, 4, 5 en nomenclature internationale).
- Le *système Kell*, localisé sur le chromosome 7, comporte 36 antigènes dont un est déterminé en routine, l'antigène K (KEL1) ; 9 % des sujets sont K positif (KEL:1) et 91 % des sujets sont K négatif (KEL:-1).

- Le système *Duffy* (FY), localisé sur le chromosome 1, comporte cinq antigènes dont deux sont recherchés en routine : l'antigène Fy^a (FY1) codé par l'allèle *Fya* et l'antigène Fy^b (FY2) codé par l'allèle *Fyb*. En fonction de la combinatoire, on aura trois phénotypes courants :
 - le phénotype Fy(a+b+) (FY:1,2) possède les deux antigènes et donc les deux allèles *Fya* et *Fyb* ;
 - le phénotype Fy(a+b-) (FY:1,-2) possédant uniquement l'antigène Fy^a possède l'allèle *Fya* en double dose ;
 - le phénotype Fy(a-b+) (FY:-1,2) possédant uniquement l'antigène Fy^b et l'allèle *Fyb* en double dose.

Un phénotype particulier, caractérisé par l'absence des antigènes Fy^a et Fy^b, Fy(a-b-), est exclusif des populations africaines où il peut atteindre des fréquences de 70 à 100 % en fonction des populations. Il est lié à la présence en double dose d'un allèle silencieux *FY*0*. Une hypothèse avancée quant à sa répartition est le fait que ce phénotype confère une résistance relative vis-à-vis du *Plasmodium vivax*.

- le système *Kidd* (JK), localisé sur le chromosome 18, comporte trois antigènes dont deux sont recherchés en routine : l'antigène Jk^a (JK1) codé par l'allèle *Jka* et l'antigène Jk^b (JK2) codé par l'allèle *Jkb*. En fonction de la combinatoire, on aura trois phénotypes courants :
 - le phénotype Jk(a+b+) (JK:1,2) possède les deux antigènes et donc les deux allèles *Jka* et *Jkb* ;
 - le phénotype Jk(a+b-) (JK:1,-2) possédant uniquement l'antigène Jk^a possède l'allèle *Jka* en double dose ;
 - le phénotype Jk(a-b+) (JK:-1,2) possédant uniquement l'antigène Jk^b possède l'allèle *Jkb* en double dose.
- Le système *MNS*, localisé sur le chromosome 4, comporte 49 antigènes dont quatre sont explorés en routine. Il s'agit de deux couples d'antigènes dits « antithétiques » codés par deux allèles différents, le couple M (MNS1) et N (MNS2), codés respectivement par les allèles *M* et *N*, dont la combinatoire va déterminer leur présence ou pas. Un sujet M+ et N+ possède les deux allèles ; un sujet M+N- est homozygote pour l'allèle *M*, et un sujet M-N+ est homozygote pour l'allèle *N*. Il en est de même pour l'autre couple d'antigènes S (MNS3) et s (MNS4). Ainsi, un sujet M+, N-, S-, s+ (en nomenclature internationale MNS:1, -2, -3, 5) est homozygote pour les allèles *Ms*.

D'un point de vue exploration phénotypique, la recherche en routine de l'antigène RhD se fait de façon indissociable de la détermination du groupe ABO par une analyse dénommée « ABO-RH1 » à la nomenclature des actes de biologie. La recherche des quatre antigènes du système RH (C, E, c et e) ainsi que la recherche de l'antigène KEL1 du système Kell réalisées par la pratique d'une analyse dénommée « phénotype RH-KEL1 ». Enfin, la recherche des antigènes Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, S et s est réalisée par l'analyse dite « phénotype étendu » ([tableau 23.1](#)).

IV. Règles immunologiques de la transfusion des produits sanguins labiles

A. Définition de la compatibilité

La compatibilité a pour objectif de prévenir un conflit immunologique entre des anticorps produits par le receveur et les antigènes des cellules transfusées, globules rouges (GR) et plaquettes, ou entre des anticorps présents dans le produit transfusé issu du donneur (essentiellement transfusion de plasma) et les cellules du sang circulant du receveur. Les anticorps peuvent être préexistants chez le receveur, ou bien être restimulés à la suite d'une stimulation primaire via

une transfusion antérieure, une grossesse, ou une greffe d'organe. Le conflit immunologique a des conséquences variables en fonction des produits transfusés et des anticorps présents. Il peut être responsable de réactions bénignes, d'absence de rendement transfusionnel, mais aller jusqu'au décès du patient, dans un contexte de dysfonction multi-organe.

B. Compatibilité – transfusion de concentrés de globules rouges (CGR)

Les règles de compatibilité ont pour objectif de prévenir : 1) un conflit antigène/anticorps anti-érythrocytaire immédiat entre GR et anticorps préexistants ; 2) un conflit retardé avec l'apparition d'anticorps restimulés au bout de 3 à 5 jours ; et 3) l'apparition d'anticorps d'immunisation primaire (allo-immunisation) qui pourraient avoir des conséquences pour une transfusion ultérieure (cas 2) ou pour une grossesse, chez une femme jusqu'à la fin de la période procréative.

1. Compatibilité et prévention du conflit antigène/anticorps immédiat

Les anticorps en cause sont des anticorps préexistants : soit des anticorps naturels du système ABO, soit des anticorps d'allo-immunisation, induits par une précédente exposition à des GR exprimant des antigènes immunogènes non présents chez le receveur. Pour prévenir ce conflit immédiat, deux analyses clés et un contrôle au lit du malade sont réalisés :

- le *groupe ABO du patient*, qui guidera le choix du groupe ABO du produit. Le groupe ABO du CGR peut être identique au groupe ABO du patient, ou compatible, c'est-à-dire que le patient ne produit pas d'anticorps vis-à-vis des antigènes ABO du CGR. Les CGR de groupe O sont dits « universels » pour le groupe ABO, car ils peuvent être transfusés quel que soit le groupe ABO du receveur ;
- le *contrôle ultime au lit du malade* permet de confirmer la compatibilité ABO du CGR sélectionné ;
- la *recherche d'agglutinines irrégulières* (RAI) est l'analyse qui permet de détecter avant la transfusion tout autre anticorps préexistant, autre que ceux du système ABO (RH, K, FY, JK, MNS, etc.), dont il faut tenir compte dans le choix des CGR. Ces anticorps sont essentiellement des anticorps d'allo-immunisation issus de stimulations antérieures (transfusion, grossesse). De plus, si la RAI est positive au moment de la transfusion, le laboratoire réalisera systématiquement une épreuve de compatibilité pour s'assurer du bon choix du CGR.

2. Compatibilité et prévention du conflit antigène/anticorps retardé

Ce conflit est la résultante d'un anticorps qui est indétectable au moment de la transfusion (RAI négative), et restimulé par la transfusion par méconnaissance d'une immunisation primaire. La prévention de ce conflit retardé repose donc sur la prise en compte et la connaissance de l'historique (RAI antérieures positives) ainsi que sur la mise en place de règles de compatibilité systématique (RH et KEL) dans les groupes les plus immunogènes chez les individus polytransfusés.

3. Compatibilité et prévention de l'allo-immunisation

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire représente un risque pour des transfusions ultérieures (hémolyses immédiates et retardées), mais aussi pour la grossesse, avec comme conséquence la maladie hémolytique du nouveau-né (anticorps anti-érythrocytaires produits par la mère et dirigés contre les GR du fœtus et du nouveau-né à la naissance). La compatibilité pour l'antigène D du système RH est réglementaire pour tous, du fait du fort pouvoir immunogène de cet antigène. Des CGR D négatifs seront donc toujours transfusés aux patients D négatif (possible exception pour les hommes), indépendamment de la présence ou non de l'anticorps

correspondant. La compatibilité pour les autres antigènes du système RH (C, E, c, e) et pour l'antigène KEL est aussi réglementaire pour les individus de sexe féminin jusqu'à la fin de la période procréative, et fortement conseillée chez les patients polytransfusés. L'extension de la compatibilité vis-à-vis des autres groupes sanguins (FY, JK, MNS) s'évalue en fonction de la situation clinicobiologique et du statut de haut répondeur (patients déjà immunisés) du patient.

C. Compatibilité – transfusion de concentrés de plaquettes (CP)

B Les plaquettes expriment plusieurs types d'antigènes : les antigènes du système ABO, mais en moindre densité que sur les GR, les antigènes HLA et des antigènes spécifiques, les antigènes HPA (*human platelet antigen*). Une incompatibilité ABO peut être associée à un mauvais rendement transfusionnel, mais ce n'est pas systématique. Cependant, dans la mesure du possible, il est conseillé de respecter la compatibilité ABO. La compatibilité HLA de classe 1 n'est jamais réalisée chez un individu non immunisé. Les anticorps correspondants sont cependant recherchés chez les patients dont on sait qu'ils seront sous protocole itératif de transfusions plaquettaires (projet de greffe, aplasie – recommandations HAS). Les femmes ayant eu des grossesses présentent fréquemment des anti-HLA. La compatibilité HLA sera indiquée pour les patients présentant un état réfractaire (absence de rendement transfusionnel), avec présence d'anti-HLA. Seuls les concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA), issus d'un seul donneur, pourront être utilisés dans cette indication. L'immunisation HPA est moins fréquente, mais si elle est à l'origine d'un état réfractaire, des CPA HPA compatibles seront alors transfusés.

D. Compatibilité – transfusion de plasma frais congelé (PFC)

A Le plasma apporte les anticorps naturels ABO du donneur en quantité importante. Les règles de compatibilité sont donc inverses de celles de la transfusion de CGR : le plasma ne doit pas apporter d'anticorps dont la cible est présente sur les GR du receveur. Le plasma AB, qui ne contient pas d'anticorps du système ABO, est donc considéré comme le plasma « universel », car il peut être transfusé à tous les individus, quel que soit leur groupe ABO.

E. Compatibilité – apports passifs d'anticorps autres que les anticorps naturels du système ABO

C Ces anticorps sont représentés par les anticorps immuns du système ABO et par les anticorps anti-érythrocytaires autres que ceux du système ABO. Leur détection est systématique et leur présence apparaît sur l'étiquette de certains produits comme indiqué dans le [tableau 23.2](#).

Tableau 23.2. Détection d'anticorps autres que les anticorps naturels.

Mentions	CGR	MCP	CPA	PFC
En présence : – d'anti-A, la mention ajoutée est « Réserver à un receveur O ou B » ; – d'anti-B, la mention ajoutée est « Réserver à un receveur O ou A » ; – d'anti-A et d'anti-B ou en présence d'hémolysines indifférenciées, la mention ajoutée est « Réserver à un receveur O ».		Si présence dans au moins un concentré de plaquettes du mélange	X	X
S'il y a lieu, la présence d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers avec mention de la spécificité en précisant les indications transfusionnelles : « Présence d'anticorps anti-X », « Réserver à un receveur X négatif ».	X		X	

V. Indications et qualifications des produits sanguins labiles (PSL)

A Les caractéristiques des PSL et leur utilisation de base sont décrites dans le [tableau 23.3](#). Ils peuvent faire l'objet de transformations et qualifications diverses dont les caractéristiques et les indications sont décrites dans les [tableaux 23.4](#) et [23.5](#). Les protocoles spécifiques (transfusion en contexte d'urgence, drépanocytose, thalassémie et gériatrie) sont décrits dans le [tableau 23.6](#). La spécificité de la transfusion du fœtus et du nouveau-né est présentée dans le [tableau 23.7](#).

VI. Étapes transfusionnelles

La circulaire DGOS/DHOS du 15 décembre 2003 rappelle que « l'acte transfusionnel est réalisé par les médecins ou, sur prescription médicale, par les sages-femmes ou par les infirmiers(es) à condition qu'un médecin puisse intervenir à tout moment », que « la surveillance infirmière est particulièrement attentive au moins pendant les 15 premières minutes » et que « les PSL doivent être transfusés au maximum dans les 6 heures qui suivent leur réception dans le service ».

A. Étape prétransfusionnelle

L'étape prétransfusionnelle est l'étape de la prescription des produits sanguins et des analyses réglementaires, suivies de la délivrance. Cette étape nécessite de disposer des éléments cliniques, incluant les antécédents transfusionnels, et biologiques obligatoires nécessaires à l'indication. Le patient doit être informé de la possibilité d'une transfusion et doit donner son consentement. Cette information est tracée dans le dossier transfusionnel. L'ordonnance doit être accompagnée de résultats valides du bilan prétransfusionnel. C'est le site transfusionnel de l'EFS ou un dépôt de sang conventionné avec l'EFS qui délivre les PSL.

1. Prescription des PSL

Les éléments suivants doivent apparaître sur l'ordonnance pour tous les PSL : identité complète, sexe et âge du patient ; identité du prescripteur, service, date et heure de la prescription ; indication transfusionnelle.

Prescription de CGR

Sont indiqués le nombre de CGR et leur qualification : standard (prise en compte uniquement de la compatibilité ABO et RHD), phénotypés (compatibilité ABO, RH [D, C, E, c, e] et KEL), phénotypés étendus (autres systèmes), compatibilisés. La compatibilisation est en général une décision du biologiste en fonction du résultat de la RAI prétransfusionnelle et des RAI de l'historique. Des transformations peuvent être demandées : irradiation, déplasmatisation.

- Le nombre de CGR à prescrire dépend du taux d'hémoglobine à atteindre : en moyenne, 1 CGR augmente le taux d'Hb de 1,4 g/dl chez une femme de 50 kg et de 0,7 g/dl chez un homme de 90 kg. Un seul CGR à la fois est prescrit chez les patients présentant une cardiopathie et chez les personnes âgées, pour prévenir le risque d'œdème aigu du poumon par surcharge volémique, principale cause de mortalité d'origine transfusionnelle (ANSM, Rapport d'hémovigilance, 2018).

Tableau 23.3. Caractéristiques et utilisation de base.

	CGR-SAGM	CP-IA	PFC-Se
A Caractéristiques	Hémoglobine ≥ 40 g Hématocrite 50 à 70 % Hémolyse $< 0,8$ % de Hb à 42 J Volume moyen 284 ml	Volume ≥ 100 ml pH $\geq 6,4$ Plaquettes : – quantité $\geq 2 \times 10^{11}$ – concentration ≥ 600 G/l Amotosalen $\leq 2 \mu\text{M}$	B Volume ≥ 200 ml Facteur VIII : – sécurisé quarantaine $\geq 0,70$ UI/ ml – sécurisé amotosalen $\geq 0,50$ UI/ ml Fibrinogène ≥ 2 g/l Plaquettes $\leq 25.10^9/l$ Hématies $\leq 6.10^9/l$ Amotosalen $\leq 2 \mu\text{M}$
A Conservation	42 jours +2 °C à +6 °C	7 J +20 °C à +24 °C (agitation)	1 an pour IA et 3 ans pour quarantaine – 25 °C Décongélation au bain-marie 37 °C : – 30 min si < 400 ml – 40 min si < 600 ml – 50 min si ≥ 600 ml Après décongélation : 24 h max. entre +2 °C et +6 °C
A ransport	+2 °C à +10 °C 24 h max. entre +6° et +10 °C	+18 °C et +26 °C 2 h max. Entre +18 °C et +20 °C Ou entre +24 °C et +26 °C	– 25 °C 48 h max. > -25 °C et < -10 °C
A Doses	Prescrire 1 CGR à la fois (sauf urgence) Puis évaluation	B L'ordonnance doit comporter : – Le poids du patient – La NP datée – La posologie en prophylactique et curatif de 0,5 à 0,7 $10^{11}/10$ kg Légitime de transfuser dans la partie haute les enfants et les patients en hospitalisation Néonatalogie : 0,1 à 0,2 $10^{11}/\text{kg}$ avec un volume de 15 ml/kg sans dépasser 20 ml/kg	A – Transfusion : 10 à 20 ml/kg (permet d'atteindre facteur à un minimum de 30 %) – Échange : volume échangé 60 ml/kg

Tableau 23.3. Suite.

	CGR-SAGM	CP-IA	PFC-Se
A Indications	<p>L'objectif est une oxygénation tissulaire en cas d'anémie symptomatique ou en deçà d'un certain seuil en fonction du terrain et des comorbidités</p> <p>L'indication ne doit pas reposer que sur le seuil d'hémoglobine</p> <p>Elle doit prendre en compte la tolérance de l'anémie, le rapport bénéfice/risque pour chaque patient</p> <p>En contexte péri-opératoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 7 g/dl tout patient sans antécédents – 8-9 g/dl si antécédents cardiovasculaire – 10 g/dl si intolérance, insuffisance coronarienne aiguë ou bêta-bloquant <p>Transfusion massive (TM) : voir tableau 23.6</p> <p>Patient traumatisé hors TM :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 8-9 g/dl à privilégier <p>En contexte oncohématologique</p> <ul style="list-style-type: none"> – hémopathie maligne, greffe, tumeurs solides), un seuil de 8 g/dl est retenu – passer à 10 g/dl si intolérance ou pathologie cardiovasculaire associée <p>Non recommandé : Les anémies carencielles (fer, B9, B12) d'installation progressive relèvent d'un traitement spécifique avec rare recours aux transfusions</p>	<p>B L'objectif est de traiter ou prévenir le saignement associé à une thrombopénie dont l'imputabilité doit toujours être définie</p> <p>Transfusion de CP à visée curative :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si la thrombopénie est en cause – si transfusion massive : voir tableau 23.6 – si CIVD hémorragique avec < 50 G/l <p>Transfusion de CP à visée préventive :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si < 10 G/l – si thrombopénie centrale profonde avec facteur de risque <ul style="list-style-type: none"> • 20 G/l si fièvre, infection, HTA, etc. • 50 G/l si CIVD ou anticoagulants – Si CIVD + LA promyélocytes < 50 G/l – si chirurgie ou geste invasif : <ul style="list-style-type: none"> • 50 G/l BOM, PBH, PL, KT central, avulsion dentaire, endoscopie, rachianesthésie • 80 G/l péridurale • 100 G/l chirurgie neuro- ou ophtalmologique <p>Non recommandé (sauf pronostic vital) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – thrombopénie induite héparine – PTT – thrombopathie – thrombopénie immunologique – péri-opératoire avec antiagrégants qui sont arrêtés 3 j avant pour l'aspirine, 5 j avant pour le clopidogrel et le ticagrelor, 7 j avant pour le prasugrel 	<p>Le PFC est une source de facteurs de coagulation et de protéines à activité coagulantes</p> <p>Première intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hémorragie modérée, peu évolutive ou contrôlée avec ratio Quick > 1,5 – si transfusion massive : voir tableau 23.6 – neurochirurgie avec TP < 50 % pour traumatisme crânien grave ou < 60 % pour pose d'un capteur – chirurgie cardiaque avec TP ≤ 40 % – CIVD avec TP < 40 % – micro-angiopathie thrombotique pour échange plasmatique ou en cas de déficit en facteurs de coagulation – enfant de moins de 29 semaines en détresse vitale si facteurs < 20 % – substitution V ou XI <p>Deuxième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> – surdosage grave en AVK en l'absence de CCP et en cas de TIH en absence de CCP ne contenant pas de l'héparine – hémorragie sous fibrinolytique en cas d'indisponibilité de l'acide tranexamique – SHU atypique après utilisation en 1^{re} intention de l'éculizumab – déficits en XI et XIII <p>Non recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – prophylaxie, saignement avec altération modérée de l'hémostase – insuffisance hépatique – hémorragie sous nouveaux ACO – enfant SHU typique STEC + <p>Contre-indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> – anticorps anti-IgA chez déficitaire en IgA – allergie à l'amotosalen ou aux psoralènes

Tableau 23.3. Suite.

	CGR-SAGM	CP-IA	PFC-Se
A Débit	Adulte : 60 à 90 min./max. 3 h Sujet âgé ou insuffisant cardiaque : 1 ml/kg/h Nouveau-né : 5 ml/kg/h	Le plus souvent en 30 min	Le plus souvent en 30 à 120 min en fonction de l'urgence et de la tolérance hémodynamique
A Règles de compatibilité	Compatibilité ABO.RH1 pour tous Pour les autres groupes sanguins, tout est fonction du receveur (âge, sexe, pathologie, immunisation) : voir CGR phénotypés	<ul style="list-style-type: none"> – Antigénocompatibilité ABO : à chaque fois que cela est possible, ne pas apporter les antigènes ABO correspondant aux anticorps du receveur – Anticorps ABO immuns : ne pas apporter les anticorps correspondant aux antigènes du receveur – Anticorps autres que ABO (RAE +) : ne pas apporter les anticorps correspondants aux antigènes du receveur – B RH1 : si receveur RH:–1, de sexe féminin avec avenir obstétrical et sans immunosuppression profonde et si la transfusion en CP RH1 est inévitable, il convient de prévenir l'immunisation anti-RH1 avec au moins 100 µg dans les 72 h à répéter après 10 CPA – HLA/HPA : voir CPA phénotypés 	A Compatibilité ABO plasmatique : ne pas apporter les anticorps correspondant aux antigènes ABO du receveur
A Surveillance de l'efficacité	Symptomatologie de l'anémie Taux Hb attendu dans les 15 min 1 CGR chez 1 patient 70-80 kg : + 1 g/dl Hb	Arrêt d'un saignement et attendu : 30 G/l adulte 70 kg-20 G/l enfant 18 kg Inefficacité calcul rendement [Après-Avant] × S × 100/Qte transfusée	Évaluation clinique Bilan d'hémostase incluant ROTEM/TEG

Voir texte pour les abréviations, ainsi que la liste des abréviations de l'ouvrage.

Tableau 23.4. Les transformations des PSL.

Transformations	Pro-duits	Objectifs	Indications (HAS)	Conservation	Caractéristiques/bases
A Irradiation	CGR	Exposition entre 25-45 Grays dans les 28 j/prélèvement Inactivation des lymphocytes T afin d'éviter une GvH N.B. : ne s'applique pas aux CP qui sont traités par amotosalen qui inactive aussi les lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> – Déficit immunitaire cellulaire congénitale – Déficit immunitaire profond sauf VIH – Antilymphocytaire CD52 – Transfusion intrafamiliale – Allogreffe de CSH de J0 à 1 an voire définitif – Autogreffe de CSH de J0 à 3 mois (1 an si TBI) – Chimiothérapie agressive de J0 à un 1 an après fin du traitement – Néonatalogie : TIU puis jusqu'à 6 mois d'âge corrigé, EST et TM 	<p>Réduction de la durée (lésions induites aboutissant à la libération de K+) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dans les 14 j sans dépasser le délai de 28 j – dans les 48 h max. pour une EST ou TM d'un nouveau-né – dans les 24 h pour une TIU 	
A Déplasmatisation	CGR	Élimination de la majeure partie du plasma d'un PSL cellulaire en vue : <ul style="list-style-type: none"> – de réduire la concentration en protéines humaines totale $\leq 0,5$ g par unité – d'éliminer un anticorps plasmatique (ABO immuns ou anti-public) en cas de CGR ou CPA de phénotype rare 	<ul style="list-style-type: none"> – Allergie : <ul style="list-style-type: none"> • antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures (sévérité 3) ou de sévérité inférieure mais répétés • anti-IgA chez un déficitaire en IgA – Nouveau-né transfusé avec CGR/CP maternels en contexte IFM – Transfusion de CGR/CPA de phénotype rare non isogroupe ABO 	Conservation 24 h Si solution de conservation : 10 j	Protéines $\leq 0,5$ g Hémoglobine ≥ 35 g Hématocrite 40-80 %
	CP			Conservation 6 h	Protéines $\leq 0,50$ g Plaquettes $\geq 1,5 \times 10^{11}$
	CG			Conservation 6 h	Protéines $\leq 0,5$ g ≥ 80 % produit d'origine
C Cryoconservation	CGR	Congélation en électrique ou azote avec glycérol	Phénotypes rares pour anti-public ou allo-immunisation complexe	<ul style="list-style-type: none"> – 130 °C/illimité Transport : -130 °C – 85– 60 °C/30 ans Transport : max. 24 h/-40 °C CGR décongelé : – 24 h – si solution de conservation : 7 j 	<p>CGR décongelé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hémoglobine ≥ 35 g – hématocrite 40-80 % – hémolyse $< 1,2$ % – glycérol ≤ 1 g
	CP non IA	Congélation en électrique ou azote avec DMSO dans les 24 h qui suivent le prélèvement	CPA HLA/HPA rares CPA/MCPS pour répondre exceptionnellement à une difficulté d'approvisionnement	<ul style="list-style-type: none"> –130 °C : 3 ans Transport : -130 °C –85 °C– 60 °C : 2 ans Transport : max. 24 h à -40 °C CP décongelé : conservation 6 h sans agitation 	<p>CP décongelé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – volume ≥ 100 ml – plaquettes $\geq 2 \times 10^{11}$

(Suite)

Tableau 23.4. Suite.

Transformations	Produits	Objectifs	Indications (HAS)	Conservation	Caractéristiques/bases
Réduction de volume	CGR	Consiste à éliminer aseptiquement une partie du milieu de suspension d'un PSL cellulaire Éviter la surcharge volumique en contexte périnatal	Transfusion fœtale	24 h	Hématocrite $\geq 70\%$
	CP		Transfusion néonatale Max. 10-15 ml/kg (TM au-delà de 20 ml/kg)	6 h	Plaquettes $\geq 1,5 \times 10^{11}$
Préparation pédiatrique	CGR	Consiste à diviser aseptiquement un PSL en plusieurs unités pédiatriques – Adapter le PSL aux faibles volumes sanguins (< 10 kg) – Transfuser un nouveau-né avec des produits issus d'un même don	Nouveau-né prématuré pour lesquels sont prévues des transfusions de CGR de moins de 20 ml/kg répétées dans un délai n'excédant pas 28 j		Hémoglobine : 22–40 g Volume min. : 50 ml
	CPA		Le respect de la dose à transfuser chez le petit enfant et en néonatalogie repose sur l'utilisation d'une fraction de CPA		Volume min. : 50 ml Plaquettes $\geq 0,5 \times 10^{11}$ Concentration ≥ 1000 G/l
Division	CGR	Consiste à répartir aseptiquement un PSL cellulaire unité adulte en deux unités : – soit deux unités adultes – soit une unité adulte et une unité pédiatrique			
	CP				
Sang reconstitué	CGR + PFC ou albumine	Le sang reconstitué est obtenu par remise en suspension d'un concentré de globules rouges de moins de 5 j, déleucocyté issu de sang total ou d'aphérèse : – soit dans une solution d'albumine proche de la concentration physiologique – soit dans un plasma sécurisé décongelé (en respectant la compatibilité ABO), en fonction de l'indication clinique	Exsanguinotransfusion pour hyperbilirubinémie néonatale : si secondaire à une IFM RH-KEL1, l'objectif est d'éliminer la bilirubine, les hématies néonatales incompatibles, les anticorps maternels. Prise en compte pour l'indication de : – l'augmentation $> 50 \mu\text{mol/l}$ par rapport à la cible (100/200 $\mu\text{mol/l}$) – ou l'augmentation $> 8,5 \mu\text{mol/l/h}$ sous photothérapie – ou l'encéphalopathie aiguë	À compter de la fin de la préparation En albumine est de 6 h En plasma au max. 24 h	Hématocrite 35–55 %
Sang total				21 jours + 2 °C à +6 °C	≥ 350 ml et ≥ 40 g Hb Déleucocyté ou non déleucocyté

Voir texte pour les abréviations, ainsi que la liste des abréviations de l'ouvrage.

Tableau 23.5. Les qualifications des PSL.

Transformations	Produits	Objectifs	Indications (HAS)
A Phénotypé	CGR	Le phénotype RH-KEL1 est connu pour tous les CGR et consiste en la détermination des antigènes C (RH 2), E (RH 3), c (RH 4), e (RH 5)	<ul style="list-style-type: none"> – Tout patient immunisé (RAI positive incluant nouveau-né avec anticorps passifs de la mère) – Anémie hémolytique auto-immune – Femmes avec avenir obstétrical – Hémoglobinopathies – Transfusions itératives (SMD, leucémie aiguë, greffe de CSH) – Groupe sanguin rare
		Le phénotype « étendu » consiste en la détermination des antigènes autres que les antigènes C (RH 2), E (RH 3), c (RH 4), e (RH 5) du système Rh et de l'antigène K (KEL. 1) du système Kell. Il s'agit a minima des antigènes FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3, MNS4	<p>Immunisation contre un antigène autre que RH-KEL1 (incluant nouveau-né avec anticorps passifs de la mère) (complété par le respect du phénotype RH-KEL1)</p> <p>Recommandé par certains en cas de présence d'un anticorps reconnaissant un antigène de grande fréquence</p> <p>Si possible dans les anémies hémolytiques auto-immunes</p>
	CPA	Consiste en la détermination des antigènes HLA de classe 1 ou des antigènes plaquettaires HPA	En cas d'état réfractaire avec anti-HLA/HPA, le phénotype du patient doit être déterminé et la recherche d'anticorps répétée régulièrement afin de sélectionner le produit le plus compatible en fonction des anticorps et en fonction du phénotype du patient
A Compatibilisé	CGR	Les hématies de la tubulure du CGR sont testées vis-à-vis du plasma/sérum du patient La durée de validité est identique à celle de la RAI	<p>Elle est obligatoire en cas de RAI positive ou d'antécédent de RAI positive et chez le nouveau-né avec EDA positif né de mère allo-immunisée</p> <p>Elle est recommandée chez le drépanocytaire, même si la RAI est négative ou en l'absence d'antécédent de RAI positive</p>
	CPA	Les plaquettes du CPA ou lymphocytes sont testées vis-à-vis du plasma/sérum du patient	
B CMV négatif	CGR	La déleucocytation généralisée assure une prévention du CMV par transfusion pour tous les patients, y compris ceux jugés à risque Il n'y a plus lieu de prescrire la qualification « CMV négatif »	
	CP		
	PFC		
	C Concentrés granulocytes et sang total	Recherche d'anticorps anti-CMV négatif S'applique aux PSL non déleucocytés	Couple donneur-receveur CMV négatif Couple mère-enfant prématuré (<32 semaines) CMV négatif
B VHE négatif	CGR	S'applique aux PSL et aux produits issus de leurs transformations pour lesquels le contrôle de l'absence du génome viral du VHE chez le ou les donneurs est effectué. Dans le cas de mélange, ce contrôle s'effectue sur chaque don entrant dans sa composition	Il est indiqué en cas d'hépatite chronique, de greffe de CSH, de transplantation et d'immunodépression (infection par le VIH et oncohématologie)
	CP		
	PFC		
	CG		

Voir texte pour les abréviations, ainsi que la liste des abréviations de l'ouvrage.

Tableau 23.6. Protocoles transfusionnels spécifiques.

Contexte	Modalités
A Transfusion massive	<ul style="list-style-type: none"> – Définition : plus de 10 CGR en moins de 24 heures ou qu'il remplace la moitié de la masse sanguine en moins de 3 h – Objectifs : prévenir la coagulopathie post-traumatique avec maintien d'une pression artérielle systolique à 80–90 mmHg, hémoglobine 7–9 g/dl, fibrinogène supérieur à 1,5 g/l, plaquettes à 100 G/l et calcium normal. En complément, lutte contre l'hypothermie, l'acidose et l'hypocalcémie et utilisation de l'acide tranexamique dans les trois premières heures : 1 g IVL 10 min puis 1 g IV/8 h – Volet transfusionnel : l'administration rapide de « packs » transfusionnels dans des ratios définis (1 pack = 3 CGR et 3 PFC, + 1 concentré de plaquettes à partir du 2^e pack) – En cours d'étude : sang total de moins de 10 à 14 jours et conservé à basse température à la place des packs
A Transfusion en urgence	<p>Dans tous les cas : des prélèvements avant transfusion sont nécessaires (2 déterminations) et il n'y a pas de dérogation aux règles du contrôle ultime <i>Vitale immédiate (sans délai)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – En l'absence de résultats : <ul style="list-style-type: none"> • tous les patients CGR O, KEL:–1, PFC AB • pour le RH1 : femme < 50 ans RH:–1 et les autres RH:1 – 1 détermination disponible : CGR O, RH-KEL1 compatible, PFC AB – Femme connue RH1 et RH-KEL1 inconnu : CGR RH: –1 non recommandé < 50 ans – <i>Vitale (moins de 30 minutes)</i> – ABO.RH1, RH-KEL1 disponibles : CGR compatible ABO.RH1, RH-KEL1 – <i>Relative (2 à 3 h)</i> : – Toutes les analyses sont disponibles
B Drépanocytose	<p>Transfusion simple : anémie mal tolérée dans un contexte d'aggravation aiguë de l'anémie sans dépasser le taux basal de 1 à 2 g/dl ou chirurgie dont la durée < 1 h</p> <p>Échanges TS en urgence : d'emblée si AVC, STA sévère, défaillance multiviscérale ou après échec de traitement de priapisme, douleurs, infections</p> <p>Échanges TS itératifs adulte : obtenir taux HbS < 30 % si vasculopathie cérébrale, défaillance organique chronique</p> <p>Échanges TS itératifs enfants : obtenir HbS entre 30 et 50 % pour la prévention primaire AVC/Doppler intracrânien, prévention secondaire AVC, STA récidivant</p> <p>Échanges TS temporaires : grossesse, intervention chirurgicale, crise non contrôlée</p> <p>Thérapeutique associée</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chélation fer si : <ul style="list-style-type: none"> • ferritine > 1000 ng/ml • ou IRM hépatique = 7 mg/g foie sec • ou TS cumulée = 120 ml/kg (100 enfant) – Allogreffe de CSH : <ul style="list-style-type: none"> • vasculopathie cérébrale • échec hydroxyurée défini sur récurrence de STA ou de CVO – Thérapie génique

(Suite)

Tableau 23.6. Suite.

Contexte	Modalités
Thalassémie	<p>Transfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – β majeures : 15 ml/kg CGR/3 semaines à vie – intermédiaire (α ou β compensée) : TS occasionnelles ou régulières/3 mois en prévention des maladies thrombotiques, hypertension pulmonaire, pseudotumeurs extramédullaires et ulcères de jambe <p>Hydroxyurée : recommandée dans thalassémie intermédiaire pour stimuler l'HbF</p> <p>Allogreffe de CSH : thalassémie majeure avec cryopréservation possible de sang placentaire de la fratrie</p> <p>Chélation fer si :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ferritine > 1000 ng/ml – IRM hépatique = 7 mg/g foie sec
Anémie hémolytique auto-immune	<ul style="list-style-type: none"> – Rapport risque/bénéfice pesé – Pas de seuil : transfusion si intolérance de l'anémie – Le respect d'un auto-anticorps de spécificité courante ne sera réalisé que si la TS demeure compatible avec le phénotype du patient – Le respect du phénotype RH-KEL1 est systématique compte tenu du risque d'immunisation – Le respect du phénotype étendu si possible en cas de non-disponibilité des résultats d'adsorption – Le CGR doit être réchauffé en cas d'agglutines froides – La surveillance de la transfusion doit être renforcée
A Transfusion en gériatrie (> 80 ans)	<p>Seuils</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10 g/dl si intolérance – 8 g/dl si insuffisance cardiaque ou coronarienne – 7 g/dl pour les autres <p>Particularités</p> <ul style="list-style-type: none"> – En dehors de l'urgence, prescrire 1 CGR à la fois avec contrôle de l'Hb avant toute nouvelle TS – Dépistage des patients à risque : HTA, insuffisance ventriculaire gauche, valvulopathie sévère, FA rapide, surcharge hydrosodée, IRC sévère, infection récente – Diurétique en préventif non recommandé (pas d'efficacité démontrée et risque d'IRA ou d'hypokaliémie) – Débit < 5 ml/min les 15 premières min – Durée moyenne : 2 h – SaO₂/15 à 30 min jusqu'à 2 h post-TS – En hospitalisation : sortie autorisée par le médecin après information du patient et de l'entourage sur l'OAP (dyspnée, toux, douleur thoracique, etc.) – En cas d'OAP post-transfusionnel : O₂, diurétique de l'anse et dérivés nitrés si la TA le permet
B Micro-angiopathies thrombotiques	<ul style="list-style-type: none"> – CGR : seuil recommandé 8 g/dl – CP : non recommandé – PFC : voir plasma au tableau 23.3
Hémolyse sur valve	<ul style="list-style-type: none"> – Si mauvaise tolérance de l'anémie

Voir texte pour les abréviations, ainsi que la liste des abréviations de l'ouvrage.

Tableau 23.7. B La transfusion du fœtus et du nouveau-né.

Produits	Situations cliniques	Modalités
CGR	Transfusion néonatale	<p>Nouveau-né à terme</p> <ul style="list-style-type: none"> – 7 g/dl si stabilisé – 8 g/dl si stabilisé en réanimation – 10 g/dl sous ECMO – 12 g/dl cardiopathie cyanogène <p>Prématuré < 7^e jour</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10 g/dl ventilation spontanée – 11 g/dl ventilation assistée <p>Prématuré > 7^e jour</p> <ul style="list-style-type: none"> – 7 g/dl ventilation spontanée – 8 g/dl avec O₂ – 10 g/dl ventilation assistée <p>Compatibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> – RAI de la mère < 72 h avant l'accouchement et 4 mois après) – RH-KEL1 de l'enfant si petite fille – Compatibilisé avec le sérum de la mère <p>Dose : 10-15 ml/kg augmente l'hémoglobine de 3 g/dl</p> <p>Débit : 5 ml/kg/h</p> <p>Âge des CGR</p> <ul style="list-style-type: none"> – < 5 j : TM du nouveau-né (> 20 ml/kg ou > 5 ml/kg/h) – < 14 j : nouveau-né instable – < 28 j : prématuré (≤ 32 SA ou < 1,5 kg) stable <p>Irradiation des CGR :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si TM – à utiliser dans les 48 h max.
	Transfusion fœtale	<p>CGR < 5 jours</p> <p>Irradié et à utiliser dans les 24 h max. puis poursuivre jusqu'à 6 mois</p> <p>Compatibilité</p> <p>O compatible avec : RAI de la mère < 72 heures</p> <p>RH-KEL1 et étendu si possible avec la mère</p> <p>Compatibilisé avec le sérum de la mère</p>
	Exsanguinotransfusion néonatale (avant 4 mois)	<p>Hyperbilirubinémie</p> <ul style="list-style-type: none"> – EST avec sang reconstitué à 35-55 % hématocrite <p>– CGR</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 jours • irradié et à utiliser dans les 48 h max. • O compatible <p>RAI de la mère < 72 h avant l'accouchement et 4 mois après)</p> <p>RH-KEL1 de l'enfant si petite fille</p> <ul style="list-style-type: none"> – Compatibilisé avec le sérum de la mère • reconstitué en PFC AB – utilisable dans les 24 h • ou reconstitué en albumine : utilisable dans les 6 h
CP-IA	Thrombopénie allo-immune par IFM	<ul style="list-style-type: none"> – NP < 30 G/l : • 0,2 10¹¹/kg max. 20 ml/kg • HPA compatible donneur ou mère après déplasmatisation • si produit indisponible CP non phénotypé + Ig IV 1 g/kg en 1 dose + échographie transfontanellaire + FO – NP < 50 G/l : surveillance en néonatalogie jusqu'à NP ≥ 100 G/l – NP ≥ 50 G/l : surveillance en maternité jusqu'à NP ≥ 100 G/l
	Thrombopénie auto-immune	<ul style="list-style-type: none"> – NP < 20 G/l ou hémorragie : CPA + Ig IV 1 g/kg – NP > 20 G/l : surveillance

(Suite)

Tableau 23.7. Suite.

Produits	Situations cliniques	Modalités
	Thrombopénie non immune	<ul style="list-style-type: none"> – NP < 30 G/l : TS de plaquette – NP < 50 G/l : TS si risque (< 28 SA, < 1 kg, hémorragie, instabilité de la TA, CIVD, chirurgie ou EST) – NP > 50 G/l : pas de TS – Chirurgie mineure ou geste : 50 G/l – Chirurgie majeure : 100 G/l – Seuil ECMO : 80 G/l

Voir texte pour les abréviations, ainsi que la liste des abréviations de l'ouvrage.

Si la transfusion est urgente, le degré d'urgence doit être précisé sur l'ordonnance :

- urgence vitale immédiate : les produits sont délivrés sans délai, un bilan prétransfusionnel est demandé, mais réalisé a posteriori. Des CGR O négatif sont délivrés pour les femmes avant la ménopause et des CGR O positif pour tous les autres patients ;
- urgence vitale : les produits sont délivrés dans un délai inférieur à 30 minutes. Un groupe est en général possible ;
- urgence relative : le délai de délivrance est de 2 à 3 heures. Les analyses prescrites peuvent être réalisées.

Ces degrés d'urgence, lorsqu'ils sont précisés sur la prescription, engagent la responsabilité du prescripteur puisque les protocoles de délivrance sont dérogatoires.

Prescription de CP

Il est nécessaire d'indiquer la numération plaquettaire, le poids du patient, la dose souhaitée. Le prescripteur peut choisir un MCP ou un CPA. Le CPA est à réserver aux patients immunisés anti-HLA ou anti-HNA, ces produits étant qualitativement identiques. Les CP étant systématiquement traités par un processus d'inactivation des pathogènes, la qualification « irradié » n'est plus à renseigner pour les indications qui la nécessitent, car le processus inhibe aussi les leucocytes. Les CP peuvent aussi être déplasmatisés.

La dose de plaquettes à prescrire est indiquée : $0,5 \text{ à } 0,7 \times 10^{11}/10 \text{ kg}$ de poids. La dose peut être indiquée soit en nombre de plaquettes, soit en unités (1 unité = $0,5 \cdot 10^{11}$ plaquettes ; c'est l'équivalent du nombre de plaquettes obtenues à partir d'un don de sang total).

Prescription de plasma

La dose à prescrire dépend de l'indication. Elle est de 10 à 15 ml/kg pour une indication dans le cadre d'une hémorragie aiguë avec troubles de l'hémostase et de 40 à 60 ml/kg (1 à 1,5 masse plasmatique) pour des échanges plasmatiques.

2. Prescription des analyses prétransfusionnelles

La prescription et la réalisation des analyses prétransfusionnelles sont une étape fondamentale dans le suivi du patient transfusé (tableau 23.8). Elles vont d'une part dicter les caractéristiques phénotypiques des produits, et d'autre part constituer une référence pour le suivi du patient ; elles doivent donc être conservées dans le dossier transfusionnel.

Analyses immunohématologiques obligatoires pour une transfusion de CGR avérée

Conformément aux impératifs réglementaires, deux déterminations de groupages ABO-RH1 (ABO-D) et de phénotype RH-KEL1 (Rh-Kell) et une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) sont obligatoires. Ces analyses peuvent être complétées en fonction du contexte et sur décision du biologiste par d'autres analyses, telle l'épreuve de compatibilité au laboratoire pour les patients présentant une RAI positive et/ou un antécédent de RAI positive.

Tableau 23.8. Indications des analyses d'immunohématologie en vue de réaliser une transfusion.

Analyses	Indications
A Groupes ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1	<ul style="list-style-type: none"> En l'absence de résultats, deux déterminations dès lors : <ul style="list-style-type: none"> – que l'indication de la transfusion est posée – que le diagnostic est associé à une probabilité élevée de recours à la transfusion – qu'une intervention à risque de transfusion intermédiaire ou élevé est prévue (la disponibilité des résultats au bloc fait partie de la check-list) – En cas de résultats antérieurs : <ul style="list-style-type: none"> – il est recommandé de les utiliser – sous réserve d'une concordance stricte de l'identité du patient sur les résultats et sur les données d'admission
A RAI	<ul style="list-style-type: none"> – Avant toute nouvelle transfusion dès lors que le délai de validité (3 jours) est dépassé – Ce délai peut être porté à 21 jours lorsque le résultat est négatif et en cas d'absence dans les 6 mois précédents d'une transfusion, d'une grossesse ou d'une transplantation – Dans certains cas (inefficacité transfusionnelle où la sécurisation passe par un délai le plus proche possible de la transfusion) <p>B Cas particulier de la néonatalogie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – foetus : prendre en compte RAI de la mère < 3 j – nouveau-né avant 4 mois : prendre en compte RAI de la mère entre 72 h avant l'accouchement et 4 mois après – nouveau-né après 4 mois : prendre en compte RAI de l'enfant < 3 jours
A Phénotype étendu	<p>Il est recommandé de prescrire un phénotype étendu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – à titre systématique (FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3, MNS4) en cas de transfusions itératives : hémoglobinopathies, hémopathies malignes, myélodysplasies – en cas d'anticorps dirigé contre un antigène autre que RH1 à RH5 et KEL1 <p><i>N.B. : prescrire n'est pas synonyme de respect de la compatibilité</i></p>
A Épreuve de compatibilité	<ul style="list-style-type: none"> – Elle est obligatoire en cas de RAI positive ou d'antécédent de RAI positive (incluant les anticorps passifs maternels chez un nouveau-né) – Elle est recommandée chez le drépanocytaire même si la RAI est négative ou en l'absence d'antécédent de RAI positive

Analyses immunohématologiques obligatoires pour une transfusion de CP

Seules deux déterminations de groupages ABO-RH1 (ABO-D) et de phénotype RH-KEL1 (Rh-Kell) sont obligatoires. Dans certaines situations à risque (grade AE des recommandations de bonne pratique de la HAS), telles des aplasies longues nécessitant un support transfusionnel répété en CP et greffe de CSH, on peut rechercher une allo-immunisation anti-HLA I chez les patients à risque de les produire : femmes avec antécédents obstétricaux, sujets préalablement transfusés, et mauvais rendement transfusionnel.

Analyse pour une transfusion de PFC

Seules deux déterminations de groupages ABO-RH1 (ABO-D) et de phénotype RH-KEL1 (Rh-Kell) sont obligatoires.

Un lien entre le site de délivrance et le laboratoire réalisant les analyses est fortement conseillé pour la sécurité transfusionnelle du patient, mais aussi pour son suivi transfusionnel.

3. Délivrance des PSL

Au vu de la prescription nominative et du résultat des analyses valides, le site de délivrance (EFS ou dépôt) sélectionne les produits en s'assurant du respect des règles de compatibilité réglementaires, mais aussi complémentaires selon les situations clinicobiologiques. Les produits sont alors remis à un coursier, accompagnés du bordereau de délivrance et d'une fiche de

délivrance reprenant les caractéristiques des produits délivrés, l'identité du patient, les horaires de délivrance. Un double de cette fiche est destiné à être complété par le service et retourné au site de délivrance pour assurer la traçabilité des PSL.

B. Étape transfusionnelle

L'étape transfusionnelle est réalisée par une infirmière sous la responsabilité d'un médecin. Elle consiste d'abord à réaliser le contrôle ultime au lit du malade. Celui-ci comprend deux étapes indissociables :

- pour tous les types de PSL, un *contrôle documentaire* fondé sur :
 - les concordances d'identité entre les résultats des analyses de groupage, la prescription, la fiche de délivrance nominative et celle déclarée par le patient interrogé en direct (procédure à prévoir pour les patients non interrogeables – coma ou nouveau-né ;
 - les concordances de compatibilité immunohématologique entre le produit sélectionné et les résultats des analyses et ceux inscrits sur la fiche de délivrance nominative ;
 - les concordances de protocoles entre le produit sélectionné et les éléments liés au patient et à sa pathologie inscrits dans le dossier transfusionnel ainsi que sur la fiche de délivrance nominative ;
- pour la transfusion de CGR un *contrôle de compatibilité ABO* entre le sang du patient et celui du CGR réalisé sur un dispositif dénommé carte de contrôle ultime, représentant le dernier verrou de vérification de la compatibilité ABO.

La transfusion peut alors être mise en place avec le perfuseur adapté et le débit doit être adapté à l'état du patient sous surveillance rapprochée. Des paramètres de surveillance sont mesurés (1 heure avant et sous observation directe les premières 15 minutes) : pouls, tension artérielle, température, et pour les patients après 80 ans : fréquence respiratoire et SaO₂ (si possible) toutes les 30 minutes pendant et 2 heures après.

C. Étape post-transfusionnelle

Après sa transfusion, l'unité transfusée est gardée 2 heures avant sa destruction. Cette étape comprend la réalisation de la traçabilité (dossier transfusionnel et retour de traçabilité vers le site délivreur) et la surveillance de l'efficacité de la transfusion ainsi que ce qu'il est nécessaire de surveiller à distance de la transfusion.

1. Surveillance de l'efficacité de la transfusion

Après une transfusion, il est indispensable d'en vérifier l'efficacité. L'absence de rendement transfusionnel peut ne s'accompagner d'aucun signe clinique immédiat. L'absence d'efficacité d'une transfusion peut être le résultat d'un grand nombre de paramètres, inhérents au produit et/ou au malade.

Transfusion de CGR

Schématiquement, deux situations doivent être distinguées, selon que le patient a été transfusé dans le cadre d'une anémie aiguë ou d'une anémie chronique :

- au cours d'une anémie aiguë, les signes cliniques doivent s'amender au décours de la transfusion avec normalisation du pouls et de la tension artérielle ;
- au cours d'une anémie chronique, c'est l'augmentation attendue du taux d'hémoglobine, à 24 heures (schématiquement, 1 g/dl par CGR transfusé), qui est un élément important d'efficacité, associé au ressenti du patient, en termes de qualité de vie.

Dans les deux situations, en cas d'apparente inefficacité telle que définie, c'est une quantité insuffisante de CGR transfusés qui doit être évoquée. Si, malgré une nouvelle transfusion, l'inefficacité perdure ou s'améliore peu, un incident transfusionnel doit être recherché. Il s'agit essentiellement dans le cas des CGR d'un conflit immunologique par incompatibilité, dont la seule manifestation peut se résumer à l'inefficacité transfusionnelle

Transfusion de plaquettes

L'efficacité de la transfusion de plaquettes est théoriquement évaluée par deux formules : le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) et le *corrected count increment* (CCI). En pratique, ces formules sont rarement utilisées, et l'efficacité transfusionnelle est jugée sur la disparition du syndrome hémorragique en cas de transfusion curative et le maintien du taux de plaquettes au-dessus du seuil souhaité pour la transfusion préventive. Dans ce contexte, la première cause d'inefficacité à évoquer est l'insuffisance de la dose de plaquettes transfusées. Si, malgré une dose adaptée de plaquettes, la transfusion de plaquettes « fraîches » et l'élimination d'autres causes (interférences médicamenteuse, fièvre, hypersplénisme), le rendement ne s'améliore pas, il faut évoquer l'incompatibilité immunologique.

2. Surveillance à distance de l'acte transfusionnel

À distance de la transfusion, le suivi doit être maintenu, car un certain nombre de complications peuvent se manifester de manière retardée soit précocement, c'est-à-dire en quelques jours – et dans ce cas, il s'agit essentiellement de la restimulation d'anticorps d'allo-immunisation avec des réactions hémolytiques retardées –, soit à moyen ou plus long terme – surcharges en fer pour les patients transfusés chroniques et, de manière exceptionnelle, transmission d'agents infectieux.

À sa sortie, le patient se voit remettre une lettre d'information de l'acte transfusionnel accompagné d'une ordonnance pour une RAI à réaliser entre 1 et 3 mois après l'épisode transfusionnel. La détection d'une allo-immunisation est un élément majeur du suivi du patient transfusé, permettant de prendre en compte pour une prochaine transfusion cet anticorps qui risque de ne plus être détectée par la RAI, car souvent évanescent, et ainsi de prévenir une restimulation rapide, potentiellement responsable d'accident hémolytique retardé.

VII. Complications de la transfusion

A. Complications immédiates de la transfusion et prise en charge

1. Signes d'alerte

Les signes d'alerte sont indiqués dans le [tableau 23.9](#).

2. Complications Immunologiques

Par incompatibilité érythrocytaire – hémolyse immédiate

- L'hémolyse immédiate peut se manifester par une fièvre (+ 1 à 2 °C), une hypotension voire un état de choc (choc hémolytique), une dyspnée (bronchospasme), des stigmates d'hémolyse (plasma laqué, urine porto puis ictère), une CIVD avec saignement en nappe sur le champ opératoire ou reprise du saignement aux points de ponctions antérieurs. Cela peut devenir une urgence médicale et impose l'arrêt de la transfusion.

Tableau 23.9. Signes d'alerte de complications immédiates d'une transfusion sanguine (TS).

Augmentation de la température ($\geq 38^\circ$)/pré-TS	+ 1 à 2 °C dans les 4 h Isolée	Hémolyse Incompatibilité HLA TRALI (dyspnée au 1 ^{er} plan) RFNH (exclusion)
	+ 1 à 2 °C dans les 15 min Associée \pm : – frissons – dyspnée – hémodynamique – digestifs – CIVD – hémoglobinurie	Contamination bactérienne Hémolyse
	> 2° ou $\geq 39^\circ$ C	
Diminution de la tension artérielle systolique de 3 points/pré-TS		Choc hémolytique Choc anaphylactique Choc septique Hypotension du TRALI (dyspnée au 1 ^{er} plan)
Dyspnée		TRALI Œdème aigu du poumon Allergie sévère Bronchospasme de l'hémolyse (rare)
Hémoglobinurie		Hémolyse intravasculaire Immunologique Mécanique Toxique Thermique
Rash ou urticaire	$\leq 2/3$ du corps en 2 à 3 h	Allergie mineure
	> 2/3 du corps pendant la TS	Allergie sévère
	> 2/3 du corps dans les 5 min Associé à dyspnée/choc	Anaphylaxie

- Le diagnostic repose sur des stigmates d'hémolyse (LDH, haptoglobine, bilirubine), un examen direct à l'antiglobuline témoignant de la sensibilisation des hématies in vivo et une élution permettant la mise en évidence de l'anticorps coupable.
- La prévention repose sur le respect des règles de compatibilité et d'identitovigilance.

Par incompatibilité (ou activation) granulocytaire – TRALI

- Le TRALI (*transfusion related acute lung injury*) se manifeste pendant la transfusion ou dans les 6 heures (le plus souvent dans les 1 à 2 heures) par une dyspnée, régulièrement de la fièvre (+ 1 à 2 °C), une tendance à l'hypotension.
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hypoxie biologique ($\text{SaO}_2 < 90\%$) associée à une absence de signes de surcharge au niveau radiologique (rapport cardiothoracique bas), biologique des BNP bas ou non augmenté en post-transfusionnel et une inefficacité des diurétiques. Cela impose l'arrêt de la transfusion. Un bilan immunologique est réalisé à la recherche d'une incompatibilité HLA/HNA (un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic). Cela peut devenir une urgence thérapeutique imposant l'oxygénation voire une possible intubation pour ventilation.
- Les actions de prévention concernent une partie des TRALI, ceux d'origine immunologique, en évitant l'apport d'anticorps anti-HLA par les produits plasmatiques (plaquettes

et plasma). Cette prévention repose sur une recherche de ces anticorps chez des donneurs femmes non nullipares.

Par incompatibilité protéique – allergie

- Les manifestations cliniques surviennent pendant les premiers millilitres transfusés et au maximum dans les 4 heures. Elles sont faites de prurit, d'urticaire, d'œdème incluant (Quincke) voire de choc anaphylactique. En général, il n'y a pas de fièvre.
- La prise en charge dépend de la symptomatologie :
 - allergie mineure : rash ou urticaire < deux tiers du corps sans autre signe. Arrêt de la transfusion, antihistaminique et reprise lente et sous observation de la transfusion si les signes ont régressé ;
 - allergie sévère : rash ou urticaire > deux tiers du corps associé(e) ou non à des signes respiratoires et œdème de Quincke avec choc. C'est une urgence médicale : arrêt de la transfusion antihistaminique ± corticoïdes ± adrénaline. Le bilan biologique repose sur le dosage des IgA afin de détecter un déficit de cette Ig et éventuellement la présence d'anticorps à un titre élevé, et si sévère dosage de la tryptase (à 30 minutes, 2 heures, 24 heures) et de l'histamine (dans les 30 minutes de l'incident).
- En ce qui concerne la prévention des incidents mineurs, elle peut reposer sur l'administration d'anti-histaminiques voire de corticoïdes.
- Pour ce qui est de la prévention des événements sévères et récurrents, celle-ci repose sur la déplasmatisation des produits cellulaires.

Par incompatibilité plaquettaire – inefficacité/état réfractaire

- L'évaluation de la transfusion plaquettaire est clinique (arrêt d'un saignement) et/ou biologique sur la numération à 24 heures qui permet de retrouver une concentration attendue en cas de bonne recirculation. La non-obtention de ce paramètre impose de retransfuser en vérifiant que la posologie est adaptée, que le produit est compatible ABO et qu'il n'est pas proche de la péremption. La constatation à nouveau d'une inefficacité fait parler d'état réfractaire. Un calcul du rendement (voir [tableau 23.3](#)) 1 heure après la transfusion permet d'évoquer des hypothèses.
- En cas de bon rendement à 1 heure, on pensera à des facteurs non immunologiques limitant la recirculation (fièvre, infection, splénomégalie, CIVD, saignement, irradiation, amphotéricine B). Dans ce contexte, il convient d'augmenter les doses et de fractionner l'administration au cours de la journée.
- En cas de mauvais rendement à 1 heure, on évoquera une cause immunologique dont le diagnostic repose sur la recherche d'anticorps anti-HLA ou HPA et sur le phénotypage HLA/HPA du patient en vue de sélection des CPA phénotypés compatibles.

Par action de cytokines générées ou injectées – réaction fébrile non hémolytique

- Cet événement est caractérisé par la survenue pendant la transfusion ou dans les 4 heures d'une fièvre à +1 à 2 °C par rapport à la température prétransfusionnelle (mais restant inférieure à 39 °C).
- Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion – arrêt de la transfusion, antipyrétique et reprise lente et sous observation de la transfusion si les signes ont régressé.
- La déleucocytation systématique des produits sanguins et l'utilisation de solutions de conservation pour les plaquettes ont considérablement réduit la survenue de cet incident.

3. Complications infectieuses

- Une contamination bactérienne se manifeste par une fièvre élevée ($> +2^{\circ}$ par rapport à la température prétransfusionnelle et souvent supérieure à 39°C), une hypotension voire un choc septique, des troubles digestifs à type de diarrhée et/ou vomissements. Si cet événement était plus fréquent avec les plaquettes dont la conservation à température ambiante favorisait la pousse bactérienne, la mise en place des processus d'atténuation des pathogènes (amotosalen) en a réduit la fréquence et cela a relégué ce risque au CGR et pour certains pathogènes qui ont la capacité de pousser à basse température. C'est une urgence médicale.
- Le diagnostic repose sur l'hémoculture répétée chez le patient et un ensemencement des produits qui auront été récupérés en évitant les contaminations rétrogrades.

La prévention se fait tout au long de la chaîne transfusionnelle : la recherche de facteurs de risque lors de l'entretien prédon, l'information post-don par le donneur en cas de survenue d'une pathologie infectieuse, la désinfection du point de ponction, le détournement des 1 ml de sang, l'utilisation de circuit clos, et le processus d'atténuation des pathogènes par un agent intercalent, l'amotosalen, pour les concentrés plaquettaires et le plasma.

4. Complications de surcharge

Volémique – TACO (*transfusion-associated circulatory overload*)

- C'est la première cause de mortalité par accident transfusionnel. Le TACO se manifeste par la survenue, pendant la transfusion ou dans les 6 heures d'une dyspnée, d'une tendance à l'hypertension artérielle et de l'installation d'un œdème aigu du poumon (OAP) hémodynamique de surcharge.
- Le diagnostic repose sur le constat d'un terrain favorisant (âge, enfant, insuffisance cardiaque), des signes de surcharge cliniques, radiologiques et échographiques avec un effondrement des volumes d'éjection systolique et biologique, avec des BNP élevés ou une augmentation de +1,5 fois par rapport au prétransfusionnel. On retrouve une efficacité des diurétiques. Le diagnostic différentiel doit être essentiellement réalisé avec le TRALI, dont l'analyse comparative est rapportée dans le [tableau 23.10](#). Traitement d'un OAP classique, position semi-assise, oxygène et diurétiques.

Tableau 23.10. Diagnostic différentiel entre TRALI et TACO.

	Paramètres	TRALI	TACO
Surcharge	Échocardiographie (VEVG)	$> 40\%$	$< 40\%$
	PCPB	$< 18\text{ mmHg}$	$> 18\text{ mmHg}$
	Veines du cou	Normales	Dilatées
	Auscultations pulmonaire	Râles	Râles
	Radiographie pulmonaire	RCT $< 0,55$	RCT $> 0,55$
	Peptide natriurétique B (BNP)	$< 200\text{ pg/ml}$	$> 1200\text{ pg/ml}$; $> 1,5$ pré-transfusion sanguine
	Réponse aux diurétiques	Sans effet	Amélioration
Inflammation	Température	Fièvre	Inchangée (possible)
	Leucocytes	Neutropénie transitoire	Inchangés

PCPB : pression capillaire pulmonaire bloquée ; RCT : rapport cardiothoracique.

- La prévention, en dehors de l'urgence, repose sur la prescription de 1 CGR à la fois avec un débit adapté.

Métabolique

Il existe :

- un risque d'apport de potassium : essentiellement chez le nouveau-né avec des risques cardiaques. La prévention repose sur l'utilisation de GR moins âgés dans certaines circonstances transfusionnelles ;
- un risque lié au citrate avec troubles neuromusculaires et cardiaques essentiellement en situation de transfusion massive.

Conduite à tenir en urgence devant une transfusion mal tolérée

- Arrêt de la transfusion
- Maintien de la voie veineuse
- Appel du médecin de proximité
- Bilan des paramètres vitaux :
 - température, pouls, tension, auscultation cardiopulmonaire
 - volume de la diurèse et couleur des urines
- Recherche systématique d'erreur de patient ou de produit (vérification du lien patient-produits-documents)
- Inspection du produit (couleur, hémolyse) en faveur d'un accident infectieux
- Récupération des contrôles ultimes et des produits injectés en évitant toute contamination rétrograde (surtout en cas de risque bactérien)

B. Complications retardées de la transfusion

1. Complications immunologiques

Allo-immunisation anti-érythrocytaire

B L'allo-immunisation anti-érythrocytaire définit la production par un individu d'anticorps anti-érythrocytaires au décours d'une exposition active à l'antigène qu'il n'exprime pas, via une transfusion, une grossesse ou une greffe. Au décours d'une première immunisation, l'anticorps apparaît tardivement et ne sera détecté à la RAI que au bout de 3 semaines à 1 mois ; au cours d'une restimulation, il apparaît au bout de 3 à 5 jours. L'incidence de l'allo-immunisation est estimée, dans la population générale, entre 2 et 5 %, et elle est plus élevée chez certains patients comme les drépanocytaires, où elle peut atteindre 30 à 50 %. Sa survenue est influencée par de multiples facteurs comme le type et le nombre de transfusions, l'immunogénicité des antigènes de groupes sanguins (le RH1 étant le plus immunogène, suivi du KEL1 et du RH4), l'état immunitaire du patient, des différences ethniques entre donneurs et receveurs, la pathologie en cause.

Les conséquences de l'allo-immunisation sont :

- l'impasse transfusionnelle (impossibilité de trouver des CGR compatibles avec les anticorps s'ils sont de multiples spécificités) ;
- l'hémolyse post-transfusionnelle ;
- la maladie hémolytique du nouveau-né.

L'allo-immunisation est prévenue par la mise en œuvre de protocoles transfusionnels adaptés, avec phénotypage RH et Kell pour les individus les plus exposés à l'allo-immunisation et

à ses conséquences (femmes jeunes, patients polytransfusés), et phénocompatibilité étendue (FY, JK, MNS), lorsqu'un patient a déjà développé des anticorps.

Hémolyse transfusionnelle retardée

Selon le Center Diseases Control (CDC), une hémolyse transfusionnelle retardée se définit comme une hémolyse survenant entre la 24^e heure et le 28^e jour après une transfusion et se caractérise par la positivité d'un test direct à l'antiglobuline (TDA) et une élution positive (ou un nouvel anticorps identifié dans le sérum) et l'absence d'augmentation attendue de l'hémoglobine ou une chute de celle-ci (ou l'apparition inexplicée de sphérocytes). Cette hémolyse est le plus souvent liée à une réponse immune secondaire à une réexposition à un antigène dont le premier contact a été réalisé par une transfusion ou une grossesse antérieure, et dont l'anticorps de la stimulation initiale est devenu indétectable à la RAI et donc non respecté.

Le plus souvent, on ne retrouve aucun signe clinique, à savoir pas de réaction transfusionnelle. Il s'agit surtout d'une manifestation sérologique caractérisée par une positivité du TDA suivie de la détection de l'anticorps dans le sérum. Plus rarement, 5 à 10 jours après la transfusion surviennent une fièvre, une chute de l'hémoglobine, un ictère avec hyperbilirubinémie. Rarement directement fatale, l'hémolyse peut être responsable d'une mortalité chez les patients atteints de pathologies lourdes avec insuffisance rénale ou hépatique et chez le drépanocytaire. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de stigmates d'hémolyse (LDH, bilirubine, haptoglobine, hémoglobinurie et hémosidérinurie), avec la confirmation de son origine immunologique par la positivité d'un TDA dans les jours qui suivent la transfusion jusqu'à l'élimination des GR incompatibles, l'anticorps pouvant aussi être retrouvé à la RAI.

La prévention repose sur :

- l'enregistrement et l'archivage des résultats de RAI avec un historique partagé par les différents services de délivrance, notamment pour les malades nomades, afin de respecter la règle de compatibilité « un anticorps un jour, un anticorps toujours », même si celui-ci est devenu indétectable à la RAI ;
- une RAI efficace, c'est-à-dire réalisée au bon moment par rapport à la transfusion ;
- la prévention de l'allo-immunisation chez les individus à risque.

Incompatibilité « lymphocytaire » – réaction du greffon contre l'hôte

Lors de la transfusion d'un patient immunocompétent, les lymphocytes T du donneur présents dans le produit sont éliminés par le système immunitaire du receveur. En situation d'immuno-dépression profonde ou de transfusion intrafamiliale, ceux-ci persistent, se greffent, s'activent et agressent divers tissus du receveur ; c'est la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

Cet effet indésirable receveur (EIR) est rare mais souvent fatal. Il se manifeste 2 jours à 6 semaines après la transfusion par une fièvre, un rash cutané caractéristique (érythème avec éruption maculopapulaire centrale et extension périphérique devenant dans les cas sévères généralisée avec des bulles hémorragiques), une diarrhée, une hépatomégalie, une pancytopénie avec aplasie médullaire et une défaillance hépatique sévère, avec un décès survenant dans les 3 semaines dans 90 % des cas. Le diagnostic repose sur le contexte clinique et la biopsie tissulaire qui retrouve un chimérisme moléculaire avec les lymphocytes du donneur infiltrant les tissus concernés.

La prévention repose sur l'irradiation des produits sanguins cellulaires qui est obligatoire chez certains patients.

Incompatibilité plaquettaire – purpura post-transfusionnel

Il s'agit de la survenue brutale d'un purpura thrombopénique 8 jours après une transfusion dans un contexte d'incompatibilité plaquettaire HPA. Seulement 2,1 % des sujets HPA-1a négatifs ont présenté un tel incident. L'apport d'antigène HPA-1a chez un sujet HPA-1a négatif allo-immunisé aboutit à une réponse secondaire et à la fixation de l'anticorps sur les anti-

gènes HPA-1a. Cette fixation aboutit non seulement à la destruction des plaquettes transfusées, mais aussi à celle des propres plaquettes du patient.

Cette réaction se manifeste 5 à 12 jours après la transfusion (de CGR ou de plaquettes) par l'apparition brutale d'un saignement à type de purpura cutanéomuqueux et d'hémorragie gastro-intestinale ou urinaire. La numération plaquettaire montre une chute importante à moins de 10 G/l ou de 20 à 80 % par rapport au prétransfusionnel en 12 à 24 heures.

D'un point de vue préventif, les transfusions ultérieures devront faire appel à des produits HPA compatibles.

2. Complications infectieuses

Plusieurs agents infectieux sont susceptibles d'être transmis par transfusion comme des virus (virus de l'hépatite B, C, E [VHB/VHC/VHE], VIH, parvovirus B19, cytomégalovirus [CMV] ainsi que des virus transmis par des insectes comme Zika, chikungunya, dengue et West Nile virus), des bactéries (tréponème, rickettsie), des parasites (*Plasmodium*, trypanosome, *Babesia*) et des agents non conventionnels (variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob).

La prévention de ces pathologies se fait à plusieurs niveaux :

- *lors de l'entretien médical prédon* qui recherche des signes cliniques non spécifiques d'une infection et des facteurs de risque, et qui peut aboutir à une contre-indication temporaire ou définitive du donneur ;
- *lors de la qualification biologique des dons (QBD)* : certaines analyses sont obligatoires et réalisées systématiquement à chaque don, incluant le dépistage de quatre virus (VHB, VHC, VIH, HTLV) et une bactérie (dépistage d'anticorps anti-*Treponema pallidum*). Le dépistage des virus repose sur des analyses sérologiques, associées pour certains (VHB, VHC et VIH) à un dépistage génomique viral (DGV) qui réduit la fenêtre sérologique et le risque résiduel (tableau 23.11). D'autres analyses sont conditionnées par des voyages récents en zones d'endémies du paludisme et de la maladie de Chagas, ou par l'exposition dans des zones de circulation de virus émergents (virus West-Nile) ou d'épidémie virale (virus Zika) ;
- *lors de la préparation des produits* qui inclut des techniques d'atténuation des pathogènes (technique solvant-détergent pour le plasma médicament ou l'amotosalen + UVA pour les plaquettes et le plasma produit sanguin labile) ou des mises en quarantaine avec libération après contrôle lors d'un don suivant 60 jours plus tard pour le plasma sécurisé ;
- *lors de l'information post-don* faite par un donneur qui peut à tout moment signifier à l'EFS la survenue d'une symptomatologie postérieure au don, qui permettra de bloquer et détruire des produits avant leur mise en circulation, ou d'alerter un clinicien si le produit a déjà été injecté.

Tableau 23.11. Risque résiduel 2014–2016.

	Taux d'incidence/p.10 ⁵ PA	Risques résiduels (IC 95 %)
VIH	0,84 p.10 ⁵ (0,54–1,29)	1/4 800 000
HTLV	0,00 p.10 ⁵ (0,00–0,18)	0
Virus de l'hépatite C	0,15 p.10 ⁵ (0,05–0,42)	1/34 000 000
Virus de l'hépatite B*	0,41 p.10 ⁵ (0,21–0,76)	1/4 100 000

* Données ajustées pour tenir compte du caractère transitoire de l'ADN du VHB.

Source : Santé publique France.

3. Complications de surcharge – surcharge en fer

Du fait de l'absence de mécanisme d'excrétion du fer, un apport parentéral par transfusion (200 à 250 mg de fer par CGR) expose les transfusés chroniques à un risque de surcharge en cas de dépassement des capacités de stockage.

Les conséquences sont identiques à celle de l'hémossidérose. Les patients régulièrement transfusés (thalassémiques, drépanocytaires, myélodysplasiques) sont particulièrement exposés à cette complication. Une dose cumulative de 20 CGR est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

La prévention de ces complications passe par l'utilisation de chélateurs du fer.

VIII. Hémovigilance

A. Organisation

Ⓐ L'hémovigilance est née en France avec la loi du 4 janvier 1993 avec pour but la surveillance, l'évaluation et la prévention des incidents et des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de PSL.

Il existe trois niveaux :

- niveau national : ANSM, Santé publique France, EFS services centraux ;
- niveau régional : coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle, correspondants régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des établissements de transfusion sanguine (ETS) ;
- niveau local : correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des ETS, correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des établissements de soins, tout professionnel de santé.

B. Que signaler et déclarer ?

Il convient de signaler et déclarer :

- tout effet indésirable survenu chez un receveur de PSL : fiche d'effet indésirable receveur (FEIR) – hémovigilance receveur ;
- tout effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang : fiche d'effet indésirable grave donneur (FEIGD) – hémovigilance donneur ;
- toute information concernant un don de sang et pouvant affecter la qualité et la sécurité des produits sanguins labiles : fiche d'information post-don (FIPD) – hémovigilance donneur ;
- tout incident affectant les différentes étapes de la chaîne transfusionnelle et susceptible de compromettre la sécurité/qualité des PSL : fiche d'incident grave (FIG) de la chaîne transfusionnelle – hémovigilance.

Cette section abordera uniquement l'hémovigilance receveur.

Les *événements indésirables receveurs* (EIR), sont caractérisés par :

- l'apparition au cours d'une transfusion sanguine (TS) ou immédiatement après de manifestations cliniques inexpliquées par la pathologie du patient. Il existe deux types d'incident transfusionnel :
 - immédiat (survenant dans les 8 jours suivant la TS et aiguë pendant et dans les 24 heures de la TS) ;
 - retardé (survenant plus de 8 jours après).

- quatre grades de sévérité :
 - grade 1 : non sévère ;
 - grade 2 : sévère ;
 - grade 3 : menace vitale immédiate ;
 - grade 4 : décès.
- quatre niveaux d'imputabilité :
 - imputabilité NE : non évaluable ;
 - imputabilité 0 : exclue-improbable ;
 - imputabilité 1 : possible ;
 - imputabilités fortes : imputabilité 2 (probable)/imputabilité 3 (certaine).

B En 2018, 9219 EIR ont été déclarés (toutes imputabilités et tous niveaux d'enquête, Centre de transfusion sanguine des armées [CTSA] exclu), soit une fréquence de 298,18 EIR pour 100 000 PSL cédés. On constate une hausse significative du nombre de déclarations sur la période 2013–2018 ($p < 0,01$). Cette hausse est en partie liée à de meilleures surveillance et déclarations des allo-immunisations post-transfusionnelles.

Les quatre incidents les plus fréquents sont, dans l'ordre, les réactions allergiques, les réactions fébriles non hémolytiques, l'œdème de surcharge volumique (première cause de mortalité) et les incompatibilités immunologiques. Parmi les EIR retardés, on retrouve l'allo-immunisation isolée (119/100 000 PSL transfusés), l'hémosidérose (2,2/100 000) et les infections virales (7 en 2018). En ce qui concerne la séroconversion, aucune séroconversion avec le VIH, le VHC ou VHB imputable à la transfusion n'a été déclarée pour des transfusions effectuées en 2018. Depuis 2011, tous les dons font l'objet d'un dépistage du génome viral (DGV) du VHB. Ont été déclarés : 4 cas de séroconversion VHE d'imputabilité certaine (homologie de séquence comparée et conclusive); 1 cas d'imputabilité probable sur transfusion de CGR; 2 cas de séroconversions VHA d'imputabilité certaine sur transfusion de MCP (homologie de séquence comparée et conclusive).

Le constat de séroconversion impose la réalisation d'enquêtes transfusionnelles :

- en cas de séroconversion donneur, une enquête descendante est réalisée du donneur vers le(s) produit(s) vers le(s) receveur(s) avec une information du ou des prescripteur(s) et une enquête receveur ;
- en cas de séroconversion receveur, une enquête ascendante est réalisée vers le donneur. Si cette enquête est négative : pas d'imputabilité (recherche d'une autre cause) ; si elle est positive : information du ou des prescripteur(s) et enquête d'autre(s) receveur(s).

IX. Situations particulières

A. Principes généraux de l'épargne transfusionnelle

- A** L'indication de la transfusion s'intègre aujourd'hui dans une réflexion plus globale de gestion du sang du/pour le patient dont l'approche est multidisciplinaire, afin d'optimiser les soins des patients qui pourraient avoir besoin de transfusions. Cette gestion passe par :
- une optimisation de l'hématopoïèse (par exemple traitement spécifique d'une anémie, notamment en contexte préopératoire) ;
 - une minimisation des pertes de sang (gestion de l'hémostase et modalités d'épargne sanguine pré-, per- et postopératoires) ;
 - une optimisation de la tolérance à l'anémie (maintien d'une stabilité hémodynamique, oxygénation adéquate, contrôle de la douleur et de la sédation, normothermie et traitement rapide de toute infection).

Cela permet de cerner la juste prescription et de réduire les besoins de transfusions ainsi que les coûts de santé, tout en optimisant la disponibilité des PSL.

Les différentes alternatives à la transfusion inscrites dans les recommandations de l'HAS sont les suivantes :

- apport de fer : uniquement en cas de carence martiale ;
- érythropoïétine en préopératoire de chirurgie orthopédique hémorragique en cas d'anémie modérée (10 à 13 g/dl) avec perte de sang estimée à 90 à 1800 ml ;
- acide tranexamique :
 - en péri-opératoire d'une chirurgie hémorragique ;
 - en contexte de polytraumatisé dans les trois premières heures (1 g IVL/10 minutes, puis 1 g IV/8 heures).
- facteur VII recombinant activé – pas d'utilisation systématique ;
- récupération-retransfusion :
 - peropératoire :
 - chirurgie cardiaque et vasculaire ;
 - contre-indications : infection, utilisation de colles biologiques ;
 - si volume réinjecté > 1 litre, un lavage est nécessaire.
 - postopératoire dans les six premières heures au maximum après l'intervention (arthroplastie prothétique du genou, récupération d'un hémothorax).
- transfusion autologue programmée, essentiellement dans un contexte de phénotype rare.

B. Transfusion chez l'enfant et le nouveau-né

B Compte tenu de l'immaturation immunologique et de la faible volémie, la transfusion du fœtus, du nouveau-né et de l'enfant présente des particularités qui sont décrites dans le tableau 23.7.

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 de répondre soit immédiatement (antigènes du système ABO), soit de façon différée (autres groupes) – liée à une capacité intrinsèque de l'individu de 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).

Références

[1] Décision du 4 juin 2020 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

[2] Recommandations de bonne pratique HAS-ANSM : Quelle place pour la transfusion des plasmas thérapeutiques ? 2016 <http://www.has-sante.fr>.

Pour en savoir plus

Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire.

Recommandations de bonne pratique HAS-ANSM : Transfusion de plaquettes : produits, indications – Méthode – Recommandations pour la pratique clinique – Recommandations. Octobre 2015.

Recommandations de bonne pratique HAS-ANSM : Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives Anesthésie, réanimation, chirurgie, urgence Novembre 2014.

IV

Entraînement

Dossiers progressifs

Énoncés et questions

Dossier progressif 1

Une femme de 41 ans est admise aux urgences devant un tableau d'asthénie, de palpitations et de dyspnée. À l'examen clinique, on observe une tachycardie (110/min) avec souffle systolique. L'interrogatoire retrouve une perte de poids de 3 kg en 4 mois. Elle ne prend pas de médicament au long cours, n'a pas d'enfant, ni de régime particulier. Sa mère est d'origine antillaise.

Question 1

Quels examens paracliniques pouvez-vous prescrire pour explorer la maladie de votre patient ?

- A Ionogramme sanguin.
- B Numération-formule sanguine.
- C Bilan d'hémostase (TP, TCA).
- D Bilan enzymatique hépatique.
- E Dosage bêta-hCG.

Question 2

Le résultat de la numération sanguine est hémoglobine 4,4 g/dl, VGM 53,8 fL, CCMH 28,6 g/dl, TCMH 15,4 pg, leucocytes 5,9 G/l (formule sanguine normale) et plaquettes 774 G/l montrant :

- A Une polyglobulie.
- B Une anémie normocytaire.
- C Une anémie microcytaire.
- D Une leucocytose.
- E Une thrombocytose.

Question 3

Quel examen de première intention prescrivez-vous pour établir le diagnostic ?

- A Le dosage du fer.
- B Le dosage de la ferritine.
- C Le dosage de la transferrine.
- D Le dosage de l'hepcidine.
- E Le dosage de l'hémosidérine.

Question 4

La ferritine est à 3 µg/l (normales de 20 à 200) orientant le diagnostic vers :

- A Une thalassémie.
- B Une porphyrie.
- C Une inflammation chronique.
- D Une anémie par carence martiale.
- E Une anémie par carence en folates.

Question 5

Au vu de la carence martiale, quel(s) examen(s) complémentaire(s) vous semble(nt) pertinent(s) ?

- A Électrophorèse de l'hémoglobine.
- B Dosage du fer.
- C Dosage de la transferrine.
- D Dosage des réticulocytes.
- E Aucune des quatre propositions.

Question 6

Quelles sont les bases du traitement de cette patiente ?

- A Transfusion sanguine.
- B Fer en injection intraveineuse.
- C Fer par voie orale.
- D Vitamine B6.
- E Folates.

Question 7

La prise de fer par voie orale est associée avec des effets secondaires fréquents. Quels sont-ils ?

- A Selles noires.
- B Langue noire.
- C Nausées.
- D Diarrhées.
- E Constipation.

Question 8

Quelle est la durée minimale de traitement par fer par voie orale ?

- A Une semaine.
- B Deux semaines.
- C Un mois.
- D Trois mois.
- E Un an.

Question 9

Le critère d'arrêt du traitement par fer par voie orale est :

- A La normalisation du fer.
- B La normalisation de l'hémoglobine.
- C La normalisation de la ferritine.
- D La normalisation des réticulocytes.
- E La normalisation du VGM.

Question 10

Quelles sont les étiologies de carence martiale à rechercher ?

- A Atteinte digestive.
- B Atteinte gynécologique.
- C Carence d'apport.
- D Carence d'absorption.
- E Anticorps antiferritine.

Question 11

Après 4 mois de traitement, le résultat de la numération sanguine est : hémoglobine 11,4 g/dl, VGM 70,8 fL, leucocytes 6,2 G/l (formule sanguine normale) et plaquettes 374 G/l montrant :

- A** Une correction totale de la numération.
- B** Une anémie microcytaire persistante.
- C** Une anémie normocytaire persistante.
- D** Une microcytose persistante.
- E** Une thrombocytose.

Question 12

Afin d'interpréter ce dernier résultat, quels sont les deux examens qui vous semblent pertinents ?

- A** Électrophorèse de l'hémoglobine.
- B** Dosage du fer.
- C** Dosage de la transferrine.
- D** Dosage des réticulocytes.
- E** Dosage de la ferritine.

Dossier progressif 2

Un étudiant de 21 ans sans antécédent a une altération de l'état général depuis 8 jours, associée à une fièvre à 39,6 °C et une angine rouge. À l'examen clinique, vous notez des adénopathies cervicales bilatérales indolores axillaires modérées et une rate palpable de 3 cm. À l'interrogatoire, il indique avoir eu des relations homosexuelles dans les six derniers mois.

Question 1

Devant cette présentation clinique, vers quelle étiologie vous orientez-vous en premier ?

- A** Un cancer.
- B** Une hémopathie maligne.
- C** Une infection.
- D** Un syndrome dysimmunitaire.
- E** Aucune de ces propositions.

Question 2

Quel examen biologique semble le plus pertinent pour explorer la maladie de votre patient ?

- A** Bilan d'hémostase (TP, TCA).
- B** Bilan hépatique enzymatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL).
- C** Ferritine.
- D** Numération-formule sanguine.
- E** Ionogramme sanguin.

Question 3

Vous avez prescrit un hémogramme dont la numération est la suivante : hématies 5,1 T/l, hématocrite 43,7 %, hémoglobine 14 g/dl, VGM 85 fL, CCMH 32 %, TCMH 28 pg, leucocytes 15 G/l, plaquettes 160 G/l.

Les résultats montrent :

- A** Une anémie hyperchrome normocytaire.
- B** Une anémie hypochrome normocytaire.
- C** Une anémie normochrome normocytaire.
- D** Une anémie normochrome macrocytaire.
- E** Aucune de ces propositions.

Question 4

Les résultats de la numération (hématies 5,1 T/l, hématocrite 43,7 %, hémoglobine 14 g/dl, VGM 85 fL, CCMH 32 %, TCMH 28 pg, leucocytes 15 G/l, plaquettes 160 G/l) montrent également :

- A** Une leucocytose.
- B** Une leucopénie.
- C** Une numération normale.
- D** Une thrombocytose.
- E** Une thrombopénie.

Question 5

La formule sanguine précise la leucocytose : polynucléaires neutrophiles 4,35 G/l, polynucléaires éosinophiles 0,15 G/l, polynucléaires basophiles 0,15 G/l, lymphocytose 6 G/l, monocytes 1,35 G/l, présence de 20 % de cellules mononucléées hyperbasophiles.

La formule montre :

- A** Une lymphocytose.
- B** Une monocytopenie.
- C** Une monocytose.
- D** Une neutropénie.
- E** Une polynucléose.

Question 6

Que représentent les 20 % de cellules mononucléées hyperbasophiles ?

- A** Des blastes.
- B** Des lymphocytes T activés.
- C** Des monocytes activés.
- D** Des précurseurs des polynucléaires.
- E** Aucune des quatre propositions.

Question 7

À ce stade, quelle est votre principale hypothèse diagnostique au regard des informations cliniques et biologiques disponibles ?

- A** Syndrome infectieux lié à un streptocoque.
- B** Syndrome infectieux lié au cytomégalovirus (CMV).
- C** Syndrome infectieux lié au virus EBV.
- D** Syndrome infectieux lié au virus VIH.
- E** Syndrome mononucléosique.

Question 8

Afin de vérifier votre hypothèse diagnostique de syndrome mononucléosique, quels examens complémentaires en première intention sont à réaliser en fonction du contexte clinique ?

- A** Sérologie du virus de la grippe.
- B** Sérologie du CMV.
- C** Sérologie de l'EBV.
- D** Sérologie du VIH.
- E** Sérologie de l'HSV.

Question 9

Les sérologies réalisées donnent les résultats suivants : la sérologie VIH est négative, la sérologie CMV est IgG + IgM -, la sérologie EBV est VCA IgG + VCA IgM + EBNA IgG -. Ces résultats indiquent :

- A** Une infection ancienne du CMV.
- B** Une infection récente du CMV.
- C** Une infection ancienne de l'EBV.

- D** Une infection récente de l'EBV.
E Une infection récente du VIH.

Question 10

Quel est votre diagnostic final au regard des informations cliniques et biologiques disponibles ?

- A** Mononucléose infectieuse.
B Primo-infection à CMV.
C Primo-infection à EBV.
D Primo-infection au VIH.
E Primo-infection à l'HSV.

Question 11

Quel est le traitement que vous allez instaurer chez votre patient ?

- A** Amoxicilline.
B Anti-inflammatoire non stéroïdien.
C Repos de 3 semaines.
D Ganciclovir.
E Paracétamol.

Question 12

Quelle est l'évolution classique de la mononucléose infectieuse ?

- A** Évolution en leucémie aiguë.
B Évolution en lymphome de Burkitt.
C Favorable après traitement antiviral.
D Guérison spontanée en quelques semaines.
E Persistance de l'infection virale sans guérison.

Dossier progressif 3

Anne, 13 ans, est scolarisée en cinquième et pratique la natation. Elle est réglée depuis un an, et depuis quelques mois elle se plaint d'une asthénie qui se majore et s'accompagne d'une dyspnée d'effort. À l'examen clinique, vous trouvez une pâleur cutanéomuqueuse, une tension artérielle à 100/70 mmHg, des ongles particulièrement fragiles, des cheveux secs et cassants. À l'interrogatoire, elle vous rapporte des méno-métrorragies.

Question 1

Quel(s) examen(s) biologique(s) prescrivez-vous ?

- A** Hémogramme.
B Ferritine.
C Récepteur soluble à la transferrine.
D CRP.
E TP, TCA.

Question 2

Les résultats du bilan biologique sont les suivants :

Hématies	4,5 T/l
Hémoglobine	8,0 g/dl
Hématocrite	30 %
VGM	66 fL
CCMH	30,7 g/dl
Plaquettes	300 G/l
Leucocytes	7,8 G/l

Polynucléaires neutrophiles	70 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	24 %
Monocytes	4 %
Réticulocytes	45 G/l
TP	100 %
TCA	1,40
Ferritine	5 µg/l
CRP	7 mg/l

Parmi les interprétations suivantes du bilan biologique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A** Anémie normocytaire normochrome régénérative inflammatoire.
B Anémie microcytaire hypochrome arégénérative par carence martiale.
C Anémie d'origine centrale.
D Anémie d'origine immunologique.
E TP et TCA normaux.

Question 3

Quel(s) examen(s) clinique(s) et complémentaire(s) prescrivez-vous en première intention pour explorer les méno-métrorragies de la patiente ?

- A** Palpation abdominale.
B Toucher vaginal.
C Échographie pelvienne.
D Frottis cervicovaginal.
E Hystérocopie.

Question 4

L'examen gynécologique est sans particularité. Afin de traiter la carence martiale, Anne est supplémentée en fer (sulfate ferreux, 80 mg par jour). Trois mois plus tard, à la fin de son traitement, le bilan biologique de contrôle est le suivant : hémoglobine = 14,0 g/l, plaquettes = 200 G/l, TCA = 1,40 et ferritinémie = 120 µg/l.

Anne se plaint toujours de ménorragies qui sont handicapantes car elle a dû arrêter la natation. À l'interrogatoire, elle rapporte une adénoïdectomie compliquée d'une hémorragie, traitée par cautérisation à l'âge de 7 ans. De plus, sa mère présente des épistaxis à répétition et des ménorragies soulagées par une contraception œstroprogestative, et sa petite sœur a subi une extraction dentaire compliquée d'une hémorragie.

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) hypothèse(s) diagnostique(s) proposez-vous devant l'allongement du TCA de la patiente ?

- A** Déficit en facteur de la voie endogène de la coagulation.
B Anomalie de l'hémostase primaire.
C Déficit en inhibiteur de la coagulation (antithrombine, protéine C et protéine S).
D Hémoglobinopathie.
E Vascularite.

Question 5

Parmi les examens biologiques suivants, quel(s) examen(s) complémentaire(s) prescrivez-vous ?

- A** Dosage des inhibiteurs de la coagulation (anti-thrombine, protéine C et protéine S).
- B** Dosage des facteurs de la voie endogène de la coagulation (facteurs VIII, IX, XI, XII).
- C** Dosage du facteur Willebrand (antigène et activité).
- D** Temps d'occlusion plaquettaire sur PFA 100®.
- E** Temps de saignement.

Question 6

Les résultats du bilan biologique prescrit sont les suivants :

TP	100 %
TCA (M/T)	1,40
Fibrinogène	2,30 g/l
Facteur VIII	25 %
Facteur IX	100 %
Facteur XI	100 %
Facteur XII	100 %
Facteur Willebrand	
– VWF : Ag (antigène)	23 %
– VWF : RCo (activité cofacteur de la ristocétine)	20 %
Temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100	
– Collagène + épinéphrine	> 300 secondes
– Collagène + ADP	> 300 secondes

Parmi les interprétations suivantes du bilan biologique de la patiente, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A** Bilan d'hémostase normal.
- B** Hémophilie A.
- C** Hémophilie B.
- D** Anomalie de l'hémostase primaire.
- E** Maladie de Willebrand.

Question 7

Les résultats des examens complémentaires réalisés dans le cadre d'une consultation d'hémostase spécialisée sont en faveur d'une maladie de Willebrand de type 1 (déficit quantitatif partiel en facteur Willebrand); la patiente est de groupe sanguin O. Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- A** La maladie de Willebrand est la maladie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente.
- B** La maladie de Willebrand est liée à un déficit qualitatif ou quantitatif en facteur Willebrand.
- C** Les sujets de groupe O ont des taux plus élevés de facteur Willebrand que les sujets de groupe non O.
- D** Les taux de facteur Willebrand augmentent au cours de la grossesse.
- E** La maladie de Willebrand est récessive liée à l'X.

Question 8

Quelle(s) est (sont) la (les) manifestation(s) clinique(s) en faveur d'une anomalie de l'hémostase primaire ?

- A** Ecchymoses.
- B** Épistaxis.
- C** Gingivorragies.
- D** Hémarthrose.
- E** Ménorragies.

Question 9

Quel(s) traitement(s) peu(ven)t être proposé(s) dans la maladie de Willebrand ?

- A** Desmopressine (DDAVP) par voie intranasale.
- B** DDAVP par voie intramusculaire.
- C** Acide tranexamique.
- D** Plasma frais congelé.
- E** Concentrés plasmatiques de facteur Willebrand humain.

Question 10

Quelques années plus tard, à l'âge de 20 ans, Anne consulte aux urgences pour céphalées. Le diagnostic retenu est celui de migraine sans aura.

Quel(s) traitement(s) peu(ven)t être proposé(s) pour soulager les crises migraineuses de cette patiente ?

- A** Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- B** Aspirine.
- C** Paracétamol.
- D** Triptans.
- E** Dérivés de l'ergot.

Question 11

Quelques années plus tard, à 23 ans, Anne envisage une grossesse et arrête sa contraception orale. La grossesse se déroule sans problème particulier. À 40 SA, Anne entre en travail spontanément. Son bilan d'hémostase est le suivant : facteur VIII = 45 %, VWF : Ag = 43 % et VWF : RCo = 40 %. L'accouchement est encadré sous couvert de concentrés de facteur Willebrand 2000 UI/j pendant 2 jours puis 1000 UI/j pendant 5 jours.

Quelle(s) précaution(s) faut-il prendre lors de l'accouchement de cette patiente, et en post-partum ?

- A** Péridurale strictement contre-indiquée.
- B** Péridurale après l'injection de concentrés de facteur Willebrand.
- C** Utilisation de forceps et de ventouse contre-indiquée.
- D** Accouchement par voie basse.
- E** Retour à domicile sous acide tranexamique.

Question 12

L'accouchement se passe bien, Anne donne naissance à une petite fille de 3200 g.

Quel(s) est (sont) le(s) mode(s) de transmission génétique de la maladie de Willebrand constitutionnelle ?

- A** Le plus souvent autosomique dominant.
- B** Parfois autosomique récessif.
- C** Récessif lié à l'X.
- D** Toujours autosomique récessif.
- E** Toujours autosomique dominant.

Question 13

Le syndrome de Willebrand acquis mime les signes clinicobiologiques de la maladie de Willebrand constitutionnelle.

Quel(s) argument(s) est (sont) en faveur d'un syndrome de Willebrand acquis ?

- A** La survenue chez un patient âgé.
- B** D'autres cas de déficit en facteur Willebrand dans la famille.
- C** L'absence d'antécédents familiaux de déficit en facteur Willebrand.
- D** L'existence d'une thrombopénie.
- E** La prise d'antivitamines K.

Question 14

Quelle(s) est (sont) la(les) pathologie(s) favorisant l'apparition d'un syndrome de Willebrand acquis ?

- A** Gammopathie monoclonale.
- B** Rétrécissement aortique serré.
- C** Cancer.
- D** Diabète non insulino-dépendant.
- E** Accident vasculaire cérébral.

Question 15

Parmi les propositions suivantes relatives à l'hémophilie A, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** Déficit en facteur IX de la coagulation.
- B** Transmission autosomique récessive.
- C** Présence d'hémarthrose dans les formes sévères.
- D** Gravité du syndrome hémorragique corrélé à la sévérité du déficit en facteur VIII.
- E** Traitement substitutif par facteur VIII plasmatique ou recombinant.

Dossier progressif 4

Monsieur Z., né en 1941, se présente à votre consultation, car il se dit discrètement plus fatigué depuis quelques mois. Ses antécédents sont marqués par une polyarthrite rhumatoïde séronégative, traitée depuis 10 ans par des anti-inflammatoires non stéroïdiens lors des crises douloureuses, et une hypertrophie bénigne de la prostate traitée depuis 4 ans par 1 comprimé d'alfuzosine (Xatral®) par jour. Il est veuf, retraité de l'Éducation nationale, et a un fils en bonne santé. Sur le plan clinique, il est en bon état général malgré une certaine fatigue, qui ne le limite cependant pas dans ses activités (*Performans status* = 1). Son examen clinique est par ailleurs normal.

Il a effectué un hémogramme dont les résultats sont : leucocytes $4 \times 10^9/l$; polynucléaires neutrophiles 86,5 %; polynucléaires éosinophiles 0,6 %; polynucléaires basophiles 0,05 %; lymphocytes 8,5 %; monocytes 4,1 %; hématies $2,8 \times 10^{12}/l$; hémoglobine 10,6 g/dl; VGM 103 fL; plaquettes $196 \times 10^9/l$; réticulocytes 1,4 %.

Question 1

Quelle(s) anomalie(s) de l'hémogramme est (sont) retrouvée(s) ici ?

- A** Anémie normocytaire arégénérative.
- B** Anémie macrocytaire arégénérative.

- C** Anémie macrocytaire régénérative.
- D** Neutropénie.
- E** Polynucléose neutrophile.

Question 2

Quel(s) examen(s) sanguin(s) vous semble(nt) à ce stade justifié(s) pour comprendre la cause de cette anémie ?

- A** Ferritine.
- B** TSH.
- C** Vitamine B9.
- D** Vitamine B12.
- E** Test de Coombs direct.

Question 3

Le bilan que vous avez réalisé est le suivant : TSH 1,9 mU/l (normes : 0,27–4,2); vitamine B12 : 512 ng/l (normes : 191–663); folates : 998 ng/l (normes : 438–1070). Par ailleurs, le reste du bilan biologique standard est normal (créatinine : 67 $\mu\text{mol/l}$, absence d'anomalie du bilan hépatique, absence de syndrome inflammatoire biologique).

Quelle(s) pathologie(s) devez-vous suspecter au terme de ce bilan ?

- A** Un syndrome myéloprolifératif.
- B** Un syndrome lymphoprolifératif.
- C** Un syndrome myélodysplasique.
- D** Une anémie constitutionnelle.
- E** Une anémie hémolytique auto-immune.

Question 4

Quel(s) examen(s) devrez-vous prescrire pour étayer votre hypothèse diagnostique ?

- A** Une biopsie ostéomédullaire.
- B** Un myélogramme.
- C** Un immunophénotype sanguin.
- D** Un frottis sanguin.
- E** Une recherche de transcrite BCR-ABL sanguin.

Question 5

Vous effectuez finalement un myélogramme par ponction sternale chez votre patient. Le résultat est le suivant :

- richesse normale;
- blastes 0 %;
- richesse en mégacaryocytes normale.

Lignée granuleuse :

- myéloblastes 1 %;
- promyélocytes 6 %;
- myélocytes neutrophiles 6 %;
- métamyélocytes neutrophiles 15 %;
- polynucléaires neutrophiles 39 %.

Lignée érythroblastique :

- pro-érythroblastos 0 %;
- érythroblastos basophiles 2 %;
- érythroblastos polychromatophiles 8 %;
- érythroblastos acidophiles 9 %;
- lymphocytes 9 %;
- plasmocytes 1 %.

Conclusion : moelle riche, équilibrée, comportant de nombreux mégacaryocytes souvent dystrophiques (hypolobés). On observe des signes de dysgranulopoïèse marqués (anomalie de segmentation et de

condensation de la chromatine) et de dysérythro-poïèse (macrocytose, cytoplasme feuilleté).

À la lecture de cet examen, quel(s) diagnostic(s) vous semble(nt) devoir être évoqué(s) ?

- A** Leucémie aiguë myéloblastique.
- B** Leucémie aiguë lymphoblastique.
- C** Syndrome myélodysplasique.
- D** Syndrome myéloprolifératif.
- E** Leucémie myéloïde chronique.

Question 6

Après avoir revu l'ensemble des éléments du dossier, le diagnostic de syndrome myélodysplasique (sans excès de blastes avec dysplasie multilignée) est porté. Quel(s) est (sont) l'(les) élément(s) pour établir le pronostic manque(nt) ?

- A** Caryotype médullaire.
- B** Caryotype sanguin.
- C** Caryotype constitutionnel.
- D** Recherche de la mutation *JAK2*.
- E** Recherche de transcrit BCR-ABL.

Question 7

Le caryotype médullaire effectué au moment du myélogramme est le suivant : 47, XY, del(20q) [20 mitoses]. Il existe donc une délétion du bras long du chromosome 20 sur l'ensemble des mitoses étudiées. Le patient s'inquiète de ce résultat anormal et vous interroge sur les conséquences éventuelles pour sa famille et notamment son fils et ses petits-enfants. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

- A** Il s'agit d'une anomalie acquise.
- B** Il s'agit d'une anomalie constitutionnelle.
- C** Il n'y a pas de transmission à la descendance.
- D** Il y a une transmission automatique à la descendance.
- E** Il y a 50 % de risque de transmettre l'anomalie à la descendance.

Question 8

Vous présentez le dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire de votre hôpital. Il est conclu que le patient présente un syndrome myélo-dysplasique sans excès de blastes, de faible risque selon le score IPSS et qu'une simple surveillance et à proposer à ce stade. À quel(s) risque(s) est exposé ce patient à l'avenir ?

- A** Un risque élevé de transformation en leucémie.
- B** Un risque faible de transformation en leucémie.
- C** Une espérance de vie de moins d'un an.
- D** Une espérance de vie de plusieurs années.
- E** Une aggravation des cytopénies.

Question 9

Un simple suivi clinicobiologique est donc organisé, tous les 3 mois. Deux ans après votre première consultation, le patient revient aux urgences de l'hôpital. Son examen clinique reste inchangé en dehors d'une grande pâleur cutanéomuqueuse et d'une dyspnée d'effort (grade 3 NYHA).

Son hémogramme est le suivant : leucocytes $8 \times 10^9/l$; polynucléaires neutrophiles 80 % ; lymphocytes 15 % ; monocytes 5 % ; hémoglobine 6,4 g/dl ; VGM 104 fL ; plaquettes $49 \times 10^9/l$.

Quel(s) examen(s) devez-vous prescrire en urgence ?

- A** Électrocardiogramme.
- B** Groupe ABO-rhésus.
- C** Myélogramme.
- D** Recherche d'agglutinines irrégulières.
- E** Test de Coombs direct.

Question 10

Quelle(s) mesure(s) thérapeutique(s) vous semblent devoir être prise(s) en urgence ?

- A** Transfusion en concentré plaquettaire d'aphérèse.
- B** Transfusion en culots globulaires.
- C** Traitement par érythropoïétine.
- D** Transfusion de plasma frais congelé.
- E** Transfusion en concentré plaquettaire standard.

Question 11

Selon votre prescription, deux culots globulaires compatibles sont délivrés par la banque du sang dans votre service, à destination de votre patient

Quel(s) est (sont) le(s) élément(s) que vous devrez impérativement vérifier avant la transfusion sanguine ?

- A** Deux déterminations du groupe sanguin sont nécessaires.
- B** Présence d'une recherche de RAI de moins de 48 heures.
- C** Présence d'une recherche de RAI de moins de 72 heures.
- D** Le groupe du donneur doit être le même que celui du produit sanguin.
- E** Identité du patient.

Question 12

Durant la transfusion du second culot globulaire, le patient présente un épisode de fièvre à 39 °C avec frissons, sans signe de choc ou d'hémolyse. La fièvre cède rapidement, spontanément.

Que devez-vous faire face à une telle situation ?

- A** Arrêter immédiatement la transfusion.
- B** Réduire le débit de transfusion.
- C** Demander la destruction du produit sanguin.
- D** Reprendre la transfusion après amélioration clinique.
- E** Déclarer l'accident au référent d'hémovigilance.

Question 13

Après enquête et examen, il s'agissait d'une réaction fébrile non hémolytique. Le patient a pu être transfusé, au décours, sans récurrence de l'accident hémorragique. Vous avez ensuite effectué un nouveau myélogramme, compte tenu de l'aggravation des cytopénies. Celui-ci retrouve une moelle riche avec persistance de signes de dysmyélopoïèse sur les trois lignées. Le pourcentage de blastes médullaire est de 16 %. Le caryotype retrouve la même anomalie qu'initialement, avec l'apparition d'autres anomalies additionnelles (caryotype complexe).

Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) sont exactes ?

- A** Le patient présente une transformation en leucémie aiguë myéloïde.
- B** Le syndrome myélodysplasique évolue vers une forme de haut risque.
- C** Le patient présente une anémie réfractaire avec excès de blastes.
- D** Le patient présente une anémie réfractaire sidéroblastique.
- E** Le syndrome myélodysplasique reste une forme de faible risque.

Question 14

Ce patient présente donc dorénavant un syndrome myélodysplasique de haut risque.

Parmi les affirmations suivantes concernant les risques évolutifs de cette maladie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Un risque élevé de transformation en leucémie aiguë.
- B** Un risque faible de transformation en leucémie.
- C** Une espérance de vie sans traitement de moins de 1 an.
- D** Une espérance de vie de plusieurs années.
- E** Une aggravation des cytopénies.

Dossier progressif 5

Mme O., 64 ans, consulte pour une asthénie progressive. Ses antécédents comportent un décollement de rétine de l'œil droit sans séquelle, une chirurgie de la cataracte sur le même œil et une hypertension artérielle traitée. Elle suit un programme régulier de mammographies en raison d'antécédents familiaux de cancer du sein.

À l'examen : tension artérielle 120/70 mmHg, fréquence cardiaque 78/min, pas de fièvre et une splénomégalie débordant de 1 cm.

Question 1

Vous prescrivez en première intention :

- A** Une sérologie EBV.
- B** Une radiographie du thorax.
- C** Un immunophénotypage des lymphocytes.
- D** Une numération-formule sanguine.
- E** Une tomodensitométrie abdominale.

Question 2

Le résultat de la numération formule est le suivant :
Numération :

- leucocytes : 2,0 G/l (4,0–11,0);
- érythrocytes : 3,08 T/l (3,60 – 5,00);
- hémoglobine : 107 g/l (115–145);
- hématocrite : 0,31 % (0,34–0,43);
- VMC : 100,3 fL (80,0–100);
- TCMH : 35 pg (27–35);
- CCMH : 346 g/l (330–360);
- IDR : 17,8 % (11,0–14,0);
- thrombocytes : 53 G/l (150–400);
- VMP : 8,9 fL (7,0–11,0).

Formule leucocytaire :

- neutrophiles : 15,4 %-0,3 G/l (1,8–7,7);
- éosinophiles : 1,5 %-0,0 G/l (0,0–0,5);
- basophiles : 0,5 %-0,0 G/l (0,0–0,1);
- lymphocytes : 80,6 %-1,6 G/l (0,8–3,6);
- monocytes : 2,0 %-0,0 G/l (0,3–0,8).

Quelles sont les propositions justes ?

- A** Il y a une pancytopenie.
- B** Il y a une lymphopénie.
- C** Il y a une neutropénie.
- D** Il y a une anémie.
- E** Il y a une thrombopénie.

Question 3

Quels mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'anémie sont écartés d'emblée ?

- A** Hémolyse immunologique.
- B** Envahissement médullaire.
- C** Hypersplénisme.
- D** Syndrome inflammatoire.
- E** Aucun d'entre eux.

Question 4

Quels mécanismes physiopathologiques à l'origine de la thrombopénie sont écartés d'emblée ?

- A** Immunologique.
- B** Coagulation vasculaire disséminée.
- C** Envahissement tumoral.
- D** Hypersplénisme.
- E** Aucun d'entre eux.

Question 5

Vous faites la synthèse clinique et biologique du tableau présenté par cette patiente.

Quels diagnostics sont possibles devant l'association pancytopenie et splénomégalie ?

- A** Un cancer métastatique.
- B** Une leucémie lymphoïde chronique.
- C** Une leucémie aiguë myéloïde.
- D** Un lymphome malin non hodgkinien.
- E** Une cirrhose post-hépatite.

Question 6

Le résultat de la biologie standard vous parvient :

- sodium : 139 mmol/l (135–145);
- potassium : 4,8 mmol/l (3,5–5,0);
- calcium : 2,40 mmol/l (2,12–2,52);
- créatinine : 106 µmol/l (62–106);
- urée : 6,3 mmol/l (2,8–7,0);
- acide urique : 269 µmol/l (145–460);
- bilirubine totale : 8 µmol/l (2–17);

Profil enzymatique hépatobiliaire :

- transaminase ASAT : 37 UI/l (15 – 37);
- transaminase ALAT : 77 UI/l (12–78);
- phosphatase alcaline : 104 UI/l (50-136);
- gamma-glutamyl-transférase : 54 UI/l (15–85);
- lactate déshydrogénase : 226 UI/l (87–241).

Quels autres examens sont nécessaires à ce stade pour établir un diagnostic ?

- A** CRP (*C-reactive protein*).
- B** Protéinurie des 24 heures.
- C** Anticorps antinucléaires.

D Électrophorèse des protéines sériques.

E Hémocultures.

Question 7

Le résultat du myélogramme montre une moelle globalement pauvre avec une infiltration massive par de petits lymphocytes parfois différenciés en plasmocytes. L'ensemble est compatible avec un envahissement médullaire par lymphome lymphoplasmocytaire. L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins et médullaires trouve un clone de lymphocytes B IgM lambda, CD19 + CD20 + CD25- CD10- CD5-.

Le caryotype médullaire est en attente.

Il manque un examen morphologique indispensable avant de pouvoir présenter le dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire. Lequel ?

A Scintigraphie au 6FDG.

B Scintigraphie osseuse.

C Scanner thoraco-abdomino-pelvien.

D Échographie abdominale avec Doppler.

E Examen ORL.

Question 8

Le dossier est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le diagnostic de lymphome lymphoplasmocytaire à localisations médullaire, sanguine et splénique est retenu.

On propose un traitement par rituximab (anticorps anti-CD20) associé à la fludarabine et au cyclophosphamide pour un total de 6 cures.

En général, quels sont les éléments caractérisant la décision thérapeutique prise en réunion de concertation pluridisciplinaire ?

A Elle tient compte des données de référence sur la maladie.

B Elle instaure un traitement obligatoirement suivi par le médecin.

C Elle tient compte du bilan d'extension.

D Elle tient compte des données d'identification de l'hémopathie.

E Elle est communiquée au médecin traitant.

Question 9

Quels sont les risques de l'association thérapeutique (anticorps monoclonal et chimiothérapie) proposée chez cette patiente ?

A Anémie mal tolérée.

B Infections.

C Réaction de type allergique.

D Syndrome hémorragique.

E Rupture de rate.

Question 10

À J + 7 de la première cure de traitement, le médecin traitant vous appelle du domicile de la patiente car elle se sent essoufflée, a saigné du nez et a craché un peu de sang. Elle n'a pas de fièvre. À l'examen, il a remarqué des taches purpuriques, une ecchymose de l'avant-bras et un purpura du palais. La splénomégalie est toujours palpable. La tension artérielle est à 115/70 mmHg.

Quelle est votre attitude ?

A Vous prescrivez pour le lendemain une numération-formule sanguine en laboratoire de ville.

B Vous débutez en urgence une antibiothérapie orale.

C Vous prescrivez une mèche hémostatique.

D Vous hospitalisez la patiente en urgence.

E Vous appelez pour une consultation d'hématologie rapprochée (dans les 7 jours).

Question 11

La numération demandée en urgence montre : hémoglobine 78 g/l, leucocytes 1 G/l, plaquettes 12 G/l.

Vous prescrivez une transfusion de plaquettes; de quoi avez-vous besoin ?

A D'une recherche d'anticorps anti-HLA.

B D'une recherche d'agglutinines irrégulières de moins de 3 jours.

C Du poids de la patiente.

D Du consentement écrit de la patiente.

E De deux déterminations du groupe sanguin ABO rhésus.

Question 12

Dans ce contexte de thrombopénie, qu'est-ce qui justifie la transfusion plaquettaire ?

A Le purpura cutané.

B Le purpura du voile du palais

C Le taux de plaquettes à 12 G/l.

D La splénomégalie.

E La fièvre.

Question 13

À quoi sert l'irradiation gamma des produits sanguins ?

A Prévenir les réactions allergiques sévères.

B Prévenir l'activation des lymphocytes.

C Prévenir les infections virales.

D Prévenir la maladie du greffon post-transfusionnelle.

E Prévenir les infections bactériennes.

Question 14

Cette patiente a aussi une indication de transfusion de concentrés de globules rouges.

En dehors de l'incompatibilité ABO, quelles sont les complications per- ou post-transfusionnelles immédiates ?

A Œdème pulmonaire lésionnel (TRALI).

B Rupture de rate.

C Réaction allergique.

D Hémochromatose.

E Œdème pulmonaire de surcharge.

Question 15

Immédiatement après la fin de la transfusion, la patiente se sent plus essoufflée. La TA est de 150/100 mmHg. L'auscultation montre des fins crépitations des bases et vous pensez à une surcharge post-transfusionnelle. La situation rentre dans l'ordre en quelques heures.

Quelle est la mesure de prévention recommandée et à mettre en place à la prochaine transfusion ?

- A** Transfusion en concentrés déplasmatisés.
- B** Transfusion lente (par exemple 1 concentré de globules rouges > 2–3 heures).
- C** Prescrire systématiquement un diurétique avant transfusion.
- D** Transfusion en hospitalisation conventionnelle (24 heures).
- E** Prescrire un antihistaminique avant transfusion.

Dossier progressif 6

Un homme âgé de 70 ans consulte pour épistaxis récurrentes depuis plusieurs semaines, céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles, prurit à l'eau et hépatalgies. Aucun antécédent notable n'est retrouvé. À l'examen clinique, vous observez une érythrose faciale. Il n'y a pas de rate palpable. Le foie est sensible à la palpation et augmenté de volume. L'auscultation cardiopulmonaire est normale.

Le bilan réalisé montre :

- leucocytes : 16 G/l ;
- neutrophiles : 13,1 G/l ;
- lymphocytes : 2,5 G/l ;
- monocytes : 0,4 G/l ;
- éosinophiles : 0,1 G/l ;
- basophiles : 0,1 G/l ;
- globules rouges : 6,7 T/l ;
- hémoglobine : 21 g/dl ;
- hématocrite : 61 % ;
- VGM : 90 fL ;
- CCMH : 34 ;
- plaquettes : 610 G/l ;
- CRP : normale ;
- ASAT : 300 UI/l (normale < 40 UI/l) ;
- ALAT : 450 UI/l (normale < 41 UI/l) ;
- PAL : 120 UI/l (normale < 130 UI/l) ;
- gamma-GT : 46 UI/l (normale < 61 UI/l) ;
- bilirubinémie totale : normale.

Question 1

Quelle(s) anomalie(s) de la NFS observez-vous ?

- A** Thrombocytose.
- B** Polyglobulie.
- C** Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.
- D** Hyperéosinophilie.
- E** Microcytose.

Question 2

Quel(s) est (sont) le(s) signe(s) clinique(s) qui peu(ven)t s'expliquer par le chiffre de l'hématocrite quelle qu'en soit la cause ?

- A** Érythrose faciale.
- B** Céphalées.
- C** Vertiges.
- D** Bourdonnement d'oreilles.
- E** Prurit à l'eau.

Question 3

Les résultats de l'hémogramme sont confirmés sur une nouvelle numération. Quel(s) diagnostic(s) pouvez-vous envisager ?

- A** Leucémie myéloïde chronique.
- B** Maladie de Vaquez.
- C** Thrombocytémie essentielle.
- D** Métastases osseuses de cancer.
- E** Abscès profond.

Question 4

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) peut-on retenir en faveur d'une maladie de Vaquez ?

- A** Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.
- B** Thrombocytose.
- C** Polyglobulie.
- D** Mutation de *JAK2*.
- E** Absence d'autre cause de polyglobulie.

Question 5

Une mutation de *JAK2-V617F* a été recherchée sur un prélèvement sanguin chez votre patient et revient positive.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) la concernant ?

- A** Elle n'est retrouvée que dans la maladie de Vaquez.
- B** Elle explique l'indépendance des progéniteurs érythroïdes à l'EPO dans la maladie de Vaquez.
- C** Elle conduit à l'activation de la tyrosine kinase *JAK2*.
- D** Elle disparaît sous traitement par hydrocarbamide.
- E** Elle n'est présente que dans la lignée érythroïde.

Question 6

Le diagnostic de maladie de Vaquez est retenu.

Quel(s) est (sont) le(s) risque(s) immédiat(s) qu'encourt potentiellement ce patient ?

- A** Thrombose cérébrale.
- B** Embolie pulmonaire.
- C** Syndrome coronarien aigu.
- D** Thrombose de la veine porte.
- E** Crise de goutte.

Question 7

Le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari est évoqué chez ce patient.

Quel(s) examen(s) effectuez-vous pour le confirmer en première approche ?

- A** Échographie hépatique.
- B** IRM hépatique.
- C** Scanner hépatique.
- D** Biopsie hépatique.
- E** Doppler des veines sus-hépatiques.

Question 8

Le diagnostic de Budd-Chiari est confirmé. Parmi les suivants, quel(s) traitement(s) antithrombotique(s) pouvez-vous instaurer ?

- A** Héparine de bas poids moléculaire.
- B** Aspirine + clopidogrel.

- C Aspirine + ticagrelor.
- D Anti-vitamine K.
- E t-PA recombinant (altéplase).

Question 9

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) pouvez-vous prescrire pour traiter cette thrombose veineuse par HBPM ?

- A Énoxaparine 4000 UI anti-Xa 1 fois par jour en injection sous-cutanée.
- B Énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg 2 fois par jour en injection sous-cutanée.
- C Tinzaparine 4500 UI anti-Xa 1 fois par jour en injection sous-cutanée.
- D Tinzaparine 100 UI anti-Xa/kg 2 fois par jour en injection sous-cutanée.
- E Tinzaparine 175 UI anti-Xa/kg 1 fois par jour en injection sous-cutanée.

Question 10

Avant d'introduire ce traitement par HBPM, quel(s) examen(s) devez-vous absolument demander ?

- A Recherche de facteur V Leiden.
- B Uricémie.
- C Clairance de la créatinine.
- D Gaz du sang.
- E Dosage de la protéine C.

La clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft est à 70 ml/min.

Question 11

Si la clairance de la créatinine avait été à 15 ml/min, quel(s) modification(s) thérapeutique(s) auriez-vous apporté au traitement ?

- A Aucune modification.
- B Remplacement de l'HBPM par du fondaparinux.
- C Remplacement de l'HBPM par de l'héparine non fractionnée.
- D Remplacement de l'HBPM par du rivaroxaban.
- E Remplacement de l'HBPM par du dabigatran.

Question 12

Quelle(s) thérapeutique(s) utilisez-vous chez ce patient ?

- A Hydrocarbamide (Hydréa®).
- B Imatinib (Glivec®).
- C Saignées.
- D Cyclophosphamide.
- E Ruxolitinib (Jakavi®).

Un traitement par saignées et hydrocarbamide (Hydréa®) est mis en route.

Huit ans plus tard le patient, qui a été perdu de vue depuis 3 ans, présente une importante splénomégalie douloureuse. La numération est la suivante :

- leucocytes : 2,1 G/l ;
- neutrophiles : 1,05 G/l ;
- lymphocytes : 0,74 G/l ;
- monocytes : 0,4 G/l ;
- éosinophiles : 0,06 G/l ;
- basophiles : 0,04 G/l ;
- myélocytes : 3 % ;
- métamyélocytes : 2 % ;

- érythroblastes : 5 % ;
- globules rouges : 3,3 T/l ;
- hémoglobine : 8,6 g/dl ;
- hématocrite : 29,6 % ;
- VGM : 89 fL ;
- CCMH : 29,1 ;
- plaquettes : 110 G/l.

Question 13

Devant cette numération, quel(s) diagnostic(s) peut-on évoquer ?

- A Aplasie médullaire.
- B Métastase de cancer.
- C Myélofibrose secondaire.
- D Maladie de Biermer.
- E Leishmaniose viscérale.

Question 14

Le diagnostic de myélofibrose médullaire secondaire est évoqué.

Quel(s) examen(s) pratiquez-vous pour le confirmer ?

- A Myélogramme.
- B IRM osseuse du rachis.
- C Biopsie ostéoméduillaire.
- D Scanner abdominal.
- E Durée de vie des plaquettes marquées à l'indium 111.

Question 15

Parmi les thérapeutiques suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) utilisée(s) dans la myélofibrose secondaire de façon générale ?

- A Allogreffe de moelle osseuse.
- B Ruxolitinib (Jakavi®).
- C Autogreffe de moelle osseuse.
- D Chimiothérapie intensive.
- E Cyclophosphamide (Endoxan®).

Dossier progressif 7

Gabriel, âgé de 6 ans, se présente aux urgences pédiatriques le 28 janvier. Il n'a pas d'antécédents personnels ni familiaux. Ses vaccinations sont à jour et il présente une bonne croissance staturopondérale et un développement psychomoteur normal. Il est en CP. L'histoire remonte au mois de décembre précédent avec l'apparition d'ecchymoses sur les bras et les jambes alors que le père le contient lors d'accès de colère. En effet, la naissance récente d'une petite sœur semble l'avoir perturbé. Un avis pédopsychiatrique est même sollicité début janvier. Mais de plus en plus d'ecchymoses apparaissent associées à une pâleur et une asthénie.

À son arrivée aux urgences pédiatriques, on constate :

- fièvre à 38,3 °C ;
- poids = 26 kg (+ 2 DS) pour 112 cm (M) ;
- pouls = 93, TA = 118/39 ;
- asthénie, pâleur, ecchymoses à la face antérieure des jambes ;
- adénopathies infracentimétriques inguinales et cervicales ;

- hépatomégalie à 2 travers de doigts, pas de splénomégalie;
- souffle systolique 2/6^e;
- reste de l'examen clinique normal.

Question 1

Qu'évoque, en premier lieu, la présentation clinique de Gabriel ?

- A** Une maladie constitutionnelle de l'hémostase.
- B** Une aplasie médullaire.
- C** Une maltraitance.
- D** Une leucémie aiguë.
- E** Une cytopénie auto-immune isolée.

Question 2

Quels sont les éléments de l'observation témoignant de l'insuffisance médullaire ?

- A** Asthénie.
- B** Pâleur.
- C** Ecchymoses.
- D** Colères.
- E** Fièvre.

Question 3

Par ordre de fréquence chez l'enfant, quelle est l'hétopathie à rechercher ?

- A** Leucémie aiguë à cellules dendritiques.
- B** Leucémie lymphoïde chronique.
- C** Leucémie aiguë myéloblastique.
- D** Leucémie aiguë lymphoblastique.
- E** Leucémie myéloïde chronique.

Question 4

Parmi les examens suivants, quels sont ceux que vous réalisez aux urgences à visée diagnostique et préthérapeutique ?

- A** Hémogramme.
- B** Bilan lipidique.
- C** Groupe sanguin.
- D** LDH.
- E** Caryotype sanguin.

Question 5

Parmi celles proposées, quelles complications cliniques aiguës sont à rechercher de principe en cas de syndrome tumoral important ?

- A** Leucostase pulmonaire.
- B** Cataracte.
- C** Urticaire géante.
- D** Leucostase cérébrale.
- E** Compression médiastinale.

Question 6

La NFS-pl de Gabriel est la suivante :

- Hb : 7,8 g/dl;
- plaquettes : 16 000/mm³;
- GB : 6 770/mm³;
- PNN : 473/mm³;
- lymphocytes : 3 791/mm³.

Cette numération fait évoquer deux diagnostics principaux, lesquels ?

- A** Aplasie médullaire acquise.
- B** Leucémie aiguë.
- C** Maladie de Hodgkin.

- D** Méningite bactérienne.
- E** Infection virale banale.

Question 7

Quel examen doit être réalisé en priorité pour porter le diagnostic de leucémie aiguë ?

- A** Biopsie ostéomédullaire.
- B** Ponction médullaire (myélogramme).
- C** Ponction lombaire.
- D** Ponction ganglionnaire.
- E** Radiographie de thorax.

Question 8

Quels prélèvements complémentaires seront nécessaires au diagnostic ?

- A** Ponction testiculaire.
- B** Ponction lombaire.
- C** Radiographie du thorax.
- D** Ponction ganglionnaire.
- E** Prélèvement sanguin pour caryotype constitutionnel.

Question 9

Le myélogramme montre une moelle riche envahie par 90 % de blastes de grande taille très basophiles à rapport nucléocytoplasmique élevé.

Quels examens seront réalisés sur les prélèvements médullaires complémentaires ?

- A** Caryotype classique (en bandes).
- B** FISH.
- C** Immunophénotypage.
- D** Cytochimie.
- E** Recherche de transcrits de fusion récurrents.

Question 10

L'analyse immunophénotypique et génétique des blastes est indispensable :

- A** Au diagnostic de sous-type.
- B** À la classification pronostique.
- C** À la stratification thérapeutique.
- D** À la tarification de l'activité.
- E** À l'appréciation des séquelles à long terme.

Question 11

Quelles sont, parmi les suivantes, les caractéristiques initiales qui contribueront au pronostic global ?

- A** Sexe.
- B** Âge.
- C** Présence de certaines anomalies génétiques récurrentes spécifiques dans les blastes.
- D** Atteinte neuroméningée.
- E** Atteinte testiculaire.

Question 12

Les blastes de Gabriel sont de type pré-B à l'immunophénotypage et le LCR montre 2 leucocytes sans blastes au Cytospin®.

Comment définiriez-vous la leucémie aiguë de Gabriel ?

- A** Leucémie aiguë lymphoblastique, non hyperleucocytaire, sans atteinte neuroméningée.
- B** Leucémie aiguë lymphoblastique mature, non hyperleucocytaire, sans atteinte neuroméningée.

- C** Leucémie aiguë lymphoblastique pré-B, hyperleucocytaire, sans atteinte neuroméningée.
- D** Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, sans atteinte neuroméningée.
- E** Leucémie aiguë lymphoblastique, non hyperleucocytaire, avec atteinte neuroméningée.

Question 13

Le traitement est débuté en hospitalisation. Listez les grands principes généraux de la prise en charge.

- A** Centre spécialisé en hématologie pédiatrique.
- B** Passage en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- C** Arrêt transitoire de la scolarité.
- D** Vaccination antivaricelle de Gabriel.
- E** Pas d'accès possible aux essais cliniques en pédiatrie.

Question 14

Quels éléments de réponse précoce seront évalués au cours du premier mois et entreront dans l'appréciation pronostique ?

- A** La corticosensibilité dans la moelle osseuse (MO) à J8 du traitement.
- B** La rémission cytologique dans la MO.
- C** Le taux de transaminases à J8.
- D** La fonction cardiaque ventriculaire gauche de départ.
- E** La maladie résiduelle dans la MO de rémission.

Question 15

Quelles affirmations, concernant le traitement de Gabriel, sont justes ?

Celui-ci comprendra :

- A** Obligatoirement une greffe.
- B** Une irradiation neuroméningée prophylactique.
- C** Deux ans et demi de polychimiothérapie.
- D** Conduira à plus de 80 % (en moyenne) de chance de guérison à 5 ans.
- E** La nécessité d'un suivi à long terme.

Dossier progressif 8

Une femme de 45 ans consulte son médecin traitant pour une toux d'augmentation progressive depuis 2 mois, une fatigue et un amaigrissement de 3 kg. La radiographie pulmonaire qu'il fait pratiquer montre un petit élargissement du médiastin supérieur et moyen avec un index médiastino-thoracique à 0,30. L'examen clinique est normal.

Question 1

Parmi les propositions suivantes, quels sont les diagnostics qui peuvent être évoqués ?

- A** Cancer du poumon.
- B** Cancer du testicule.
- C** Maladie des griffes du chat.
- D** Lymphome malin non hodgkinien.
- E** Sarcoïdose.

Question 2

Quels sont les examens simples que vous allez faire pratiquer en première intention ?

- A** Hémogramme.
- B** CRP.
- C** Alpha-fœtoprotéine.
- D** Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- E** Sérologie VIH.

Question 3

La biopsie permet de conclure à une maladie de Hodgkin de type scléronodulaire.

Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan d'extension systématique d'une maladie de Hodgkin (y compris les examens pratiqués en première intention) ?

- A** Ponction lombaire.
- B** Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- C** TEP scanner.
- D** Myélogramme.
- E** Biopsie ostéoméduillaire.

Question 4

Parmi les signes cliniques suivants, quels sont ceux qui correspondent à des signes cliniques d'évolutivité ?

- A** Fièvre > 38 °C non expliquée par un épisode infectieux.
- B** Amaigrissement.
- C** Sueurs nocturnes.
- D** Prurit.
- E** Douleur des adénopathies pathologiques à l'injection d'alcool.

Question 5

Le bilan d'extension montre des localisations médiastinales et sus-claviculaires profondes sans autres anomalies. Il n'existe pas de signes cliniques d'évolutivité. De quel stade s'agit-il ?

- A** IA.
- B** IB.
- C** IIA.
- D** IIB.
- E** IIIA.

Question 6

Parmi les critères suivants, quels sont ceux intervenant dans le pronostic (score pronostique international) de la maladie de Hodgkin ?

- A** Lymphopénie.
- B** OMS.
- C** Âge.
- D** Stade IV.
- E** Hémoglobine.

Question 7

Le traitement va comprendre une chimiothérapie de type adriamycine, bléomycine, velbe, déticène et une irradiation des aires ganglionnaires envahies.

Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan préthérapeutique ?

- A** Bilan hépatique.
- B** Spermogramme.

- C Échographie cardiaque.
- D Bilan prétransfusionnel.
- E Épreuves fonctionnelles respiratoires.

Question 8

En cours de chimiothérapie survient une fièvre, 10 jours après le traitement. Que faites-vous à l'arrivée du patient à l'hôpital ?

- A NFS, plaquettes.
- B Hémoculture.
- C Dosage CRP.
- D Antibiothérapie à large spectre à commencer dès le bilan pratiqué.
- E Antibiothérapie ciblée sur les résultats des examens bactériologiques.

Question 9

Parmi ces complications, quelles sont celles pouvant survenir à distance de ce traitement ?

- A Zona.
- B Deuxième cancer.
- C Fibrose pulmonaire.
- D Myélodysplasie.
- E Insuffisance cardiaque.

Question 10

Douze ans plus tard, alors que la patiente est en rémission, elle consulte pour une fatigue progressive. L'hémogramme pratiqué par le médecin traitant montre les résultats suivants :

- GR : $3 \times 10^{12}/l$, Hb : 98 g/l, Ht : 27 %, VGM : 90 fL ;
- GB : $2,2 \times 10^9/l$, PN : $0,75 \times 10^9/l$;
- plaquettes : $65 \times 10^9/l$.

Que peut-on en déduire ?

- A Anémie normocytaire.
- B Anémie macrocytaire.
- C Neutropénie.
- D Thrombopénie.
- E Pancytopénie.

Question 11

Quels sont les diagnostics pouvant être évoqués ?

- A Aplasie médullaire.
- B Myélodysplasie induite par la chimiothérapie.
- C Rechute de sa maladie de Hodgkin.
- D Leucémie aiguë.
- E Transformation en lymphome malin non hodgkinien.

Question 12

Parmi les examens suivants, quels sont ceux que vous demandez en première intention ?

- A Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- B Myélogramme.
- C Coloration de Perls.
- D Caryotype médullaire.
- E Biopsie ostéomédullaire.

Question 13

Le myélogramme montre qu'il s'agit d'une leucémie aiguë myéloblastique chimio-induite à caryotype complexe.

Quels sont les examens à pratiquer dans le bilan préthérapeutique :

- A Bilan hépatique.
- B Bilan d'hémostase.
- C Groupage sanguin.
- D Ponction lombaire.
- E Dosage uricémie.

Question 14

Avant la mise en route de la chimiothérapie d'induction, que faut-il faire ?

- A Hyperhydratation.
- B Alcalinisation.
- C Mettre en route une antibiothérapie.
- D Mettre en route un traitement hypo-uricémiant.
- E Corriger une hypokaliémie.

Question 15

Quand décidez-vous de transfuser des plaquettes ?

- A En cas de thrombopénie inférieure à 100 G/l.
- B En cas de thrombopénie inférieure à 50 G/l.
- C En cas de thrombopénie inférieure à 20 G/l.
- D En cas de survenue d'épistaxis au cours de l'aplasie.
- E En cas de survenue de bulles hémorragiques dans la bouche au cours de l'aplasie.

Dossier progressif 9

Un homme de 28 ans consulte pour l'apparition récente d'une adénopathie axillaire gauche, augmentant rapidement de volume, associée à une atteinte de l'état général avec sueurs nocturnes et des douleurs abdominales.

Son médecin traitant lui fait pratiquer une échographie abdominale qui montre une masse abdominale de 12 cm de diamètre.

Question 1

Parmi les diagnostics suivants quels sont les diagnostics les plus probables ?

- A Cancer digestif métastatique.
- B Lymphome malin non hodgkinien indolent.
- C Lymphome malin non hodgkinien agressif.
- D Lymphome de Burkitt.
- E Leucémie lymphoïde chronique.

Question 2

La biopsie pratiquée en urgence confirme le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules.

Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan d'extension ?

- A Ponction lombaire.
- B Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- C TEP scanner.
- D Myélogramme.
- E Biopsie ostéomédullaire.

Question 3

Le scanner et le TEP scanner montrent des localisations médiastinales, axillaires gauches et ganglionnaires abdominales sans autres anomalies. La biopsie ostéomédullaire est normale.

De quel stade s'agit-il ?

- A II A.
- B II B.
- C III A.
- D III B.
- E IV B.

Question 4

Parmi les facteurs pronostiques suivants, quels sont ceux qui sont dans l'index pronostique international (IPI) ?

- A Lymphopénie.
- B Score OMS ≥ 2 .
- C Stades III-IV.
- D Nombre d'aires ganglionnaires envahies.
- E Augmentation du taux de LDH.

Question 5

Le traitement va comprendre une chimiothérapie de type adriamycine, vincristine, endoxan et prednisone associée au rituximab.

Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan préthérapeutique ?

- A Bilan hépatique.
- B Échographie cardiaque.
- C Phénotype érythrocytaire.
- D Épreuves fonctionnelles respiratoires.
- E IRM cérébrale.

Question 6

Ce lymphome est très rapidement progressif. Quelles sont les complications qui risquent de survenir lors de la mise en route de la chimiothérapie ?

- A Coagulation intravasculaire disséminée.
- B Occlusion intestinale.
- C Syndrome de lyse cellulaire.
- D Perforation intestinale.
- E Aplasie post-chimiothérapie.

Question 7

Quels sont les signes biologiques observés dans le syndrome de lyse cellulaire ?

- A Hypokaliémie.
- B Hyperuricémie.
- C Hyperphosphorémie.
- D Hypercalcémie.
- E Augmentation des LDH.

Question 8

Quelles mesures cliniques et biologiques convient-il de prendre pour la prévention et la surveillance du syndrome de lyse cellulaire ?

- A Mise en route d'une hyperhydratation.
- B Recharge en potassium.
- C Traitement hypo-uricémiant.
- D Surveillance de l'ionogramme.
- E Perfusion de calcium.

Question 9

En cours de chimiothérapie survient une fièvre, 10 jours après l'injection d'une chimiothérapie. Que faites-vous à l'arrivée du patient à l'hôpital ?

- A NFS, plaquettes.
- B Scanner thoracique.

C Hémoculture.

D Antibiothérapie à large spectre à commencer dès le bilan pratiqué.

E Antibiothérapie ciblée sur les résultats des examens bactériologiques.

Question 10

Après la troisième cure, une thrombose veineuse sur chambre implantable est diagnostiquée.

Dans la mesure où la fonction rénale est normale, les mesures thérapeutiques suivantes sont-elles possibles ?

- A Énoxaparine, 100 unités anti-Xa/kg/12 heures, sous-cutanée.
- B Énoxaparine, 100 unités anti-Xa/kg/24 heures, sous-cutanée.
- C Relais par le rivaroxaban 15 mg/12 heures, dès le 1^{er} ou 2^e jour de traitement anticoagulant.
- D Relais par un AVK avec INR cible de 2,5 dès le 1^{er} ou 2^e jour de traitement anticoagulant.
- E Traitement anticoagulant efficace d'une durée de 1 mois.

Question 11

Le cathéter peut être laissé en place :

- A S'il est indispensable.
- B S'il est fonctionnel.
- C S'il est non infecté.
- D Sans maintien d'un traitement anticoagulant après disparition du thrombus.
- E Si dans tous les cas un traitement anticoagulant efficace est maintenu.

Question 12

Quel(s) médicament(s) antithrombotique(s) particulier(s) peu(ven)t être utilisé(s) en cas de mauvaise tolérance clinique avec syndrome cave supérieur ?

- A Antithrombotique.
- B Anticoagulant oral.
- C Anticoagulant IV.
- D Fibrinolytique.
- E Anti-agrégant plaquettaire.

Question 13

Après la 6^e cure, l'hémogramme montre une hémoglobine à 75 g/l faisant porter l'indication d'une transfusion de globules rouges. Une nouvelle RAI est retrouvée négative.

Comment organisez-vous la transfusion ?

- A Transfusion de 2 CGR non phénotypés.
- B Transfusion de 2 CGR phénotypés.
- C Transfusion de 2 CGR phénotypés compatibilisés.
- D Transfusion de 2 CGR phénotypés irradiés.
- E Transfusion programmée le lendemain.

Question 14

Vers la fin de la transfusion du second CGR, le patient fait une montée de température de 1,2 °C et présente quelques frissons. L'infirmière vous appelle.

Quelles décisions prenez-vous ?

- A L'interruption de la transfusion.
- B La poursuite de la transfusion sous paracétamol.

- C La vérification du contrôle ultime ABO.
- D La réalisation d'hémocultures.
- E L'envoi de la poche incriminée en bactériologie.

Question 15

Parmi ces complications, quelles sont celles pouvant survenir à distance de ce traitement ?

- A Zona.
- B Deuxième cancer.
- C Fibrose pulmonaire.
- D Insuffisance rénale.
- E Stérilité.

Question 16

Cinq ans plus tard survient une pancytopenie progressive.

Quels sont les diagnostics qui peuvent être évoqués ?

- A Myélodysplasie induite par la chimiothérapie.
- B Rechute de son lymphome.
- C Leucémie aiguë.
- D Transformation en lymphome malin hodgkinien.
- E Aplasie liée à la prise de médicament.

Dossier progressif 10

Une femme de 50 ans consulte son médecin traitant pour la découverte d'une tumeur axillaire gauche de 2 cm de diamètre, ferme, mobile, indolore, lors de sa toilette.

L'examen clinique ne retrouve pas d'autres adénopathies.

Question 1

Quels sont les diagnostics qui peuvent être évoqués ?

- A Cancer du sein.
- B Mélanome.
- C Maladie des griffes du chat.
- D Lymphome malin non hodgkinien.
- E Pasteurellose.

Question 2

Quels sont les examens que vous faites pratiquer en première intention ?

- A Hémogramme.
- B CRP.
- C Sérologie de toxoplasmose.
- D Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- E Mammographie.

Question 3

Tous les examens pratiqués (hémogramme, dosage de la CRP, radiographies) sont normaux. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien pratiqué dans un deuxième temps ne montre pas d'autres adénopathies.

Quel(s) examen(s) demandez-vous ?

- A TEP scanner.
- B Myélogramme.
- C Biopsie ganglionnaire.
- D IRM mammaire.
- E Ponction ganglionnaire.

Question 4

Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan d'extension systématique d'un lymphome folliculaire (y compris les examens pratiqués en première intention) ?

- A Myélogramme.
- B Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- C CRP.
- D Dosage des LDH.
- E Biopsie ostéoméduillaire.

Question 5

Quels sont les signes cliniques d'évolutivité que vous recherchez ?

- A Anorexie.
- B Fièvre > 38 °C non expliquée par un épisode infectieux.
- C Amaigrissement.
- D Sueurs nocturnes.
- E Indice OMS ≥ 2 .

Question 6

Le bilan d'extension est strictement négatif. Il n'existe pas de signes cliniques d'évolutivité.

De quel stade s'agit-il ?

- A I A.
- B I B.
- C II A.
- D II B.
- E III A.

Question 7

Quels sont les facteurs pronostiques inclus dans l'index pronostique des lymphomes folliculaires (FLIPI) ?

- A Score OMS ≥ 2 .
- B Âge > 60 ans.
- C Stades III-IV.
- D Augmentation du taux de LDH.
- E Hémoglobine.

Question 8

Devant ce stade localisé, il est décidé de faire une radiothérapie exclusive. La patiente est surveillée régulièrement avec une consultation tous les 3 puis tous les 6 mois et un scanner tous les ans.

Trois ans plus tard, elle est hospitalisée en urgence devant une altération rapide de l'état général, de la fièvre et des sueurs nocturnes, des adénopathies cervicales augmentant très rapidement de volume. Le bilan biologique pratiqué à l'entrée montre les résultats suivants :

- GR : $4,2 \times 10^{12}/l$, Hb : 125 g/l ;
- GB : $12,5 \times 10^9/l$, PN : $9,1 \times 10^9/l$;
- plaquettes : $560 \times 10^9/l$;
- CRP : 90 mg/l ;
- LDH : 1260 UI/l (N < 400 UI/l).

Quel(s) est (sont) le(s) diagnostic(s) le(s) plus probable(s) ?

- A Transformation en lymphome agressif (de haut grade).
- B Transformation en leucémie aiguë.
- C Infection.

- D Rechute.
- E Syndrome myéloprolifératif.

Question 9

Sur quels arguments ?

- A Âge de la patiente.
- B Le taux de LDH augmenté
- C Le stade localisé initial.
- D La présence de signes généraux.
- E Les adénopathies rapidement évolutives.

Question 10

La biopsie pratiquée en urgence confirme le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules.

Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan d'extension ?

- A Ponction lombaire.
- B Examen thoraco-abdomino-pelvien.
- C TEP scanner.
- D Scanner cérébral.
- E Myélogramme.

Question 11

Il est décidé d'une chimiothérapie de type adriamycine, vincristine, endoxan et prednisone associée au rituximab et, en cas de négativation du PET scanner après 4 cures, une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan préthérapeutique ?

- A Échographie cardiaque.
- B Bilan prétransfusionnel.
- C Épreuves fonctionnelles respiratoires.
- D Sérologie VIH.
- E Sérologies hépatite B, hépatite C.

Question 12

En cours de chimiothérapie survient une fièvre, 10 jours après l'injection d'une chimiothérapie.

Que faites-vous à l'arrivée de la patiente à l'hôpital ?

- A NFS, plaquettes.
- B ECBU.
- C Scanner thoracique.
- D Hémoculture.
- E Dosage CRP.

Question 13

Que faites-vous au niveau thérapeutique en première intention ?

- A Antibiothérapie à large spectre à commencer dès le bilan pratiqué.
- B Antibiothérapie ciblée sur les résultats des examens bactériologiques.
- C Mise en route d'un traitement par acyclovir.
- D Mise en route d'un traitement par antifongique.
- E Mise en route d'une association de céphalosporine de 3^e génération et d'aminoside.

Question 14

Après la 6^e cure, l'hémogramme montre une hémoglobine à 75 g/l, faisant porter l'indication d'une transfusion de globules rouges. Une transfusion

érythrocytaire est décidée du fait du retentissement clinique de l'anémie. Elle implique de disposer d'un bilan immuno-hématologique prétransfusionnel.

Que doit-il comprendre ?

- A La détermination du groupage sanguin ABO-RH1.
- B La détermination du phénotypage RH-KEL.
- C La détermination du phénotypage étendu.
- D La recherche d'agglutinines irrégulières.
- E La réalisation de l'épreuve directe de compatibilité.

Question 15

La recherche de RAI est retrouvée négative. Comment organisez-vous la transfusion ?

- A Transfusion de 2 CGR non phénotypés.
- B Transfusion de 2 CGR phénotypés.
- C Transfusion de 2 CGR phénotypés compatibilisés.
- D Transfusion en urgence vitale.
- E Transfusion le lendemain.

Question 16

Vers la fin de la transfusion du second CGR, la patiente fait une montée de température de 1,2 °C et présente quelques frissons. L'infirmière vous appelle.

Quelles décisions prenez-vous ?

- A L'interruption de la transfusion.
- B La vérification du contrôle ultime ABO.
- C La réalisation d'hémocultures.
- D L'envoi de la poche incriminée en bactériologie.
- E L'information de l'ETS.

Question 17

Un an après le début des transfusions érythrocytaires, une nouvelle recherche d'agglutinines irrégulières revient positive avec un anticorps anti-JK1.

Quelle est votre attitude ?

- A La détermination du phénotypage étendu.
- B La recherche d'une hémolyse.
- C La déclaration d'un effet indésirable receveur.
- D Un nouveau protocole : phénotypé-compatibilisé.
- E Un nouveau protocole : phénotypé-CMV négatif-irradié.

Dossier progressif 11

Un patient de 63 ans consulte son médecin traitant pour la découverte d'une tuméfaction cervicale.

Il ne signale pas d'amaigrissement, pas de fatigue, ni de perte de poids.

L'examen clinique retrouve une poly-adénopathie cervicale, axillaire, et inguinale bilatérale, ainsi qu'une splénomégalie discrète d'un travers de doigt.

Question 1

Quels sont les diagnostics pouvant être évoqués devant ce tableau clinique ?

- A Lymphome malin non hodgkinien.
- B Toxoplasmose.
- C Leucémie lymphoïde chronique.
- D Leucémie myéloïde chronique.
- E Infection VIH.

Question 2

Quels sont les examens à prescrire en première intention ?

- A** Hémogramme.
- B** CRP.
- C** Sérologie EBV.
- D** Sérologie VIH.
- E** Électrophorèse des protéines.

Question 3

Les résultats de l'hémogramme sont les suivants :

- GR : 4,73 G/l ;
- Hb : 135 g/l ;
- GB : 23,2 G/l ;
- PN : 12 % ;
- polynucléaires éosinophiles : 1 % ;
- basophiles : 0 % ;
- lymphocytes : 84 % ;
- monocytes : 3 % ;
- plaquettes : 230 g/l.

Devant ces résultats, quels examens proposez-vous ?

- A** Sérologie EBV.
- B** Électrophorèse des protéines.
- C** Immunophénotypage des lymphocytes.
- D** Myélogramme.
- E** Caryotype.

Question 4

Devant cette hyperlymphocytose chez un patient de 63 ans, quels sont les diagnostics pouvant être évoqués ?

- A** Infection au VIH.
- B** Lymphome leucémique.
- C** Maladie de Waldenström.
- D** Infection à l'EBV.
- E** Leucémie lymphoïde chronique.

Question 5

L'immunophénotypage montre qu'il s'agit d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Cette LLC est un stade B de Binet. Quels sont les critères qui permettent de définir un stade B de Binet ?

- A** Plus d'une aire ganglionnaire envahie.
- B** Plus de deux aires ganglionnaires envahies.
- C** Plus de trois aires ganglionnaires envahies.
- D** Plaquettes supérieures à 100 G/l.
- E** Lymphocytose supérieure à 4 G/l.

Question 6

Parmi les facteurs pronostiques suivants, quels sont ceux qui concernent la LLC ?

- A** Pic monoclonal ≥ 25 g/l.
- B** Présence de ZAP 70.
- C** Anomalie chromosomique 17 p-.
- D** Translocation 14-18.
- E** État mutationnel des immunoglobulines.

Question 7

Parmi les examens suivants, quels sont ceux que vous prescrivez avant la mise en route du traitement ?

- A** Sérologies hépatites B et C.
- B** Bilan prétransfusionnel.
- C** Sérologie VIH.

D Créatininémie, uricémie.

E Bilan hépatique.

Question 8

La chimio-immunothérapie décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est le traitement de référence de la LLC, associant rituximab, fludarabine et endoxan (6 cures à 4 semaines d'intervalle).

Après la 3^e cure, la femme du patient téléphone parce que son mari présente depuis 24 heures des grands frissons, une fièvre à 39,5 °C et une toux gênante.

Qu'évoquez-vous ?

- A** Une progression de la maladie.
- B** Une allergie aux médicaments.
- C** Une complication infectieuse.
- D** Une pneumopathie.
- E** Une aplasie post-chimiothérapie.

Question 9

Que lui proposez-vous ?

- A** De faire hospitaliser son mari en urgence.
- B** De faire venir le médecin traitant.
- C** De faire pratiquer un hémogramme en urgence.
- D** De faire pratiquer une radiographie pulmonaire.
- E** De faire pratiquer des hémocultures par le laboratoire de ville.

Question 10

Le patient est hospitalisé en urgence.

Que faites-vous à son arrivée ?

- A** Hémocultures.
- B** Radiographie pulmonaire.
- C** Antibiothérapie associant céphalosporine de 3^e génération + aminoside.
- D** Antibiothérapie associant céphalosporine de 3^e génération + quinolone.
- E** Antibiothérapie par glycopeptide.

Question 11

Après chimiothérapie, ce patient est mis en rémission complète (disparition d'adénopathies, normalisation de l'hémogramme et normalisation de la maladie résiduelle).

Parmi les complications suivantes, quelles sont celles qui peuvent survenir ?

- A** Apparition d'un zona.
- B** Rechute de la maladie.
- C** Acutisation en leucémie aiguë.
- D** Survenue d'un 2^e cancer.
- E** Survenue d'une pneumocystose.

Question 12

Trois ans plus tard surviennent une atteinte progressive de l'état général, des sueurs nocturnes, un amaigrissement de 6 kg. L'examen clinique ne retrouve pas le syndrome tumoral et l'hémogramme est normal.

À quelle(s) complication(s) devez-vous penser ?

- A** Complication infectieuse.
- B** Rechute de la maladie.
- C** Acutisation de la maladie.
- D** Syndrome de Richter.
- E** Cancer profond.

Question 13

Quels sont les examens que vous demandez en première intention ?

- A** CRP.
- B** LDH.
- C** Myélogramme.
- D** Biopsie ostéomédullaire.
- E** Scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Question 14

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montre la présence d'une masse abdominale rétropéritonéale de 7 cm de diamètre.

Quels examens demandez-vous pour compléter le bilan à ce stade ?

- A** Myélogramme.
- B** Biopsie ganglionnaire.
- C** PET scanner.
- D** Biopsie ostéomédullaire.
- E** Ponction lombaire.

Question 15

La biopsie ganglionnaire confirme qu'il s'agit bien d'un lymphome B à grandes cellules.

Parmi les facteurs pronostiques suivants, quels sont ceux inclus dans l'index pronostique international (IPI) ?

- A** Augmentation des LDH.
- B** Hémoglobine < 120 g/l.
- C** Âge supérieur à 60 ans.
- D** Plus de 5 aires ganglionnaires envahies.
- E** Sueurs nocturnes.

Dossier progressif 12

Un homme de 45 ans se plaint depuis quelques jours de douleurs abdominales de la fosse iliaque droite sans horaires précis, à type de pesanteur.

Il a perdu 3 kg et dit ne pas avoir d'appétit. Ces douleurs sont mal calmées par le paracétamol.

L'examen clinique retrouve une masse bien limitée de la fosse iliaque droite d'environ 7 cm de diamètre.

Question 1

Quels sont les diagnostics pouvant être évoqués ?

- A** Cancer du testicule.
- B** Cancer du rein.
- C** Cancer du côlon.
- D** Lymphome malin.
- E** Mélanome métastatique.

Question 2

Quels sont les examens que vous demandez en première intention ?

- A** Hémogramme.
- B** CRP.
- C** Échographie abdominale.
- D** Alpha-fœtoprotéine.
- E** LDH.

Question 3

L'hémogramme est normal, la CRP à 30 mg/l, l'alpha-fœtoprotéine normale, les LDH augmentées à

640 UI/l, et l'échographie confirme la masse unique de la fosse iliaque droite sans autre syndrome tumoral intra-abdominal.

Quel(s) examen(s) demandez-vous ?

- A** Ponction lombaire.
- B** TEP scanner.
- C** Biopsie ganglionnaire.
- D** IRM cérébrale.
- E** Échographie testiculaire.

Question 4

La biopsie ganglionnaire pratiquée montre qu'il s'agit d'un lymphome de Burkitt.

Quels examens demandez-vous dans le bilan d'extension de la maladie ?

- A** Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- B** TEP scanner.
- C** Ponction lombaire.
- D** IRM cérébrale.
- E** Biopsie ostéomédullaire.

Question 5

Quels sont les examens que vous demandez dans le bilan étiologique de la maladie ?

- A** Sérologie VIH.
- B** Sérologie hépatite B.
- C** Sérologie hépatite C.
- D** Sérologie EBV.
- E** Sérologie hépatite A.

Question 6

Quels sont les examens que vous demandez dans le bilan préthérapeutique de ce lymphome de Burkitt qui va recevoir une polychimiothérapie (immunothérapie associant rituximab, oncovin, adriamycine, endoxan, méthotrexate à fortes doses et aracytine à fortes doses) ?

- A** Échographie cardiaque.
- B** Sérologie hépatite A.
- C** Sérologie hépatite B.
- D** Sérologie hépatite C.
- E** Épreuves fonctionnelles respiratoires.

Question 7

Le traitement commence par une association d'oncovin, d'endoxan et de corticoïdes à fortes doses.

Quelles sont les complications à redouter chez ce patient dans les cinq premiers jours de traitement ?

- A** Neuropathie à l'oncovin.
- B** Diabète cortico-induit.
- C** Cardiopathie toxique.
- D** Syndrome de lyse cellulaire.
- E** Aplasie post-chimiothérapie.

Question 8

La complication majeure est le syndrome de lyse cellulaire. Quels sont les signes biologiques observés dans le syndrome de lyse cellulaire ?

- A** Hypokaliémie.
- B** Hyperuricémie.
- C** Hyperphosphorémie.
- D** Hypercalcémie.
- E** Augmentation des LDH.

Question 9

Concernant le traitement par méthotrexate à fortes doses, quelles sont les complications habituelles à surveiller au décours du traitement ?

- A** Toxicité rénale.
- B** Toxicité cardiaque.
- C** Toxicité pulmonaire.
- D** Toxicité neurologique.
- E** Toxicité hépatique.

Question 10

Durant l'aplasie de la première cure de chimiothérapie survient à domicile une fièvre à 40 °C. Vous le faites hospitaliser.

Que faites-vous à l'arrivée du patient à l'hôpital ?

- A** NFS, plaquettes.
- B** ECBU.
- C** Scanner thoracique
- D** Hémoculture.
- E** Dosage CRP.

Question 11

Concernant la mise en route de l'antibiothérapie, quelle attitude proposez-vous ?

- A** Mise en route d'une antibiothérapie à large spectre associant céphalosporine de 3^e génération et aminoside.
- B** Mise en route d'une antibiothérapie par vancomycine.
- C** Mise en route d'une antibiothérapie ciblée après le résultat des hémocultures.
- D** Mise en route d'un traitement par antifongiques IV.
- E** Simple surveillance.

Question 12

Durant l'aplasie, vous êtes amené à faire pratiquer une transfusion de GR.

Sur quelles indications ?

- A** Hémoglobine < 100 g/l.
- B** Hémoglobine < 90 g/l.
- C** Hémoglobine < 80 g/l.
- D** Hémoglobine < 70 g/l.
- E** Aplasie post-chimiothérapie.

Question 13

Quel(s) type(s) de culots globulaires transfusez-vous (recherche d'agglutinines irrégulières négatives) ?

- A** Culots globulaires standard.
- B** Culots globulaires déleucocytés.
- C** Culots globulaires phénotypés.
- D** Culots globulaires compatibilisés.
- E** Culots globulaires déplasmatisés.

Question 14

Vous êtes aussi amené à transfuser des plaquettes. Quelles en sont les indications ?

- A** Étiologie centrale (aplasie post-chimiothérapie).
- B** Survenue d'un syndrome hémorragique (hémorragie digestive de volume modéré) associé à la thrombopénie.
- C** Plaquettes < 100 G/l.
- D** Plaquettes < 20 G/l.
- E** Plaquettes < 50 G/l.

Question 15

Parmi ces complications, quelles sont celles pouvant survenir à distance de ce traitement ?

- A** Zona.
- B** Deuxième cancer.
- C** Fibrose pulmonaire.
- D** Neuropathie.
- E** Stérilité.

Dossier progressif 13

Monsieur A., 35 ans, est adressé aux urgences pour une fièvre à 40 °C depuis 24 heures associée à une douleur basithoracique gauche et une dyspnée modérée. Depuis 3 semaines, il présente une asthénie avec une infection ORL d'allure virale, puis une bronchite sans amélioration sous antibiotiques de type macrolides et corticoïdes.

Il a perdu 3 kg. Il a une pression sanguine artérielle à 10/6 mmHg, un pouls à 100 battements/min, une SaO₂ à 94 % au saturomètre en air ambiant. Il a une rate perçue à 5 cm de débord costal et l'auscultation met en évidence un foyer de crépitants de la base gauche. La radiographie thoracique trouve une opacité de la base gauche. L'ECG est normal.

Le bilan biologique est le suivant :

- leucocytes 180 × 10⁹/l ;
- polynucléaires neutrophiles 52 % ;
- lymphocytes 20 % ;
- éosinophiles 3 % ;
- basophiles 3 % ;
- monocytes 5 % ;
- promyélocytes 3 % ;
- myélocytes 9 % ;
- métamyélocytes 11 % ;
- blastes 1 % ;
- hémoglobine 10,9 g/dl ;
- VGM 75 fL ;
- plaquettes 479 × 10⁹/l ;
- CRP 200 mg/l ;
- TCA 38/33 secondes ;
- TP 80 % ;
- fibrine 6,1 g/l ;
- Na 142 mmol/l ;
- K 4,1 mmol/l ;
- créatinine 55 μmol/l ;
- ASAT 19 UI/l ;
- ALAT 23 UI/l ;
- bilirubine 4 μmol/l ;
- phosphatases alcalines 55 μmol/l ;
- gamma-GT 40 mol/l.

Question 1

Parmi les anomalies suivantes, quelles sont celles qui correspondent à cet hémogramme ?

- A** Une myélémie.
- B** Une hyperleucocytose réactionnelle.
- C** Une basophilie.
- D** Une anémie normocytaire.
- E** Une hyperlymphocytose.

Question 2

Comment complétez-vous le bilan en urgence ?

- A** Gazométrie artérielle.
- B** D-Dimères.
- C** Scanner thoracique.
- D** Échographie abdominale.
- E** Angioscanner.

Question 3

En ce qui concerne la douleur basithoracique, vous évoquez :

- A** Une pneumopathie franche lobaire aiguë.
- B** Une embolie pulmonaire.
- C** Un angor.
- D** Un infarctus splénique.
- E** Une tumeur costale.

Question 4

En ce qui concerne l'hémogramme, vous évoquez :

- A** Un syndrome myéloprolifératif.
- B** Une leucémie myélomonocytaire chronique.
- C** Une leucémie myéloïde chronique.
- D** Une myélofibrose primitive.
- E** Une leucémie aiguë.

Question 5

Parmi les examens suivants, sélectionnez le plus approprié pour faire le diagnostic.

- A** Un dosage de la ferritine plasmatique.
- B** Une biopsie de moelle.
- C** Une recherche sanguine de transcrite BCR-ABL.
- D** Une recherche sanguine de la mutation JAK2V617F.
- E** Un dosage sérique de la LDH.

Question 6

Ce type d'hémopathie :

- A** Est fréquemment révélée par une complication infectieuse.
- B** A un marqueur moléculaire BCR-ABL pathognomonique.
- C** Est associé à une immunodépression.
- D** Évolue sous traitement vers une leucémie aiguë.
- E** Est la plus fréquente des leucémies de l'adulte.

Question 7

Quelle anomalie métabolique est fréquemment associée ?

- A** Un syndrome de lyse.
- B** Une hyperkaliémie.
- C** Une hypercalcémie.
- D** Une hyperuricémie.
- E** Une hyponatrémie.

Question 8

Le diagnostic retenu est celui de leucémie myéloïde chronique.

Parmi les anomalies de l'hémostase, laquelle est plus fréquemment observée ?

- A** Hyperfibrinémie.
- B** Temps de saignement allongé.
- C** Déficit en facteur V.
- D** TCA allongé.
- E** Déficit en protéine S.

Question 9

Parmi les examens suivants, un seul est utile pour le diagnostic, lequel ?

- A** Caryotype médullaire.
- B** Fibroscopie bronchique et lavage.
- C** Ponction lombaire.
- D** Immunophénotypage des lymphocytes circulants.
- E** Ponction splénique.

Question 10

Parmi les signes cliniques suivants, lequel est parfois associé à cette présentation ?

- A** Thrombose cérébrale.
- B** Priapisme.
- C** Syndrome de Raynaud.
- D** Fracture osseuse pathologique.
- E** Neuropathie périphérique.

Question 11

Ce tableau clinique est-il compatible avec une rupture splénique justifiant une laparotomie d'urgence ?

- A** Oui.
- B** Non.

Question 12

Ce tableau clinique correspond-il à une leucostase nécessitant une leukaphérèse d'urgence ?

- A** Oui.
- B** Non.

Question 13

Avant de débuter un traitement spécifique de cette maladie, il convient :

- A** D'obtenir la guérison de l'épisode infectieux.
- B** De débuter une hydratation alcaline.
- C** De débuter un hypo-uricémiant.
- D** De réduire la splénomégalie par irradiation.
- E** De s'assurer d'une contraception efficace.

Question 14

Compte tenu de cette présentation clinique, faut-il demander un groupage HLA ?

- A** Oui.
- B** Non.

Question 15

Le produit du gène de fusion BCR-ABL est :

- A** Une tyrosine kinase.
- B** Une sérine/thréonine kinase.
- C** Une phosphatase.
- D** Une métalloprotéinase.
- E** Une bêta-gluco-cérébrosidase.

Question 16

Un traitement médical per os par inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib) est proposé pour la maladie hématologique, assez rapidement efficace et poursuivi ensuite avec des consultations régulières.

Mais 12 mois après le début du traitement, le patient revient avec un amaigrissement, des douleurs osseuses, de la fièvre à 38 °C depuis une semaine et une sensation de gêne abdominale. À l'hémogramme, on note 10 g d'Hb/dl, $15 \times 10^9/l$ leucocytes (formule en attente), plaquettes $105 \times 10^9/l$.

Quelle est l'hypothèse diagnostique ?

- A Toxicité de l'imatinib.
- B Infection.
- C Accélération de la maladie.
- D Nouvelle hémopathie maligne.
- E Purpura thrombopénique immunologique.

Question 17

La formule leucocytaire revient montrant : basophiles 25 %, myélémie 20 %, polynucléaires neutrophiles 35 %, monocytes 2 %, lymphocytes 15 %, éosinophiles 3 %.

Parmi les examens suivants, lesquels sont ceux qui vont permettre le diagnostic ?

- A Immunophénotypage des lymphocytes périphériques.
- B Médullogramme.
- C Immuno-électrophorèse.
- D Caryotype médullaire.
- E Quantification du transcrite BCR-ABL.

Question 18

Le diagnostic de progression est retenu, mais le traitement n'est pas débuté. Quelques semaines plus tard, le patient est réhospitalisé avec des leucocytes à 280 000/mm³ et 85 % de blastes circulants. Le reste de la numération retrouve : hémoglobine, 6,2 g/dl ; VGM, 90 fL, plaquettes à 15 G/L.

Vous évoquez :

- A Leucémie myéloïde chronique en phase chronique.
- B Polyglobulie de Vaquez.
- C Leucémie aiguë.
- D Myélodysplasie.
- E Lymphome de Hodgkin.

Question 19

Quels examens demandez-vous pour mieux typer l'hémopathie ?

- A Myélogramme.
- B Phénotype médullaire.
- C Caryotype.
- D Recherche de transcrite moléculaire.
- E Ponction ganglionnaire.

Question 20

Le bilan de coagulation retrouve une CIVD. Dans la CIVD, on trouve :

- A Un facteur V abaissé.
- B Un TP augmenté.
- C Un TCA diminué.
- D Des plaquettes augmentées.
- E Une hémoglobine inférieure à 7 g/dl.

Question 21

Le bilan métabolique est le suivant : Na, 140 mmol/l ; K, 6 mmol/l ; bicarbonates, 15 mmol/l ; créatinine, 250 μmol/l ; acide urique, 800 μmol/l (260 < N < 450). Il est exact de dire :

- A Il n'y a pas de syndrome de lyse.
- B Dans un syndrome de lyse, le phosphore est abaissé.
- C Dans un syndrome de lyse, le calcium est augmenté.

- D Dans un syndrome de lyse, le rein est épargné. L'insuffisance rénale ici est liée à un autre mécanisme.
- E Le syndrome de lyse entraîne une hyperkaliémie aggravée par l'insuffisance rénale.

Dossier progressif 14

Une femme de 34 ans, originaire de la Guadeloupe, sans antécédents personnels ou familiaux particuliers, consulte aux urgences pour des taches rouges apparues récemment sur les membres inférieurs. Elle relate des céphalées modérées.

L'examen clinique trouve une patiente essoufflée à l'effort, en bon état général. Il existe un purpura pétéchial des membres et du tronc, qui prédomine aux membres inférieurs.

Il n'y a pas de syndrome méningé. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs avec une amorce de trépidation épileptoïde.

Il n'y a pas d'organomégalie.

La NFS est la suivante :

Hématies	2,690,000/mm ³	
– Hémoglobine	7,5 g/100 ml	
– Hématocrite	27,60 %	
– VGM	103 fL	
– TCM.Hb	31,6	
– CCM.Hb	34,5	
Leucocytes	11 000/mm ³	
– Polynucléaires, neutrophiles	8,3 % soit	913/mm ³
– Polynucléaires, éosinophiles	0,1 % soit	11/mm ³
– Polynucléaires, basophiles	0,1 % soit	11/mm ³
– Lymphocytes	90 % soit	9900/mm ³
– Monocytes	1,5 % soit	165/mm ³
Plaquettes	5,000/mm ³	
Réticulocytes	11,0 % hématies	295 900/mm ³

Les autres examens complémentaires trouvent les éléments suivants :

- LDH : 4380 U/l ; bilirubine libre 26 μmol/l ; haptoglobine indosable ;
- transaminases normales ;
- créatininémie : 126 μmol/l ;
- hémostase : TCA P/T 31 secondes/31 secondes ; TQ 80 % ; fibrinogène 4,1 g/l ; D-Dimères positifs ;
- recherche de paludisme négative.

Question 1

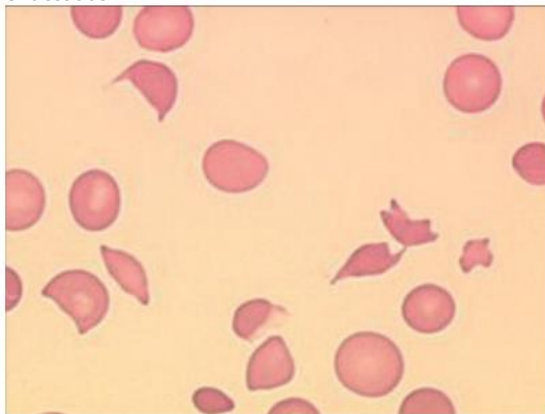
Quels sont les deux examens à réaliser en priorité devant ce tableau ?

- A Un fond d'œil.
- B Un frottis sanguin.

- C Un myélogramme.
- D Un test de Coombs direct.
- E Une recherche d'anticorps anti-plaquettes (MAIPA).

Question 2

Le frottis sanguin est représenté dans la figure ci-dessous.



Sur ce frottis, vous observez typiquement :

- A Une anisocytose.
- B Des dacryocytes (hématies en larme).
- C Des hématies falciformes.
- D Des schizocytes (fragments d'hématies).
- E Des acanthocytes (hématies spiculées).

Question 3

Un syndrome de micro-angiopathie thrombotique (MAT) est mis en évidence.

Lesquels de ces examens complémentaires sont alors nécessaires à ce stade ?

- A Une sérologie VIH.
- B Une exploration de la protéine ADAMTS13 (activité + anticorps anti-ADAMTS13).
- C Un dosage de β -HCG.
- D Un dosage de troponine.
- E Une exploration biochimique et génétique de la voie alterne du complément.

Question 4

ADAMTS13 est la protéase spécifique de clivage :

- A Du facteur Willebrand.
- B Du facteur VIII de la coagulation.
- C Du fibrinogène.
- D De la plasmine.
- E De la thrombopoïétine.

Question 5

Parmi les propositions suivantes concernant le facteur Willebrand, lesquelles sont vraies ?

- A Il est indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et à l'agrégation plaquettaire.
- B Il est la protéine de transport du facteur VIII de la coagulation.
- C Il est la protéine de transport du facteur IX de la coagulation.
- D Son déficit provoque des thromboses veineuses.
- E Son déficit provoque des thromboses artérielles.

Question 6

La thrombopénie sévère et l'insuffisance rénale modérée :

- A Vous évoquent plus particulièrement le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique.
- B Vous évoquent plus particulièrement le diagnostic de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)
- C Suggèrent un déficit sévère (< 10 %) en ADAMTS13.
- D Ne permettent pas de distinguer clairement un type particulier de MAT.
- E Justifient d'attendre le résultat de l'exploration d'ADAMTS13 avant de débiter le traitement.

Question 7

Une carence en vitamine B12 sévère se distingue d'un PTT par les éléments suivants :

- A Des réflexes ostéotendineux vifs.
- B Une macrocytose franche.
- C L'absence de schizocytes.
- D Un taux de LDH plus bas.
- E Le taux de réticulocytes bas.

Question 8

Vous retenez pour le moment le diagnostic de PTT. Vous débutez un traitement par échanges plasmatiques en urgence.

Que choisissez-vous parmi les modalités suivantes ?

- A Échange plasmatique d'une masse et demie de plasma.
- B Remplacement du plasma soustrait par du plasma thérapeutique (volume à volume).
- C Les échanges plasmatiques se font quotidiennement.
- D Les échanges plasmatiques se font trois fois par semaine.
- E Vous préconisez une transfusion plaquettaire avant de mettre en place la voie veineuse centrale.

Question 9

Lesquelles de ces autres mesures adoptez-vous ?

- A Des bolus de solumédrol.
- B Une corticothérapie orale.
- C De l'aspirine à dose anti-agrégante (100 mg/j).
- D Une transfusion de deux concentrés érythrocytaires en cas d'anémie < 7 g/dl.
- E Une anticoagulation par héparine non fractionnée ou HBPM.

Question 10

Après une réponse initiale satisfaisante (plaquettes > 60 G/l avec diminution des LDH à 1500 U/l) au 4^e jour du traitement, on constate au 8^e jour une aggravation de la thrombopénie à 12 G/l avec élévation des LDH. L'examen clinique est normal. L'activité ADAMTS13 étudiée au diagnostic est indétectable (< 10 %) et associée à des anticorps anti-ADAMTS13, confirmant le diagnostic de PTT.

Que proposez-vous ?

- A La poursuite des échanges plasmatiques seuls.
- B L'introduction de rituximab (4 perfusions) en association avec les échanges plasmatiques quotidiens.

- C L'introduction de rituximab (4 perfusions) avec l'arrêt des échanges plasmatiques.
- D L'introduction de rituximab (4 perfusions) avec la poursuite des échanges plasmatiques un jour sur deux.
- E Une splénectomie.

Question 11

Un PTT auto-immun doit faire rechercher les principales situations cliniques suivantes qui lui sont parfois associées :

- A Une infection par le VIH.
- B Une maladie systémique.
- C Une grossesse.
- D Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- E Une chimiothérapie par gemcitabine.

Question 12

La patiente guérit de son épisode.

Que surveillez-vous chez cette patiente au cours du suivi ?

- A NFS, réticulocytes, LDH, haptoglobulinémie, créatininémie.
- B Contrôle de l'activité d'ADAMTS13 en rémission puis seulement en cas de suspicion de rechute.
- C Contrôle de l'activité d'ADAMTS13 en rémission puis trimestriel au long cours.
- D Le contrôle des anticorps anti-ADAMTS13 seuls suffit.
- E Contrôle annuel des FAN, \pm anticorps anti-ADN natif si positifs au diagnostic, et protéinurie.

Question 13

Trois ans plus tard, alors que la patiente va bien et que l'examen clinique et la NFS sont normaux, l'étude systématique de l'activité ADAMTS13 est retrouvée à 27 %, puis 3 mois plus tard < 10 % avec des anticorps anti-ADAMTS13 positifs par ELISA.

Que faites-vous ?

- A Vous poursuivez les surveillances trimestrielles en expliquant à la patiente que le risque de rechute est désormais plus important.
- B Des injections de vincristine.
- C Une nouvelle perfusion de rituximab.
- D Un traitement par ciclosporine.
- E Des perfusions de plasma.

Question 14

Il est exact que l'incidence annuelle du PTT en France est de :

- A < 1 cas par million d'habitants.
- B 2 à 3 cas par million d'habitants.
- C 30 cas par million d'habitants.
- D 1 cas pour 10 000 habitants.
- E 1 cas par 1000 habitants.

Question 15

Il est exact qu'un premier épisode de PTT survenant au cours de la grossesse peut être d'origine congénitale dans :

- A Aucun des cas.
- B < 1 % des cas.

- C 5 % des cas.
- D 25 % des cas.
- E Près de 50 % des cas s'il s'agit d'une première grossesse.

Dossier progressif 15

M. X, 25 ans, se rend aux urgences pour une dyspnée et une orthopnée se majorant depuis plus d'une semaine. Il ne peut pas s'allonger et doit rester en position assise pour respirer. En l'examinant, vous notez un œdème du visage et du cou avec un comblement des creux sus-claviculaire.

Question 1

Quel tableau clinique évoquez-vous en premier ?

- A Un œdème de Quincke.
- B Une épiglottite.
- C Une dyspnée laryngée.
- D Un ganglion de Troisier.
- E Un syndrome cave supérieur.

Question 2

Devant cette présentation évoquant un syndrome cave supérieur, vous demandez une radiographie thoracique qui montre un élargissement du médiastin par une masse médiastinale.

Quelle(s) est (sont) la (les) hémopathies malignes qu'il faut évoquer devant une masse médiastinale ?

- A Lymphome de Hodgkin.
- B Lymphome B diffus à grandes cellules.
- C Lymphome primitif du médiastin.
- D Lymphome lymphoblastique.
- E Leucémie lymphoïde chronique.

Question 3

En dehors d'une hémopathie maligne, quel(s) autre(s) diagnostic(s) peut-on évoquer ?

- A Tératome.
- B Thymome.
- C Cancer bronchopulmonaire.
- D Mélanome.
- E Séminome.

Question 4

Quel(s) examen(s) permettra(ont) de poser le diagnostic avec certitude ?

- A FDG-PET.
- B Fibroscopie bronchique.
- C Biopsie pour examen anatomopathologique.
- D Dosage des marqueurs tumoraux sanguins.
- E Immunophénotypage des lymphocytes circulants.

Question 5

L'analyse de la pièce de biopsie montre qu'il s'agit d'un lymphome de Hodgkin. Vous recevez les résultats suivants : NFS : Hb = 10 g/dl, Ht 0,35 ; CCMH = 35 %, TCMH = 31 pg, VGM = 95 fL, PNN = 13 G/l, lymphocytes 1,5 G/l, monocytes 0,4 G/l, plaquettes 550 G/l.

Concernant l'analyse de l'hémogramme, quelle(s) réponse(s) est (sont) exactes ?

- A Anémie microcytaire hyperchrome.
- B Anémie normocytaire arégénérative.
- C Anémie normochrome.
- D Hyperleucocytose.
- E Thrombopénie.

Question 6

Quel(s) examen(s) biologique(s) demandez-vous pour explorer le mécanisme de l'anémie ?

- A Réticulocytes.
- B Haptoglobine.
- C VS.
- D Bilirubine libre.
- E Coombs direct.

Question 7

Quelle est, selon vous et dans le contexte, la cause la plus probable de l'anémie ainsi décrite (rappel NFS : Hb = 10 g/dl, Ht 0,35 ; CCMH = 35 %, TCMH = 31 pg, VGM = 95 fL, PNN = 13 G/l, lymphocytes 1,5 G/l, monocytes 0,4 G/l, plaquettes 550 G/l) ?

- A Anémie inflammatoire.
- B Anémie par carence martiale.
- C Anémie par carence en folate.
- D Thalassémie.
- E Anémie hémolytique.

Question 8

Quels sont les examens d'imagerie médicale indispensables au bilan d'extension dans un lymphome de Hodgkin ?

- A Scanner cervical/thoracique/abdominopelvien.
- B FDG-PET.
- C Lymphographie bipédieuse.
- D Scintigraphie osseuse.
- E Échographie cardiaque.

Question 9

Le bilan d'extension retrouve des adénopathies inguinales, péri-hépatiques, cervicales et axillaires en plus de la masse médiastinale. La FDG-TEP ne décrit pas d'autre atteinte.

En tenant compte de la présence de sueurs nocturnes, d'une perte de poids de plus de 10 kg en 3 mois, de l'anémie inflammatoire et des résultats du bilan d'extension, comment classeriez-vous la pathologie selon la classification Ann Arbor ?

- A Grade 3b.
- B Stade C.
- C Stade T4, N3, M0.
- D Stade IIIB-b.
- E Score ISS 3.

Dossier progressif 16

Mme R., 54 ans, se présente en consultation pour « anomalies de sa prise de sang » réalisée de façon systématique par son médecin traitant. Elle a comme antécédent une hypertension artérielle traitée depuis 3 ans par bisoprolol.

À l'examen clinique, la patiente est en bon état général. Elle pèse 69 kg pour 158 cm. Elle est apyrétique.

Il n'y a pas d'adénopathie périphérique. L'examen cardiovasculaire et pulmonaire est sans particularité. L'abdomen est souple et indolore. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie palpable, pas de trouble du transit. La NFS montre : hémoglobine : 12,9 g/dl, VGM : 77 fL, Ht : 38 %, plaquettes : 810 G/l, leucocytes : 11,14 G/l, polynucléaires neutrophiles : 8,3 G/l, lymphocytes : 1,9 G/l, monocytes : 0,5 G/l, éosinophiles : 4 G/l, basophiles : 0,04 G/l.

Question 1

Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) de cette NFS :

- A Polynucléose neutrophile.
- B Hyperéosinophilie.
- C Hyperlymphocytose.
- D Microcytose.
- E Thrombocytose.

Question 2

Quel(s) examen(s) prescrivez-vous à visée exploratoire en première intention ?

- A Contrôle du prélèvement de sang sur citrate.
- B CRP.
- C Électrophorèse de l'hémoglobine.
- D Érythropoïétine.
- E Recherche de mutation de *JAK2* sur prélèvement médullaire.

Question 3

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A L'insuffisance rénale est une cause de microcytose.
- B Le volume globulaire moyen calculé est le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies.
- C La microcytose est une des caractéristiques de l'hémolyse chronique.
- D L'anémie microcytaire dans la carence martiale est liée à un défaut de synthèse de l'ADN des hématies.
- E L'hyperthyroïdie est une des étiologies des anémies microcytaires.

Question 4

Quelle(s) est (sont) la (les) étiologie(s) pouvant être associée(s) à une thrombocytose ?

- A Leucémie myéloïde chronique.
- B Splénectomie.
- C Carence vitaminique.
- D Polyglobulie de Vaquez.
- E Corticothérapie.

Question 5

La patiente vous montre sa NFS datant de 3 ans qui ne présente aucune anomalie et celle de l'année dernière avec un taux de plaquettes à 750 G/l.

Quel(s) élément(s) clinique(s) peut(vent) être généralement associé(s) à un syndrome myéloprolifératif ?

- A Une splénomégalie.
- B Une mélanodermie.
- C Un prurit aquagénique.
- D Des érythromélagies.
- E Une hypertrophie gingivale.

Question 6

Quelle(s) anomalie(s) cytogénétique(s) et/ou moléculaires peut(vent) être associée(s) à un syndrome myéloprolifératif ?

- A** Une mutation de *JAK2*.
- B** Une délétion 5q.
- C** Une translocation t(15;17).
- D** Une translocation t(9;22).
- E** Une mutation de *CALR*.

Question 7

Les recherches en biologie moléculaires trouvent une mutation du gène *JAK2*. Au vu de l'ensemble des éléments cliniques et biologiques, quel(s) diagnostic(s) retenez-vous ?

- A** Une maladie de Vaquez.
- B** Une myélofibrose primitive.
- C** Un syndrome myéloprolifératif.
- D** Une leucémie myélomonocytaire chronique.
- E** Une thrombocytémie essentielle.

Question 8

Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) des syndromes myéloprolifératifs ?

- A** Il s'agit d'une hyperproduction de cellules myéloïdes immatures par la moelle osseuse.
- B** La leucémie myéloïde chronique est caractérisée par une fibrose médullaire associée à une hyperproduction médullaire.
- C** Les cellules sanguines produites sont morphologiquement anormales avec un blocage de maturation.
- D** Un des risques est l'évolution vers une leucémie aiguë.
- E** Ils sont souvent associés à une splénomégalie et des adénopathies bilatérales et symétriques.

Question 9

Vous débutez un traitement par aspirine 75 mg par jour.

Quelques mois plus tard, la patiente se présente avec un mollet inflammatoire. L'écho-Doppler trouve une thrombose veineuse profonde en regard des veines poplitées.

La NFS montre un taux de plaquettes à 910 G/l. La créatinine est à 97 $\mu\text{mol/l}$; la patiente pèse 60 kg. La patiente vous dit n'avoir pas pris l'aspirine car elle ne se sentait pas malade.

Quel(s) traitement(s) instituez-vous ?

- A** Injection sous-cutanée quotidienne de fondaparinux avec surveillance de l'activité anti-Xa 3 à 5 heures après l'injection.
- B** Injection sous-cutanée quotidienne d'héparine de bas poids moléculaire avec une surveillance de l'activité anti-Xa 12 heures après l'injection.
- C** Injection sous-cutanée quotidienne de fondaparinux.
- D** Traitement anti-agrégant plaquettaire, 1000 mg par jour.
- E** Introduction des antivitamines K (AVK) entre 4 et 5 jours après le début du traitement par héparinothérapie.

Question 10

La patiente vous demande quelle(s) est (sont) la (les) contre-indication(s) aux AVK.

Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) correcte(s) ?

- A** L'association avec l'aspirine > 1 g par jour.
- B** L'insuffisance hépatocellulaire sévère.
- C** La prise de chou-fleur et de lentilles.
- D** La prise pendant le deuxième trimestre de la grossesse.
- E** La prise de millepertuis.

Question 11

À distance de l'épisode thrombotique, vous suivez régulièrement la patiente. Elle prend un traitement par hydroxyurée (Hydréa®) quotidiennement et de l'aspirine à faible dose. Quelques années plus tard, en consultation, la patiente se plaint d'une asthénie avec des douleurs osseuses et d'un amaigrissement de 6 kg dans les quatre derniers mois avec l'apparition de sueurs nocturnes. À l'examen clinique, vous notez une pâleur cutanéomuqueuse et une tachycardie à 108 bpm. À l'examen clinique, vous trouvez une splénomégalie de 3 travers de doigt sous le rebord costal.

Sa NFS montre :

- hémoglobine : 7,3 g/dl;
- hématocrite : 29 %;
- VGM : 96 fL;
- réticulocytes : 29 G/l;
- plaquettes : 33 G/l;
- leucocytes : 1,4 G/l;
- polynucléaires neutrophiles : 0,62 G/l;
- lymphocytes : 0,3 G/l;
- éosinophiles : 0,1 G/l;
- basophiles : 0,05 G/l;
- monocytes : 0,15 G/l;
- métamyélocytes : 3 %;
- myélocytes : 2 %;
- blastes : 2 %;
- présence de dacryocytes;

Quelle(s) est (sont) votre (vos) hypothèse(s) diagnostique(s) ?

- A** Une leucémie aiguë lymphoblastique.
- B** Un myélome multiple.
- C** Un syndrome de Richter.
- D** Une leucémie myélomonocytaire chronique.
- E** Une myélofibrose secondaire.

Question 12

Vous prescrivez une transfusion de 2 concentrés globulaires.

Quelle(s) est (sont) la (ou les) complication(s) à court terme possible(s) ?

- A** L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel qui survient dans les 6 heures après la transfusion.
- B** Une surcharge volémique.
- C** La surcharge en fer.
- D** L'allo-immunisation antileucocytaire.
- E** La surcharge en citrate.

Question 13

Vous réalisez un myélogramme.

Quel(s) est (sont) l'(les) élément(s) recherché(s) sur cet examen ?

- A** L'appréciation de la richesse globale en cellules.
- B** La détermination en nombre absolu des cellules observées sur l'étalement médullaire.
- C** Une étude morphologique qualitative des cellules.
- D** Une définition de l'architecture médullaire.
- E** Un décompte des cellules du micro-environnement (ostéoblastes, mastocytes, etc.).

Le myélogramme est inaspirable. Vous réalisez une biopsie ostéomédullaire qui trouve une moelle osseuse pauvre avec une fibrose réticulinique de stade 3 et 3 % de cellules immatures CD34 +. Vous concluez donc à une myélofibrose secondaire à une thrombocytiémie essentielle *JAK2* positive.

Question 14

La patiente vous pose plusieurs questions sur le fait d'être en affection de longue durée (ALD).

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A** La participation financière du patient aux soins et prestations qui se rapportent à cette affection, dénommée « ticket modérateur », est supprimée.
- B** Si le patient bénéficie d'une assurance complémentaire, celle-ci prendra en charge financièrement le ticket modérateur ; dans le cas contraire, ce sera la caisse d'assurance maladie qui prendra en charge le ticket modérateur.
- C** Toutes les maladies chroniques sont des ALD.
- D** La prise en charge à 100 % des soins et prestations d'un patient pour une ALD est soumise à l'avis du médecin-conseil de l'Assurance maladie.
- E** Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée qui est indiquée sur le protocole par le médecin généraliste référent du patient.

Question 15

Malgré un premier traitement, la pancytopenie s'aggrave. La patiente doit être transfusée de plus en plus régulièrement. Il est décidé de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A** La probabilité d'avoir un donneur familial HLA-compatible dans la fratrie est théoriquement de 25 %.
- B** La ciclosporine, traitement immunosuppresseur, fait partie des agents alkylants.
- C** Les gènes *HLA* sont localisés sur le chromosome 11.
- D** Les réactivations de l'EBV et du CMV sont fréquentes après allogreffe.
- E** Le principe consiste en l'injection au patient de cellules souches provenant d'un sujet sain.

Dossier progressif 17

Vous recevez en consultation spécialisée M. M., 72 ans, pour anémie (hémoglobine à 10,8 g/dl) constatée sur deux bilans et semblant s'aggraver dans le temps. Ce bilan était un bilan annuel demandé

par son médecin traitant. Ce patient a pour antécédent une hypertension artérielle équilibrée traitée par amlodipine.

Le reste du bilan est le suivant : NFS = leucocytes 6 G/l ; 55 % de polynucléaires neutrophiles, 35 % de lymphocytes, 8 % de monocytes 2 % d'éosinophiles et 0 % de basophiles ; VGM à 101 μ^3 ; plaquettes à 172 G/l ; clairance de la créatinine en MDRD à 100 ml/min ; natrémie à 140 mmol/l et potassium à 4.1 mmol/l ; les protides totaux sont à 95 g/l (65-79 g/l) et la CRP à 2 mg/l.

L'examen clinique est sans particularité.

Question 1

Quelle est la caractéristique de cette anémie chez ce patient ?

- A** Normocytaire régénérative.
- B** Normocytaire arégénérative.
- C** Macrocytaire régénérative.
- D** Macrocytaire arégénérative.
- E** Macrocytaire.

Question 2

Quel est l'examen qui va permettre l'exploration en première intention de l'hyperprotidémie chez un patient de 72 ans ?

L'immuno-électrophorèse des protides.

L'électrophorèse de l'hémoglobine.

Une protéinurie des 24 heures.

Une immuno-électrophorèse des protides urinaires.

L'électrophorèse des protides sériques.

Question 3

Comment interprétez-vous l'examen d'albumine de la figure ci-dessous ?



- A** Il existe une hypo-albuminémie marquée.
- B** Il existe un syndrome inflammatoire.
- C** Il existe un déficit en alpha-1 antitrypsine.
- D** Il existe un pic d'aspect monoclonal.
- E** Il existe une hypogammaglobulinémie.

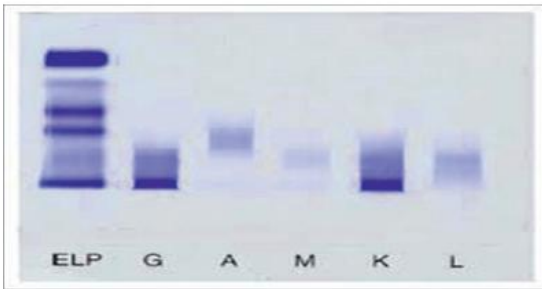
Question 4

Quel examen demandez-vous pour caractériser un pic sérique en gamma à l'électrophorèse mesurée à 20 g/l et confirmer l'aspect monoclonal ?

- A** L'immunofixation des protides sériques.
- B** L'électrophorèse de l'hémoglobine.
- C** Une protéinurie des 24 heures.
- D** Une immunofixation des protides urinaires.
- E** L'électrophorèse des protides sériques.

Question 5

Comment interprétez-vous l'examen de la figure ci-dessous, réalisé devant un pic à 20 g/l à l'électrophorèse des protides ?



- A Il n'y a pas de gammapathie monoclonale.
- B On retrouve une IgG lambda monoclonale.
- C On retrouve une IgG kappa monoclonale.
- D On retrouve une IgA lambda monoclonale.
- E On retrouve une IgA kappa monoclonale.

Question 6

Quels examens complémentaires demandez-vous pour l'exploration d'une gammapathie monoclonale ?

- A Une protéinurie des 24 heures.
- B Un dosage de la vitamine 25 OH-D₃.
- C Un dosage du calcium.
- D Une mesure de la clairance de la créatinine.
- E Un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène.

Question 7

Quel(s) élément(s) du bilan radiologique demandez-vous devant une gammapathie monoclonale ?

- A Radiographie du crâne face + profil.
- B Radiographie du rachis complet face + profil.
- C Radiographie des humérus et fémurs.
- D Radiographie du bassin.
- E Radiographie du gril costal droit et gauche.

Question 8

Vous choisissez de réaliser un myélogramme devant une gammapathie monoclonale.

Quelle(s) affirmation est (sont) exacte(s) ?

- A Le myélogramme permet une analyse architecturale de la moelle osseuse.
- B Le myélogramme permet une analyse quantitative et qualitative des cellules hématopoïétiques.
- C Sa réalisation nécessite une anesthésie générale.
- D Des sites de ponction possibles sont le sternum et la crête iliaque postérieure.
- E Un site de ponction possible est le crâne.

L'ensemble du bilan réalisé est normal, dont le myélogramme.

Question 9

Quel est votre diagnostic devant une gammapathie monoclonale avec myélogramme, bilan radiologique, NFS, calcémie et créatinine normaux ?

- A Myélome multiple.
- B Leucémie lymphoïde chronique.
- C Lymphome de bas grade type folliculaire.
- D Gammapathie monoclonale de signification indéterminée.
- E Aucun diagnostic n'est possible à ce niveau-là.

Question 10

Vers quelles maladies une gammapathie monoclonale peut-elle évoluer, indépendamment de l'isotype ?

- A Myélome multiple.
- B Leucémie lymphoïde chronique.
- C Lymphome de bas grade type folliculaire.
- D Maladie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire).
- E Aucune de ces maladies.

Question 11

Deux ans plus tard, ce patient âgé, suivi pour une gammapathie monoclonale IgG kappa, revient vous voir pour des douleurs osseuses diffuses.

Quels sont les deux premiers diagnostics à évoquer ?

- A Fractures ostéoporotiques.
- B Cancer de la prostate.
- C Cancer du poumon.
- D Myélome multiple.
- E Maladie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire).

Question 12

Quels examens demandez-vous devant une suspicion de myélome ?

- A Une numération-formule sanguine (NFS).
- B Une calcémie.
- C Une protéinurie des 24 heures.
- D Un myélogramme.
- E Bilan du squelette osseux (radiographies standard ou scanner osseux corps entier, faible dose d'irradiation).

Question 13

Le myélogramme réalisé chez un patient retrouve 25 % de plasmocytes dystrophiques avec un pic IgG kappa à 46 g/l.

Quel est votre diagnostic ?

- A C'est toujours une gammapathie monoclonale de signification indéterminée.
- B C'est une leucémie lymphoïde chronique.
- C C'est une maladie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire).
- D C'est un myélome multiple.
- E On ne peut pas faire de diagnostic avec les éléments.

Question 14

Chez un patient atteint de myélome multiple, la numération-formule sanguine trouve : hémoglobine à 9,3 g/dl ; VGM à 89 μ^3 ; réticulocytes à 40 G/l ; leucocytes à 6,3 G/l ; 55 % de polynucléaires neutrophiles, 35 % de lymphocytes, 8 % de monocytes, 2 % d'éosinophiles et 0 % de basophiles ; clairance de la créatinine à 28 ml/min ; calcémie à 3,42 mmol/l.

Quelles sont les hypothèses pour expliquer les anomalies de la NFS ?

- A L'infiltration tumorale du myélome multiple.
- B L'inhibition de l'érythropoïèse par un mécanisme d'apoptose de l'érythroblaste par le plasmocyte malin.

- C** Le pic monoclonal entraîne une hémolyse.
- D** L'hypercalcémie explique en partie l'anémie.
- E** Aucune de ces réponses.

Question 15

À propos de l'atteinte osseuse au cours du myélome multiple, quelle(s) affirmation est (sont) exacte(s) ?

- A** Elle est rare.
- B** Elle est indolore.

- C** Le risque de fracture pathologique est important à prendre en compte, notamment au niveau du rachis avec un risque de compression médullaire.
- D** Elle est le reflet de métastases de la maladie.
- E** Elle se manifeste généralement par des lacunes osseuses.

Réponses

Dossier progressif 1

Question 1

Réponses exactes : A, B, C

Question 2

Réponses exactes : C, E

Question 3

Réponse exacte : B

Question 4

Réponse exacte : D

Question 5

Réponse exacte : E

Question 6

Réponses exactes : A, C

Question 7

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 8

Réponse exacte : D

Question 9

Réponse exacte : C

Question 10

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 11

Réponse exacte : B

Question 12

Réponses exactes : A, E

Dossier progressif 2

Question 1

Réponse exacte : C

Question 2

Réponse exacte : D

Question 3

Réponse exacte : E

Question 4

Réponse exacte : A

Question 5

Réponses exactes : A, C

Question 6

Réponse exacte : B

Question 7

Réponse exacte : E

Question 8

Réponses exactes : B, C, D

Question 9

Réponses exactes : A, D

Question 10

Réponses exactes : A, C

Question 11

Réponses exactes : B, C, E

Question 12

Réponse exacte : D

Dossier progressif 3

Question 1

Réponses exactes : A, B, E

Question 2

Réponses exactes : B, C

Question 3

Réponses exactes : A, B, C

Question 4

Réponses exactes : A, B

Question 5

Réponses exactes : B, C, D

Question 6

Réponses exactes : D, E

Question 7

Réponses exactes : A, B, D

Question 8

Réponses exactes : A, B, C, E

Question 9

Réponses exactes : A, C, E

Question 10

Réponses exactes : C, D, E

Question 11

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 12

Réponses exactes : A, B

Question 13

Réponses exactes : A, C

Question 14

Réponses exactes : A, B, C

Question 15

Réponses exactes : C, D, E

Dossier progressif 4**Question 1**

Réponse exacte : B

Question 2

Réponses exactes : B, C, D

Question 3

Réponse exacte : C

Question 4

Réponses exactes : B, D

Question 5

Réponse exacte : C

Question 6

Réponse exacte : A

Question 7

Réponses exactes : A, C

Question 8

Réponses exactes : B, D, E

Question 9

Réponses exactes : A, B, D

Question 10

Réponse exacte : B

Question 11

Réponses exactes : A, C, E

Question 12

Réponses exactes : A, E

Question 13

Réponses exactes : B, C

Question 14

Réponses exactes : A, C, E

Dossier progressif 5**Question 1**

Réponse exacte : D

Question 2

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 3

Réponse exacte : E

Question 4

Réponse exacte : E

Question 5

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 6

Réponses exactes : A, D

Question 7

Réponse exacte : C

Question 8

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 9

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 10

Réponses exactes : A, E

Question 11

Réponses exactes : C, E

Question 12

Réponse exacte : B

Question 13

Réponses exactes : B, D

Question 14

Réponses exactes : A, C, E

Question 15

Réponse exacte : B

Dossier progressif 6**Question 1**

Réponses exactes : A, B, C

Question 2

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 3

Réponse exacte : B

Question 4

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 5

Réponses exactes : B, C

Question 6

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 7

Réponses exactes : A, E

Question 8

Réponse exacte : A

Question 9

Réponses exactes : B, E

Question 10

Réponse exacte : C

Question 11

Réponse exacte : C

Question 12

Réponses exactes : A, C

Question 13

Réponses exactes : B, C

Question 14

Réponse exacte : C

Question 15

Réponses exactes : A, B

Dossier progressif 7

Question 1

Réponse exacte : D

Question 2

Réponses exactes : A, B, C, E

Question 3

Réponses exactes : D, C, A, E, B

Question 4

Réponses exactes : A, C, D

Question 5

Réponses exactes : A, D, E

Question 6

Réponses exactes : A, B

Question 7

Réponses exactes : A, B, D, E

Question 8

Réponse exacte : B

Question 9

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 10

Réponses exactes : A, B, C

Question 11

Réponses exactes : B, C, D

Question 12

Réponse exacte : C

Question 13

Réponses exactes : A, B

Question 14

Réponses exactes : B, E

Question 15

Réponses exactes : C, D, E

Dossier progressif 8

Question 1

Réponses exactes : A, D, E

Question 2

Réponses exactes : A, B, D

Question 3

Réponses exactes : B, C, E

Question 4

Réponses exactes : A, B, C

Question 5

Réponse exacte : C

Question 6

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 7

Réponses exactes : B, C, D

Question 8

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 9

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 10

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 11

Réponses exactes : A, B, D

Question 12

Réponses exactes : B, C, D

Question 13

Réponses exactes : A, B, C, E

Question 14

Réponses exactes : A, B, D

Question 15

Réponses exactes : C, D, E

Dossier progressif 9

Question 1

Réponses exactes : C, D

Question 2

Réponses exactes : A, B, C, E

Question 3

Réponse exacte : D

Question 4

Réponses exactes : B, C, E

Question 5

Réponses exactes : A, B, C

Question 6

Réponses exactes : C, E

Question 7

Réponses exactes : B, C, E

Question 8

Réponses exactes : A, C, D

Question 9

Réponses exactes : A, C, D

Question 10

Réponses exactes : A, D

Question 11

Réponses exactes : A, B, E

Question 12

Réponse exacte : D

Question 13

Réponses exactes : B, E

Question 14

Réponses exactes : A, C, D

Question 15

Réponses exactes : A, B, E

Question 16

Réponses exactes : A, C, E

Dossier progressif 10**Question 1**

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 2

Réponses exactes : A, B, E

Question 3

Réponse exacte : C

Question 4

Réponses exactes : B, C, D, E

Question 5

Réponses exactes : B, C, D

Question 6

Réponse exacte : A

Question 7

Réponses exactes : B, C, D, E

Question 8

Réponse exacte : A

Question 9

Réponses exactes : B, D, E

Question 10

Réponses exactes : A, B, C

Question 11

Réponses exactes : A, B, D, E

Question 12

Réponses exactes : A, B, D, E

Question 13

Réponses exactes : A, E

Question 14

Réponses exactes : A, B, D

Question 15

Réponses exactes : B, E

Question 16

Réponses exactes : A, B, C, E

Question 17

Réponses exactes : A, C, D

Dossier progressif 11**Question 1**

Réponses exactes : A, C, E

Question 2

Réponses exactes : A, B, D

Question 3

Réponses exactes : B, C

Question 4

Réponses exactes : B, C, E

Question 5

Réponses exactes : B, D, E

Question 6

Réponses exactes : B, C, E

Question 7

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 8

Réponses exactes : C, D, E

Question 9

Réponse exacte : A

Question 10

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 11

Réponses exactes : A, B, D, E

Question 12

Réponses exactes : D, E

Question 13

Réponses exactes : A, B, E

Question 14

Réponse exacte : B

Question 15

Réponses exactes : A, C

Dossier progressif 12**Question 1**

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 2

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 3

Réponse exacte : C

Question 4

Réponses exactes : A, B, C, E

Question 5

Réponses exactes : A, D

Question 6

Réponses exactes : A, C, D

Question 7

Réponses exactes : B, D

Question 8

Réponses exactes : B, C, E

Question 9

Réponses exactes : A, E

Question 10

Réponses exactes : A, B, D, E

Question 11

Réponse exacte : A

Question 12

Réponses exactes : C, E

Question 13

Réponse exacte : C

Question 14

Réponses exactes : A, B, D

Question 15

Réponses exactes : A, B, D, E

Dossier progressif 13

Question 1

Réponses exactes : A, C

Question 2

Réponses exactes : C, D

Question 3

Réponse exacte : A

Question 4

Réponses exactes : A, C

Question 5

Réponse exacte : C

Question 6

Réponse exacte : B

Question 7

Réponse exacte : D

Question 8

Réponse exacte : C

Question 9

Réponse exacte : A

Question 10

Réponse exacte : B

Question 11

Réponse exacte : B

Question 12

Réponse exacte : B

Question 13

Réponses exactes : A, B, C, E

Question 14

Réponse exacte : A

Question 15

Réponse exacte : A

Question 16

Réponse exacte : C

Question 17

Réponses exactes : B, D, E

Question 18

Réponse exacte : C

Question 19

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 20

Réponse exacte : A

Question 21

Réponse exacte : E

Dossier progressif 14

Question 1

Réponses exactes : B, D

Question 2

Réponses exactes : A, D

Question 3

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 4

Réponse exacte : A

Question 5

Réponses exactes : A, B

Question 6

Réponses exactes : B, C

Question 7

Réponses exactes : B, E

Question 8

Réponses exactes : A, B, C

Question 9

Réponses exactes : B, D

Question 10

Réponse exacte : B

Question 11

Réponses exactes : A, B, C

Question 12

Réponses exactes : A, C, D, E

Question 13

Réponse exacte : C

Question 14

Réponse exacte : B

Question 15

Réponses exactes : D, E

Dossier progressif 15

Question 1

Réponse exacte : E

Question 2

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 3

Réponses exactes : A, B, C, E

Question 4

Réponse exacte : C

Question 5

Réponses exactes : C, D

Question 6

Réponses exactes : A, B, D, E

Question 7

Réponse exacte : A

Question 8

Réponses exactes : A, B

Question 9

Réponse exacte : D

Dossier progressif 16**Question 1**

Réponse exacte : A, B, D, E

Question 2

Réponse exacte : B

Question 3

Réponses exactes : B

Question 4

Réponses exactes : A, B, D

Question 5

Réponses exactes : A, C, D

Question 6

Réponses exactes : A, D, E

Question 7

Réponses exactes : C, E

Question 8

Réponse exacte : D

Question 9

Réponse exacte : C

Question 10

Réponses exactes : B, E

Question 11

Réponse exacte : E

Question 12

Réponses exactes : A, B, D

Question 13

Réponses exactes : A, C

Question 14

Réponses exactes : A, D

Question 15

Réponses exactes : A, D, E

Dossier progressif 17**Question 1**

Réponse exacte : E

Question 2

Réponse exacte : E

Question 3

Réponse exacte : D

Question 4

Réponse exacte : A

Question 5

Réponse exacte : C

Question 6

Réponses exactes : A, C, D

Question 7

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 8

Réponses exactes : B, D

Question 9

Réponse exacte : D

Question 10

Réponses exactes : A, B, C, D

Question 11

Réponses exactes : B, D

Question 12

Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 13

Réponse exacte : D

Question 14

Réponses exactes : A, B

Question 15

Réponses exactes : C, E

Questions

QRM 1

Parmi les étiologies suivantes, lesquelles peuvent être à l'origine d'un syndrome myélodysplasique ?

- A Radiothérapie pour un cancer du sein
- B Trisomie 21
- C Leucémie lymphoïde chronique de stade A
- D Chimiothérapie pour un lymphome de Hodgkin
- E Leucémie myéloïde chronique

QRM 2

Parmi les éléments suivants, lesquels ont un rôle pronostique chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ?

- A Le pourcentage de blastes médullaire
- B La présence d'une lymphopénie
- C La présence de cytopénies
- D Le caryotype médullaire
- E L'hépatomégalie

QRM 3

À quelle(s) complication(s) potentielle(s) sont exposés les patients atteints de syndrome myélodysplasique ?

- A Hémochromatose post-transfusionnelle
- B Leucémie myéloïde chronique
- C Leucémie aiguë myéloïde
- D Leucémie aiguë lymphoblastique
- E Infections bactériennes

QRM 4

Un homme de 66 ans, sans antécédent, présente l'hémogramme suivant : leucocytes 2,65 G/l, polynucléaires neutrophiles 1,32 G/l, hémoglobine 9,6 g/dl, VGM 103,4 fL, plaquettes 112 G/l. Les dosages de la TSH et des vitamines B9 et B12 sont normaux. Vous évoquez un syndrome myélodysplasique.

Quel(s) examen(s) allez-vous réaliser pour confirmer votre diagnostic ?

- A Myélogramme
- B Immunophénotype lymphocytaire sanguin

- C Caryotype médullaire
- D Recherche du transcrite BCR-ABL dans le sang
- E Électrophorèse de l'hémoglobine

QRM 5

Parmi des diagnostics suivants, le(s)quel(s) peut(vent) être évoqué(s) pour expliquer l'hémogramme suivant chez une patiente de 75 ans ?

Leucocytes 7,5 G/l, polynucléaires neutrophiles 65 %, polynucléaires éosinophiles 1 %, polynucléaires basophiles 0 %, lymphocytes 26 %, monocytes 4 %, hémoglobine 9,7 g/dl, VGM 109 fL, plaquettes 276 G/l.

- A Carence martiale
- B Carence en folates
- C Carence en vitamines B12
- D Bêta-thalassémie mineure
- E Syndrome myélodysplasique

QRM 6

Un homme de 68 ans consulte pour une asthénie d'aggravation progressive depuis plusieurs semaines. Son hémogramme est le suivant : leucocytes 4,75 G/l, polynucléaires neutrophiles 1,1 G/l, lymphocytes 3,6 G/l, hémoglobine 7,4 g/dl, VGM 104 fL, plaquettes 128 G/l.

Quel(s) diagnostic(s) doit(vent) être évoqué(s), parmi les propositions suivantes ?

- A Carence martiale
- B Leucémie lymphoïde chronique
- C Leucémie myéloïde chronique
- D Leucémie aiguë
- E Syndrome myélodysplasique

QRM 7

Un homme de 65 ans, en apparente bonne santé jusque-là, a présenté un accident ischémique transitoire. L'hémogramme est le suivant : Hb 20,8 g/dl ; Ht 59 % ; VGM 88 μ 3 ; CCMH 35 % ; plaquettes 610 G/l ; leucocytes 14 G/l ; polynucléaires neutrophiles 78 % soit 10,92 G/l ; polynucléaires éosinophiles 3 % soit 0,42 G/l ; polynucléaires basophiles 0,5 % soit 0,07 G/l ; lymphocytes 12,5 % soit 1,75 G/l ; monocytes 6 % soit 0,84 G/l.

Quelles sont les anomalies rencontrées sur cet hémogramme ?

- A Une polynucléose neutrophile
- B Une hyperéosinophilie
- C Une monocytose
- D Une lymphocytose
- E Une thrombocytose

QRM 8

Parmi les signes cliniques suivants, lesquels peuvent traduire une hyperviscosité sanguine ?

- A Une pâleur
- B Des adénopathies
- C Des céphalées
- D Une somnolence
- E Une baisse de l'acuité visuelle

QRM 9

Quels éléments sont en faveur du diagnostic de polyglobulie de Vaquez ?

- A Une splénomégalie
- B Un dosage d'érythropoïétine sérique élevé
- C Un myélogramme est indispensable pour le diagnostic
- D Détection d'une mutation JAK2 V617F
- E Détection d'une mutation de *CALR*

QRM 10

Devant une thrombocytose chronique, quels arguments sont en faveur d'une thrombocytémie essentielle ?

- A Présence d'une anémie macrocytaire
- B Présence d'une hyperéosinophilie
- C Présence d'une hyperleucocytose avec érythromyélie
- D Présence d'une mutation JAK2 V617F
- E Présence d'une mutation de *CALR*

QRM 11

Les risques évolutifs d'un syndrome myéloprolifératif sont :

- 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 artérielles et veineuses

QRM 12

Concernant la physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs, quelles affirmations sont vraies ?

- A Une mutation de JAK2 est présente dans plus de 95 % des cas de polyglobulie de Vaquez.

- B Les cellules avec mutation de *CALR* présentent une activation de la voie JAK-STAT.
- C On peut mettre en évidence une pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques.
- D La calréticuline mutée interagit avec le récepteur de l'érythropoïétine (R-EPO).
- E La mutation JAK2 V617F est spécifique de la maladie de Vaquez.

QRM 13

Concernant la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie :

- A Le diagnostic nécessite plus de 20 % de lymphoblastes au myélogramme.
- B Il s'agit de la leucémie aiguë prédominante chez l'enfant.
- C Le caryotype montre une translocation t(9;22).
- D Le traitement associe chimiothérapie et inhibiteur de tyrosine kinase.
- E L'étude en biologie moléculaire montre un transcrite de fusion *PML-RARa*.

QRM 14

Quels sont les éléments permettant de préciser le pronostic d'une myélodysplasie ?

- A Le pourcentage de blastes médullaires
- B La présence d'une splénomégalie
- C Le nombre de cytopénies
- D L'existence de certaines anomalies cytogénétiques
- E La présence d'une fibrose médullaire

QRM 15

Quels éléments appartenant au syndrome de lyse tumoral pouvez-vous observer lors de la mise en route d'une chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë ?

- A Hyperuricémie
- B Insuffisance rénale aiguë
- C Hyperkaliémie
- D Hyperglycémie
- E Hypocalcémie
- F Hyperphosphorémie

QRM 16

Quels sont les éléments qui peuvent favoriser la survenue d'une leucémie aiguë ?

- A Antécédent d'une chimiothérapie de cancer du sein
- B Trisomie 21
- C Obésité
- D Tabagisme
- E Exposition à l'amiante

QRM 17

Quelles sont les propositions justes concernant la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3)?

- A Il s'agit d'une leucémie avec un risque accru de leucostase.
- B Il s'agit d'une leucémie avec un risque accru d'hyperviscosité.
- C Il s'agit d'une leucémie avec un risque accru de syndrome hémorragique par CIVD.
- D La cytogénétique montre une translocation constitutionnelle de type t(9;22).
- E L'existence d'une CIVD associée à une insuffisance médullaire justifie de débiter un traitement par acide tout *trans*-rétinoïque sans attendre le résultat du myélogramme.

QRM 18

Un homme 70 ans avec antécédents de coronaropathie est hospitalisé pour arthroplastie de hanche. Durant l'intervention, il présente un saignement excessif mais avec des signes vitaux stables. En postopératoire immédiat, 2 CGR sont prescrits du fait d'une Hb à 8 g/dl. À la moitié de l'administration du 2^e CGR, le patient présente une toux, une sensation d'oppression thoracique et une dyspnée sévère. Il est apyrétique mais ses signes vitaux sont altérés; la TA passe de 120/75 mmHg à 165/85 mmHg, le rythme cardiaque passe de 78 à 120, la fraction d'éjection du ventricule gauche est effondrée et les BNP sont supérieures à 1300 ng/l.

Quel est l'événement indésirable le plus probable ?

- A TRALI
- B Anaphylaxie
- C TACO
- D Hémolyse aiguë
- E Contamination bactérienne de l'unité

QRM 19

Un homme de 22 ans atteint d'une leucémie aiguë est hospitalisé pour une chimiothérapie de consolidation. Il a reçu de nombreuses transfusions (CGR et plaquettes) dans le passé. Il est transfusé ce jour par un concentré de plaquettes issu d'aphérèse. Après l'infusion de 20 ml du produit, le patient présente une toux et une difficulté respiratoire avec une saturation de l'hémoglobine qui tombe à 80 %. Sa tension passe de 110/71 mmHg à 81/45 mmHg, mais il demeure apyrétique. Il est noté un début d'érythème.

Concernant les causes possibles, parmi les propositions suivantes, laquelle vous semble correcte ?

- A Réaction transfusionnelle hémolytique aiguë
- B TRALI
- C TACO
- D Anaphylaxie
- E Symptomatologie liée à sa pathologie

QRM 20

Une femme de 30 ans est hospitalisée pour anémie dont l'intolérance clinique amène à prescrire une transfusion de 2 CGR. Pas d'antécédent particulier en dehors d'une IVG il y a 4 mois. Hors urgence, avant toute transfusion de globules rouges, on doit disposer obligatoirement d'un certain nombre de résultats d'analyse.

Dans ce contexte, parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont exactes ?

- A Au moins deux déterminations du groupe ABO. RH1.
- B Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) datant de moins de 21 jours
- C Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) datant de moins de 3 jours
- D Phénotype RH.KELL1
- E Épreuve de compatibilité au laboratoire

QRM 21

Au cours du passage de la deuxième unité, des signes d'intolérance apparaissent à type de fièvre, d'instabilité tensionnelle et d'urine rouge; les LDH sont élevées et l'haptoglobine abaissée.

Concernant les causes possibles, parmi les propositions suivantes, laquelle vous semble correcte ?

- A Réaction transfusionnelle hémolytique aiguë
- B TRALI
- C TACO
- D Anaphylaxie
- E Symptomatologie liée à sa pathologie

QRM 22

Un homme de 20 ans présente une leucémie lymphoblastique aiguë qui vient d'être diagnostiquée. Il est décidé un traitement prophylactique par transfusion plaquettaire en raison d'une numération de 9 G/l. Environ 30 minutes après le début de la transfusion, la saturation en oxygène du patient chute de 98 % à 65 % et la pression artérielle chute de 120/60 mmHg à 80/40 mmHg avec une fébricule. Le patient lutte visiblement pour respirer et son état se détériore rapidement. Une intubation d'urgence est requise avec la constatation de grandes quantités de liquide d'œdème moussieux qui s'échappent du tube endotrachéal.

L'explication la plus probable en lien avec ces symptômes est :

- A Surcharge circulatoire associée à la transfusion (TACO)
- B Réaction transfusionnelle anaphylactique
- C Septicémie liée à la transfusion
- D Symptômes liés à une maladie sous-jacente
- E Lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion (TRALI)

QRM 23

L'hyperéosinophilie est définie par un chiffre absolu de polynucléaires éosinophiles supérieur à :

- A** 0,5 G/l
- B** 1 G/l
- C** 5 G/l
- D** 10 G/l
- E** 50 G/l

QRM 24

Concernant l'hyperéosinophilie, quelle(s) est (sont) le(s) proposition(s) exacte(s) ?

- A** Les nématodes sont des parasites responsables d'hyperéosinophilie.
- B** Les helminthes sont des parasites responsables d'hyperéosinophilie.
- C** Tout hyperéosinophilie nécessite une enquête méthodique et rigoureuse.
- D** L'atopie peut être responsable d'hyperéosinophilie.
- E** Les thromboses peuvent être responsables d'hyperéosinophilie.

QRM 25

Parmi les pathologies suivantes, lesquelles peuvent s'accompagner d'hyperéosinophilie ?

- A** Maladie de Churg-Strauss
- B** Lymphome de Hodgkin
- C** Rhume de hanche
- D** Apnée du sommeil
- E** Maladie de Willebrand

QRM 26

Concernant les hyperéosinophilies médicamenteuses :

- A** Ce sont des hyperéosinophilies toujours inférieures à 1 G/l de polynucléaires éosinophiles.
- B** Le pronostic vital peut être engagé.
- C** La notion de cinétique après introduction d'un médicament n'est pas à prendre en compte.
- D** Un DRESS syndrome associe hyperéosinophilie et atteinte viscérale.
- E** Les médicaments entraînant des hyperéosinophilies sont rares.

QRM 27

Concernant le purpura thrombotique thrombocytopénique (ou syndrome de Moschowitz), quelles sont les propositions vraies ?

- A** Le patient présente souvent une fièvre.
- B** L'atteinte cérébrale est prédominante.
- C** Une anémie microcytaire est souvent présente.
- D** Il existe des schizocytes circulants.
- E** Le diagnostic repose sur l'augmentation de l'enzyme ADAMTS 13.

QRM 28

Concernant les thrombopénies gestationnelles, quelles sont les propositions vraies ?

- A** Souvent liées à une hémodilution
- B** Associées à une élévation des transaminases
- C** C'est la plus fréquente des étiologies de thrombopénie durant la grossesse
- D** Thrombopénie souvent modérée (numération plaquettaire > 70 G/l)
- E** Présence de protéinurie

QRM 29

Parmi les critères suivants, indiquez lesquels ne font pas partie du tableau habituel du purpura thrombopénique idiopathique :

- A** La thrombopénie est la seule anomalie de l'hémogramme.
- B** Présence d'une splénomégalie.
- C** Présence de schizocytes sur le frottis sanguin.
- D** Les pétéchies sont disséminées.
- E** Le temps de Quick est allongé.

QRM 30

Concernant les thrombopénies constitutionnelles, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

- A** Elles sont rares.
- B** Elles peuvent être associées à un risque d'hémo-pathie myéloïde.
- C** Il faut rechercher une thrombopénie chez d'autres membres de la famille.
- D** Elles peuvent être associées à des anomalies extra-hématologiques.
- E** Elles ne sont pas associées à un risque hémorragique.

QRM 31

Une anémie macrocytaire peut être observée au cours :

- A** D'une insuffisance rénale
- B** D'une carence en vitamine B9
- C** D'un syndrome myélodysplasique
- D** D'une carence martiale
- E** D'une insuffisance thyroïdienne

QRM 32

La thrombopénie induite par l'héparine de type 2 :

- A** Survient dès la première prise d'héparine
- B** Survient généralement avant le 5^e jour de traitement
- C** Expose le patient à un risque accru de saignement
- D** Expose le patient à un risque accru de thrombose
- E** Contre-indique définitivement l'usage de l'héparine

QRM 33

Une macrocytose :

- A** Est définie par un VGM > 110 fL
- B** Peut être isolée (sans anémie)
- C** Traduit le plus souvent un trouble de synthèse de l'ADN
- D** Peut être liée à une hyperréticulocytose
- E** Peut être observée dans un syndrome myélodysplasique

QRM 34

La présence d'une des anomalies des hématies suivantes évoque l'origine mécanique d'une anémie hémolytique :

- A** Schizocytes
- B** Drépanocytes
- C** Sphérocytes
- D** Macrocytes
- E** Dacryocytes

QRM 35

Au cours d'un syndrome inflammatoire l'anémie :

- A** Peut être microcytaire hypochrome
- B** Peut être normocytaire normochrome
- C** S'accompagne d'un fer sérique élevé
- D** S'accompagne d'une transferrinémie élevée
- E** S'accompagne d'une ferritinémie élevée

QRM 36

Une hyperréticulocytose est habituellement observée dans la (ou les) pathologie(s) suivante(s) :

- A** Insuffisance rénale
- B** Sphérocytose héréditaire
- C** Anémie hémolytique auto-immune
- D** Microangiopathie thrombotique (MAT)
- E** Aplasie médullaire

QRM 37

Une carence martiale :

- A** Révèle le plus souvent un saignement chronique
- B** N'entraîne pas systématiquement une anémie
- C** Entraîne un trouble de synthèse de l'ADN
- D** Entraîne un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique
- E** Entraîne un trouble de synthèse de l'hémoglobine

QRM 38

Le traitement substitutif d'une carence martiale de première intention :

- A** Est donné per os
- B** Comprend 10 mg de fer ferreux par jour
- C** Est nécessaire même en l'absence d'anémie
- D** Peut entraîner des effets secondaires digestifs
- E** Colore les selles en noir

QRM 39

Le traitement substitutif d'une carence martiale peut entraîner le (ou les) effet(s) secondaire(s) suivant(s) :

- A** Ictère
- B** Douleurs abdominales
- C** Coloration noire des selles
- D** Diarrhée
- E** Constipation

QRM 40

Concernant le système ABO, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) ?

- A** Les règles transfusionnelles de PFC sont identiques à celles des culots globulaires.
- B** Un sujet de groupe AB est dit receveur universel.
- C** Un sujet de groupe O est dit receveur universel.
- D** Il existe quatre phénotypes possibles.
- E** Les anticorps réguliers sont acquis suite à une allo-immunisation.

QRM 41

Concernant les règles transfusionnelles plaquettaires, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) ?

- A** Les plaquettes n'expriment pas les antigènes ABO.
- B** Les plaquettes expriment faiblement les antigènes du groupe ABO.
- C** Les plaquettes expriment les antigènes du système Rhésus.
- D** Le non-respect de la compatibilité ABO peut diminuer le rendement transfusionnel plaquettaire.
- E** Il est recommandé, mais pas obligatoire, de respecter la compatibilité Rhésus.

QRM 42

Concernant la conservation des produits sanguins labiles (PSL), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) ?

- A** Les CGR se conservent une semaine entre 4 et 8 °C.
- B** Les CGR se conservent 42 jours entre 4 et 8 °C.
- C** Les CPA se conservent 15 jours sous agitation lente et continue.
- D** Les PFC se conservent 1 an à température ambiante.
- E** Les PFC se conservent 1 an à -30 °C.

QRM 43

Un homme de 50 ans présente le bilan suivant : TP = 45 %, facteur II = 38 %, facteur V = 90 %, facteur VII+X = 35 %.

Vous pensez à : (une ou plusieurs réponses possibles)

- A** Un traitement par AVK
- B** Une insuffisance hépatocellulaire
- C** Une avitaminose K
- D** Un ictère rétionnel
- E** Une CIVD

QRM 44

Lequel (ou lesquels) de ces paramètres est (sont) perturbé(s) au cours d'une CIVD ?

- A** TP
- B** TCA
- C** Fibrinogène
- D** Plaquettes
- E** Facteur V

QRM 45

Les résultats d'un bilan d'hémostase préopératoire sont les suivants : TP = 95 %, TCA = 120 secondes pour une témoin à 30 secondes.

Avec quel(s) diagnostic(s) ces résultats est(sont)-il(s) compatible(s) ?

- A** CIVD
- B** Hypovitaminose K
- C** Déficit en facteur XIII
- D** Déficit en facteur II
- E** Hémophilie A

QRM 46

Laquelle (ou lesquelles) des pathologies suivantes peut(vent) être responsable(s) de pancytopenie ?

- A** Carence en vitamine B12
- B** Syndrome myélodysplasique
- C** Aplasie médullaire
- D** Insuffisance rénale
- E** Leucémie aiguë

QRM 47

Laquelle (ou lesquelles) des cellules suivantes peut(vent) être retrouvée(s) dans le sang périphérique en cas de myélémie ?

- A** Métamyélocytes neutrophiles
- B** Myélocytes neutrophiles
- C** Promonocytes
- D** Promyélocytes
- E** Plasmocytes

QRM 48

Un patient de 63 ans présente la formule leucocytaire suivante : leucocytes 20 G/l, polynucléaires neutrophiles 80 %, polynucléaires éosinophiles 0 %, polynucléaires basophiles 0 %, lymphocytes 10 %, monocytes 10 %.

- A** Il existe une hyperleucocytose.
- B** Il existe une polynucléose neutrophile.
- C** Il existe une hyperlymphocytose.
- D** Il existe une monocytose.
- E** Il existe une éosinopénie.

QRM 49

Parmi les propositions suivantes concernant les lymphomes malins, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules est histologique.
- B** La cytoponction ganglionnaire mettant en évidence des cellules de Reed-Sternberg pose le diagnostic de lymphome hodgkinien.
- C** La présence d'une masse abdominale d'évolution rapide constitue une urgence.
- D** Les lymphomes malins non hodgkiniens sont les plus fréquents par rapport aux lymphomes hodgkiniens.
- E** Le bilan d'extension doit comporter radiographie thoracique et scanner thoraco-abdomino-pelvien.

QRM 50

Parmi les propositions suivantes concernant l'agranulocytose médicamenteuse, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Le risque principal est infectieux.
- B** Le myélogramme est indispensable dans tous les cas d'agranulocytose médicamenteuse.
- C** Le mécanisme principal est immuno-allergique.
- D** Les antithyroïdiens de synthèse et la déféripone sont fréquemment responsables.
- E** Elle correspond à une neutropénie profonde < 0,7 G/l.

QRM 51

Parmi les propositions suivantes, quel(s) examen(s) est (sont) indispensable(s) au diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ?

- A** Myélogramme
- B** Biopsie ostéoméduillaire
- C** Immunophénotypage des lymphocytes circulants
- D** Scanner thoraco-abdomino-pelvien sans et avec injection
- E** Caryotype sanguin

QRM 52

Parmi les propositions suivantes concernant la leucémie myéloïde chronique, laquelle(lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Il s'agit d'une néoplasie myéloproliférative qui peut être diagnostiquée fortuitement.
- B** Il s'agit d'un syndrome myélodysplasique qui peut être diagnostiqué fortuitement.
- C** Elle est caractérisée par la présence de BCR-ABL.
- D** Il peut exister une splénomégalie.
- E** L'hémogramme objective une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec myélémie.

QRM 53

Parmi les propositions suivantes concernant les causes de polyglobulie secondaire, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Bronchopneumopathie chronique obstructive
- B** Thalassémie
- C** Déshydratation
- D** Tumeur utérine
- E** Tumeur hépatique

QRM 54

Parmi les propositions suivantes concernant les anémies hémolytiques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** La mise en évidence de schizocytes signe une anémie mécanique.
- B** Le test de Coombs direct fait partie des examens étiologiques.
- C** Elles peuvent être d'origine infectieuse.
- D** Les anémies hémolytiques peuvent être liées à une anomalie de la membrane du globule rouge.
- E** La bilirubine conjuguée et les LDH sont augmentés.

QRM 55

Devant un purpura thrombopénique idiopathique, quels examens complémentaires à visée étiologique réalisez-vous ?

- A** Sérologie virale VIH
- B** Sérologies CMV, EBV, hépatites B et C
- C** Frottis sanguin
- D** Recherche d'anticorps antinucléaires
- E** Myélogramme

QRM 56

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) peut(vent) causer une splénomégalie ?

- A** Mononucléose infectieuse
- B** Paludisme
- C** Lupus
- D** Purpura thrombopénique immunologique
- E** Maladie de Gaucher

QRM 57

Parmi les propositions suivantes concernant les paramètres utiles pour distinguer une anémie par carence martiale d'une anémie inflammatoire, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Ferritine
- B** Numération plaquettaire
- C** Vitesse de sédimentation
- D** Fibrinogène sanguin
- E** VGM

QRM 58

Parmi les propositions suivantes concernant les anomalies retrouvées dans une maladie de Willebrand, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Plaquettes diminuées
- B** Temps de céphaline activée (TCA) normal
- C** TCA allongé
- D** TCA corrigé par le témoin
- E** Facteur VIII bas

QRM 59

Parmi les propositions suivantes concernant la maladie de Willebrand, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Elle est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase.
- B** Son expression clinique est très hétérogène.
- C** Le diagnostic repose sur le dosage de l'antigène Willebrand, son activité et le dosage du facteur VIII.
- D** Il en existe trois types.
- E** Elle est à transmission liée au sexe.

QRM 60

Parmi les propositions suivantes concernant l'anémie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Elle se définit chez l'homme par un taux d'hémoglobine < 12 g/dl.
- B** Elle est d'autant plus symptomatique que son installation est brutale.
- C** Un ictère et une splénomégalie orientent vers une hémolyse.
- D** Les réticulocytes sont indispensables, sauf dans les anémies microcytaires par carence martiale.
- E** Les anémies macrocytaires sont toujours d'origine centrale.

QRM 61

Parmi les propositions suivantes concernant les anémies, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Une augmentation du nombre de globules rouges ne définit jamais une polyglobulie.
- B** Le myélogramme est indiqué en cas d'anémie normocytaire arégénérative sans étiologie évidente.

- C** La drépanocytose est une forme d'anémie hémolytique extracorporelle.
- D** Une hémolyse avec fièvre doit faire redouter un accès palustre.
- E** La glossite de Hunter est caractéristique de la maladie de Biermer.

QRM 62

Parmi les propositions suivantes concernant la thrombopénie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** L'importance des signes cliniques n'est pas corrélée à la profondeur de la thrombopénie.
- B** Elle est définie par un taux de plaquettes < 100 G/l chez le sujet de plus de 60 ans.
- C** Dans les thrombopénies périphériques, on distingue les thrombopénies de séquestration, consommation et destruction.
- D** Elle doit systématiquement être vérifiée sur tube EDTA.
- E** Le myélogramme est indispensable en première intention.

QRM 63

Parmi les caractéristiques suivantes, lesquelles se rapportent à une anémie hémolytique ?

- A** Haptoglobine élevée
- B** LDH augmentées
- C** Réticulocytose périphérique
- D** Élévation de la bilirubine à prédominance conjuguée
- E** VGM souvent macrocytaire

QRM 64

Concernant la maladie de Willebrand, quelle(s) proposition(s) est (sont) vraie(s) ?

- A** Il s'agit d'une pathologie obligatoirement constitutionnelle.
- B** C'est une pathologie qui favorise les thromboses veineuses.
- C** Le déficit en facteur de Willebrand peut être qualitatif ou quantitatif.
- D** Un allongement isolé du TCA est évocateur.
- E** Il n'existe pas de test de laboratoire spécifique pour la diagnostiquer.

QRM 65

Concernant l'hémogramme de l'enfant, quelle(s) proposition(s) est (sont) vraie(s) ?

- A** Le taux d'hémoglobine est plus élevé chez le nouveau-né que chez l'enfant.
- B** La numération leucocytaire varie en fonction de l'âge, et est généralement plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.
- C** Un taux supérieur de lymphocytes par rapport aux polynucléaires neutrophiles doit indiquer un myélogramme en urgence.
- D** Le taux de plaquettes est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.
- E** Il existe une anémie physiologique à la naissance.

QRM 66

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) étiologie(s) peut(vent) être responsable(s) d'un syndrome mononucléosique ?

- A** EBV
- B** CMV
- C** Primo-infection au VIH
- D** Toxoplasmose
- E** Carence en folates

QRM 67

Concernant le purpura thrombopénique immunologique, quelle(s) proposition(s) est (sont) vraie(s) ?

- A** La thrombopénie est souvent peu profonde, et le risque hémorragique modéré.
- B** Il est rare chez l'enfant.
- C** Le myélogramme est une urgence diagnostique.
- D** Son mode d'apparition est souvent très progressif, sur plusieurs années.
- E** Il peut se chroniciser.

QRM 68

Comment interprétez-vous ce bilan (tableau 25.1) ?

- A** Polyglobulie
- B** Hyperleucocytose
- C** Thrombopénie
- D** Anémie macrocytaire
- E** Hyperlymphocytose

Tableau 25.1. Hématologie sanguine

Hémogramme	
Cytométrie de flux impédance série DXH 800 Beckman Coulter	
Hématies	4 940 000/mm³
Hémoglobine	15,8 g/100 mL
Hématocrite	46,8 %
VGM	94,7 μ^3
TCMH	32,0 picog
CCMH	33,8 g/100 mL
Leucocytes	10 400/mm³
Polynucléaires neutrophiles.....	36,5 % 3 800/mm ³
Polynucléaires éosinophiles.....	1,9 % 200/mm ³
Polynucléaires basophiles.....	0,5 % 50/mm ³
Lymphocytes.....	55,7 % 5 790/mm ³
Monocytes.....	5,4 % 560/mm ³
Plaquettes	500 000/mm³
Vitesse de sédimentation	
Photométrie capillaire ALIFAX test 1 XDL Beckman Coulter	
1 ^{re} heure	4 mm
2 ^e heure	10 mm

QRM 69

Quel(s) examen(s) à visée étiologique est (sont) indispensable(s) pour le diagnostic d'une leucémie lymphoïde chronique ?

- A Myélogramme
- B Biopsie ostéomédullaire
- C Immunophénotypage lymphocytaire
- D Recherche de la mutation JAK2 V617F dans le sang
- E Caryotype sanguin

QRM 70

Quels sont les signes biologiques d'un syndrome de lyse tumorale ?

- A Hypercalcémie
- B Hypo-uricémie
- C Hyperkaliémie
- D Hyperphosphorémie
- E Élévation des gamma GT

QRM 71

Concernant cette radiographie thoracique, quelles affirmations sont vraies ?



- A Radiographie thoracique normale
- B Épanchement pleural gauche
- C Fracture costale
- D Élargissement du médiastin
- E Épanchement pleural droit

QRM 72

Devant une hyperéosinophilie chronique, quels diagnostics étiologiques pouvez-vous évoquer ?

- A** Médicament
- B** Lupus
- C** Cancer
- D** Parasitose
- E** Infection au VHB

QRM 73

Parmi les propositions suivantes concernant le myélome multiple, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Le diagnostic repose sur la mise en évidence de plus de 20 % de plasmocytes dystrophiques au myélogramme.
- B** Il est toujours responsable de symptômes cliniques.
- C** L'électrophorèse des protéines sériques permet de quantifier le pic.
- D** Les dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée sont des situations non rares après 50 ans.
- E** L'insuffisance rénale est surtout le fait d'une toxicité tubulaire des chaînes légères d'immunoglobuline.

QRM 74

Parmi les propositions suivantes concernant les syndromes myélodysplasiques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Ils sont révélés dans 80 % des cas par une anémie qui est souvent macrocytaire.
- B** La médiane d'âge est de 65 à 70 ans.
- C** Ils peuvent être secondaires aux alkylants.
- D** Le myélogramme est insuffisant au diagnostic.
- E** Le pronostic est fondé sur le nombre de cytopénies, le pourcentage de blastes et les anomalies cytogénétiques.

QRM 75

Parmi les propositions suivantes concernant les leucémies aiguës, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Elles sont toujours responsables de cytopénies.
- B** Le diagnostic repose sur la mise en évidence de 20 % de blastes au myélogramme.
- C** Le diagnostic repose sur la mise en évidence de 20 % de blastes à l'hémogramme.
- D** L'immunophénotypage permet d'affiner le pronostic de la leucémie aiguë.
- E** La biologie moléculaire met en évidence des anomalies de nombre et de structure des chromosomes.

QRM 76

Parmi les propositions suivantes concernant la thrombocytémie essentielle, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Il s'agit d'une néoplasie myéloproliférative aiguë.
- B** Il s'agit d'un syndrome myélodysplasique qui peut être diagnostiqué fortuitement.
- C** Elle est caractérisée par la présence de la mutation de JAK2 dans la moitié des cas.
- D** Elle est le plus souvent responsable d'une thrombocytose isolée.
- E** La biopsie ostéomédullaire n'est pas indispensable au diagnostic.

QRM 77

Parmi les propositions suivantes concernant la leucémie lymphoïde chronique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Le syndrome tumoral est constant.
- B** Les lymphocytes sont de morphologie normale.
- C** La lymphocytose est un critère de la classification de Binet.
- D** Elle est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte.
- E** Le myélogramme est indispensable au diagnostic.

QRM 78

Parmi les propositions suivantes concernant les biothérapies, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Une autogreffe est réalisée quand il n'existe pas de donneur pour l'allogreffe.
- B** Un des risques de l'allogreffe est d'ordre immunologique.
- C** L'efficacité de l'autogreffe repose sur la cytotoxicité du traitement.
- D** Les cellules souches hématopoïétiques sont CD36+.
- E** Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être recueillies par cytophérèse.

QRM 79

Parmi les propositions concernant les anémies centrales, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Elles peuvent être liées à une carence en vitamine B12.
- B** Elles peuvent être liées à des anomalies de structure de la moelle osseuse.
- C** Elles peuvent être secondaires à une dysthyroïdie.
- D** Elles peuvent être liées à la présence d'anticorps anti-érythrocytaires.
- E** Elles peuvent être d'origine inflammatoire.

QRM 80

Parmi les propositions concernant les lymphomes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Il est nécessaire de réaliser une radiographie thoracique au diagnostic.
- B** La ponction lombaire est réalisée au bilan diagnostique des lymphomes agressifs.
- C** La biopsie ostéoméduleaire est obligatoire au diagnostic pour évaluer l'atteinte médullaire.
- D** Le diagnostic peut être porté après une cytoponction ganglionnaire.
- E** Il existe trois tableaux d'urgence révélateurs : syndrome cave supérieur, masse abdominale d'évolution rapide et compression médullaire.

QRM 81

Parmi les propositions concernant la maladie de Willebrand, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Elle peut être de diagnostic fortuit.
- B** Le facteur Willebrand est plus bas chez les patients du groupe O.
- C** Le déficit qualitatif est le plus fréquent.
- D** Le taux de plaquettes est anormal.
- E** La transmission peut être autosomique dominante.

QRM 82

Parmi les propositions concernant la thrombopénie, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Les thrombopénies > 100 G/l nécessitent une prise en charge urgente.
- B** La thrombopénie de séquestration est une cause de thrombopénie centrale.
- C** Un bilan de coagulation est indispensable.
- D** Elle peut être secondaire à une carence en folates.
- E** Les thrombopénies constitutionnelles sont des causes fréquentes.

QRM 83

Parmi les propositions concernant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Les CSH sont circulantes en grande quantité dans le sang.
- B** L'effet antitumoral repose uniquement sur le mécanisme immunologique « greffon versus tumeur ».
- C** Les CSH peuvent être prélevées directement dans la moelle osseuse.
- D** L'allogreffe n'est réalisée qu'après rechute post-autogreffe.
- E** L'autogreffe peut se compliquer d'un rejet du greffon.

QRM 84

Parmi les propositions concernant les néoplasies myéloprolifératives, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Il s'agit d'hémopathies clonales dans lesquelles une mutation de gène conduit à une activation anormale de la signalisation intracellulaire.
- B** Les complications des thrombocytémies essentielles sont essentiellement d'ordre vasculaire.
- C** La biopsie ostéoméduleaire est indispensable au diagnostic de leucémie myéloïde chronique.
- D** Le diagnostic de thrombocytémie essentielle nécessite la présence d'une thrombocytose > 800 G/l.
- E** Une myélofibrose peut être secondaire à une polyglobulie de Vaquez.

QRM 85

Parmi les propositions concernant le myélome multiple, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** La scintigraphie osseuse est nécessaire au diagnostic.
- B** On utilise la classification de Salmon et Durie dans le myélome du sujet âgé.
- C** Les plasmocytes sanguins doivent être > 10 %.
- D** Il ne s'agit pas d'une maladie fébrile.
- E** L'immunofixation doit être répétée en cours de suivi.

QRM 86

Parmi les propositions concernant l'agranulocytose, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Les antithyroïdiens de synthèse et la déféripone sont fréquemment responsables de l'agranulocytose.
- B** En cas de neutropénie > 7 jours, le risque infectieux est fongique.
- C** Elle se définit par un taux de polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/l.
- D** Le mécanisme peut être immunoallergique.
- E** Il est nécessaire d'administrer de façon systématique des antibiotiques.

QRM 87

Parmi les propositions concernant les leucémies aiguës, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Le myélogramme n'est pas indispensable s'il existe une blastose sanguine > 10 %.
- B** Elles peuvent être secondaires à des chimiothérapies anticancéreuses.
- C** L'immunophénotypage des blastes précise la lignée lymphoïde ou myéloïde.

- D** L'analyse cytogénétique est indispensable pour établir le pronostic.
E Les leucémies aiguës hyperleucocytaires sont des urgences thérapeutiques.

QRM 88

Un syndrome myélodysplasique peut se révéler par :

- A** Une anémie microcytaire
B Une anémie macrocytaire
C Une thrombopénie
D Une lymphopénie
E Une thrombopénie

QRM 89

Concernant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

- A** Les cellules souches hématopoïétiques sont prélevées chez le patient en rémission.
B C'est le traitement à proposer pour toutes les hémopathies.
C Les cellules souches hématopoïétiques du donneur doivent être groupe sanguin compatibles.
D Les complications peuvent être immunologiques à la différence d'une autogreffe.
E Les seules sources de cellules souches hématopoïétiques sont la moelle osseuse et les cellules souches périphériques.

QRM 90

Concernant la maladie de Willebrand :

- A** Il peut s'agir d'une maladie acquise.
B Elle se diagnostique par le temps de saignement.
C La recherche du facteur VIII est indispensable au bilan.
D C'est la maladie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente.
E Le type 1 est le plus fréquent.

QRM 91

Concernant la polyglobulie :

- A** Le volume globulaire total > 125 % du volume théorique permet d'affirmer le diagnostic de polyglobulie vraie.
B La déshydratation est une cause de fausse polyglobulie.
C Le cancer de l'utérus peut être une cause de polyglobulie secondaire.
D La seule présence de la mutation de JAK2V617F permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Vaquez.
E Il est nécessaire de réaliser une biopsie ostéomédullaire.

QRM 92

Parmi les anomalies suivantes laquelle (lesquelles) est(sont) observée(s) sur l'hémogramme dans un syndrome mononucléosique ?

- A** Lymphocytose > 4 G/l
B Monocytose > 1,2 G/l
C Basophilie > 0,25 G/l
D Excès de lymphocytes hyperbasophiles
E Excès de monocytes hyperbasophiles

QRM 93

Parmi les étiologies infectieuses suivantes, laquelle (lesquelles) peut(vent) être à l'origine d'un syndrome mononucléosique ?

- A** Primo-infection au VIH
B Mononucléose infectieuse
C Infection par le cytomégalovirus
D Hépatite virale A
E Coqueluche

QRM 94

Devant une anémie normocytaire normochrome arégénérative, quel(s) diagnostic(s) pouvez-vous évoquer ?

- A** Inflammation
B Carence martiale
C Insuffisance rénale
D Cirrhose
E Carence B9/B12

QRM 95

De façon générale, quelle(s) est (sont) la (les) contre-indication(s) à la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire ?

- A** Thrombopénie < 50 G/l
B Thrombopénie < 100 G/l
C Traitement par AVK
D Ostéoporose
E Sternotomie

QRM 96

Devant une anémie macrocytaire normochrome arégénérative, quel(s) est (sont) le(s) diagnostic(s) à évoquer ?

- A** Hypothyroïdie
B Carence en folates
C Syndrome myélodysplasique
D Leucémie myéloïde chronique
E Sphérocytose

QRM 97

Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) concernant la découverte d'une adénopathie sus-claviculaire gauche isolée ?

- A** Elle est très suspecte d'être de nature métastatique.
B Elle peut être en rapport avec une infection virale.
C Elle peut être en rapport avec une plaie de la main.
D Elle peut révéler un cancer ORL.
E Elle peut révéler un cancer de l'estomac.

QRM 98

Un patient de 22 ans vous est adressé avec une radiographie pulmonaire montrant une masse médiastinale. Quels signes allez-vous rechercher à l'examen clinique ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A Ictère conjonctival
- B Œdèmes des membres inférieurs
- C Circulation veineuse collatérale thoracique
- D Troubles visuels
- E Turgescence jugulaire

QRM 99

M. C. vous est adressé pour exploration d'une volumineuse splénomégalie. Quelles anomalies de la NFS pouvez-vous retrouver en rapport avec l'hypersplénisme ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A Anémie normocytaire modérée
- B Polynucléose
- C Présence de corps de Jolly
- D Thrombopénie modérée
- E Hyperlymphocytose

QRM 100

Un patient de 67 ans vous est adressé pour la découverte d'adénopathies cervicales et axillaires bilatérales. Quelles caractéristiques des adénopathies sont en faveur d'un lymphome de faible grade ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A Le caractère douloureux
- B La présence d'adénopathies dans plusieurs aires ganglionnaires
- C Une dureté pierreuse
- D L'association avec une splénomégalie
- E Le caractère mobile

QRM 101

Devant une hyperlymphocytose chez un patient de 70 ans, quels éléments sont nécessaires pour établir un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A Examen du frottis sanguin
- B Caryotype sanguin
- C Myélogramme
- D Immunophénotypage sanguin
- E Ponction ganglionnaire

QRM 102

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) des critères de traitement du myélome multiple ?

- A La présence d'une lésion ostéolytique de 1 cm
- B Une calcémie corrigée > 2,75 mmol/l
- C Une lésion focale unique à l'IRM de 1 cm
- D Une plasmocytose médullaire > 60 %
- E La présence d'une translocation t(4;14)

QRM 103

Concernant la néphropathie à cylindre myélomateux (NCM), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) ?

- A Le tableau de NCM se caractérise par une insuffisance rénale aiguë associant protéinurie constituée de chaînes légères, hématurie, HTA et œdèmes.
- B La NCM est plus fréquente au cours du myélome à chaînes légères.
- C L'hypercalcémie favorise la NCM.
- D Une albuminurie supérieure à 1 g/l doit faire rechercher un diagnostic différentiel.
- E La NCM est liée au dépôt de chaînes légères au niveau des glomérules rénaux.

QRM 104

L'anémie au cours du myélome :

- A Est le plus souvent de mécanisme inflammatoire
- B Est indispensable au diagnostic de myélome multiple symptomatique
- C Est de mécanisme périphérique (destruction des hématies par l'immunoglobuline monoclonale)
- D Est un critère de traitement si < 10 g/dl
- E Est classiquement normocytaire et arégénérative

QRM 105

Le dosage des chaînes légères libres sériques :

- A Est indispensable au diagnostic de gammopathie monoclonale
- B Est très utile au diagnostic et au suivi du myélome à chaînes légères
- C Peut constituer une indication de traitement chez un patient atteint de myélome asymptomatique
- D A supplanté l'analyse de la protéinurie lors du diagnostic de myélome multiple
- E Révèle une augmentation des chaînes légères kappa et lambda au cours du myélome

QRM 106

Concernant l'hypercalcémie au cours du myélome, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) ?

- A Le traitement en urgence par calcitonine est utilisé en première intention.
- B Elle peut entraîner des troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque.
- C Elle peut être liée à un syndrome de lyse tumorale.
- D Elle peut entraîner une déshydratation par syndrome polyuro-polydipsique.
- E Elle doit être corrigée avec l'albuminémie, souvent élevée au cours du myélome.

QRM 107

Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée :

- A Peut être de nature IgM

- B** Représente la principale cause de gammopathie monoclonale
- C** Évolue vers un myélome multiple chez la majorité des patients
- D** Peut être évoquée devant une gammopathie monoclonale IgG kappa estimée à 34 g/l
- E** Ne nécessite pas de surveillance clinique et biologique

QRM 108

Parmi les anomalies ci-dessous, laquelle (lesquelles) peut(vent) être accompagnée(s) d'une hémolyse chronique ?

- A** Envahissement de la moelle osseuse par des cellules malignes
- B** Drépanocytose homozygote
- C** Infection par le paludisme
- D** Carence martiale chronique
- E** Allo-immunisation Rhésus fœtomaternelle

QRM 109

Parmi les causes ci-dessous, laquelle (lesquelles) peut(vent) s'accompagner d'une anémie macrocytaire ?

- A** Une carence en fer
- B** Une carence en vitamine B12
- C** Une hyperhémolyse chronique
- D** Une carence en vitamine C
- E** Une carence en folates

QRM 110

L'hémoglobine :

- A** A une structure monomérique
- B** Est une protéine héminique
- C** Contient quatre atomes de fer
- D** Circule librement dans le plasma sanguin
- E** Fixe l'oxygène sur certains acides aminés

QRM 111

En cas d'hémolyse, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?

- A** Les réticulocytes augmentent à J1 après l'hémolyse pour compenser la perte de globules rouges.
- B** L'érythropoïèse est stimulée car il s'agit d'une cause centrale d'anémie.
- C** La perte de globules rouges sera compensée par la stimulation de la moelle érythropoïétique.
- D** Une carence en folates peut survenir en cas d'hémolyse chronique car les réserves sont faibles.
- E** Le seul traitement de l'hémolyse est la transfusion sanguine.

QRM 112

À propos du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), laquelle (lesquelles) de ces propositions est (sont) juste(s) ?

- A** C'est l'enzymopathie érythrocytaire la plus fréquente dans le monde.
- B** La G6PD est responsable de crises hémolytiques intravasculaires aiguës.
- C** Le rôle des enzymes érythrocytaires comme la G6PD est de maintenir la structure du globule rouge en le protégeant contre l'oxydation.
- D** Le déficit en G6PD est une cause d'hémolyse corpusculaire.
- E** Dans le déficit en G6PD, le test direct à l'antiglobuline est positif.

QRM 113

Parmi les causes ci-dessous, laquelle (lesquelles) peut(vent) être responsable(s) d'une hémolyse intravasculaire ?

- A** La transfusion de culots érythrocytaires de groupe AB à un sujet de groupe A
- B** Une cause mécanique (valve cardiaque)
- C** Une carence en fer
- D** Une cause infectieuse (le paludisme)
- E** Une carence en folates

QRM 114

L'anémie microcytaire :

- A** Est la plus fréquente des anémies
- B** Est causée principalement par une carence martiale
- C** Doit être complétée en fer systématiquement
- D** Peut s'accompagner d'une augmentation du nombre des globules rouges
- E** S'accompagne dans la majorité des cas d'une carence multivitaminique

QRM 115

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous en première intention pour l'exploration d'une anémie microcytaire ?

- A** Dosage de la vitamine B12
- B** Dosage de la ferritine
- C** Myélogramme
- D** Électrophorèse des protéines sériques
- E** Dosage du fer sérique

QRM 116

Sur un hémogramme de routine, vous découvrez une anémie normochrome normocytaire. Parmi les propositions suivantes concernant le mécanisme de ce type d'anémie, laquelle (lesquelles) est (sont) juste(s) ?

- A** Il peut s'agir d'une anémie régénérative
- B** Il peut s'agir d'une anémie arégénérative

- C Le mécanisme est toujours multifactoriel
- D Il est inutile de faire une numération des réticulocytes
- E Il faut doser la ferritine car la cause la plus fréquente est une carence en fer

QRM 117

Mme V., 24 ans, est admise pour de violentes douleurs abdominales. Elle est connue pour une drépanocytose homozygote. Quels facteurs favorisant d'une crise vaso-occlusive allez-vous rechercher à l'interrogatoire ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A Diarrhée depuis plusieurs jours
- B Séjour récent en altitude
- C Épisode infectieux
- D Vacances à la mer
- E Exposition au froid

QRM 118

Un homme de 65 ans vient vous voir avec une NFS montrant une anémie microcytaire hypochrome. Quelles questions allez-vous poser à la recherche d'une étiologie ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A Notion de selles noires
- B Prise d'anticoagulants au long cours
- C Prises d'antibiotiques répétées
- D Existence de paresthésies des membres inférieurs
- E Notion de troubles digestifs

QRM 119

Une femme présente une anémie à 7 g/dl d'hémoglobine. Quel(s) élément(s) vous orienterait(ent) vers une carence martiale ?

- A L'anémie est microcytaire.
- B On note des corps de Jolly sur la lame.
- C Il existe une thrombocytose.
- D Il existe une polynucléose associée.
- E L'anémie est hyperchrome.

QRM 120

Vous voyez une jeune femme à la médecine du sport pour un bilan avant une compétition sportive. Sa NFS montre : hématies 5,17 tera/l, hématocrite 38,9 %, hémoglobine 12,4 g/dl, VGM 75 fL, CCMH 32, leucocytes 5,0 G/l, formule normale, plaquettes 232 G/l. On avait dit à sa sœur que ses globules étaient trop petits, mais elle n'avait jamais fait de bilan sanguin. Que lui dites-vous ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A Elle ne peut pas faire de compétition car elle est anémique.
- B Vous proposez une électrophorèse de l'hémoglobine.
- C Vous évoquez une thalassémie mineure.
- D Vous débutez un traitement par le fer.
- E Vous prescrivez des vitamines B9 et B12.

QRM 121

Une jeune femme vient vous voir pour une anémie microcytaire hypochrome. Elle vient avec son nourrisson de 5 mois. Qu'allez-vous poser comme question(s) à la recherche de causes favorisant de carence martiale ?

- A A-t-elle eu une substitution martiale pendant sa grossesse ?
- B Est-ce qu'elle allaite ?
- C Y a-t-il d'autres membres de la famille avec une carence martiale ?
- D A-t-elle d'autres enfants en bas âge ?
- E Est-elle végétarienne ?

QRM 122

Une patiente de 65 ans consulte pour asthénie depuis plusieurs semaines. Elle est pâle. La NFS montre : GR 1,9 T/l, Ht 22 %, Hb 7,5 g/l, VGM 115 fL, CCMH 34, réticulocytes 8 G/l, GB 3 G/l, polynucléaires neutrophiles 20 %, polynucléaires éosinophiles 4 %, lymphocytes 70 %, monocytes 6 %, plaquettes 40 G/l. Qu'allez-vous rechercher à l'examen clinique en faveur d'une carence en vitamine B12 ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A Un prurit aquagénique
- B Une langue dépaillée
- C Des bulles hémorragiques buccales
- D Des paresthésies des membres inférieurs
- E Une brûlure à l'ingestion d'alcool

QRM 123

Parmi les causes suivantes d'anémie, quelle(s) est (sont) celle(s) d'origine périphérique ?

- A Anémie hémolytique
- B Carence martiale
- C Carence en folates/B12
- D Saignement aigu
- E Myélodysplasie

QRM 124

M. V., 78 ans, se présente aux urgences pour vertiges et dyspnée d'effort. À l'examen clinique, vous observez une pâleur cutanéomuqueuse. Il est fébrile à 39 °C. Les premiers résultats de la NFS montrent : Hb 6,8 g/dl, GB 1,55 G/l, polynucléaires neutrophiles 0,380 G/l, plaquettes 27, G/l. Le frottis est en cours de lecture.

Quel(s) diagnostic(s) pouvez-vous suspecter ?

- A Un purpura thrombotique idiopathique
- B Une leucémie aiguë
- C Une leucémie myéloïde chronique
- D Un syndrome myélodysplasique
- E Une leucémie lymphoïde chronique

QRM 125

Chez un patient présentant une gammopathie monoclonale IgG lambda, quel(s) est (sont) l'examen (les examens) permettant de distinguer un MGUS d'un myélome symptomatique ?

- A** Le bilan iconographique osseux
- B** Le myélogramme
- C** La calcémie
- D** Le bilan hépatique
- E** L'immunofixation

QRM 126

À l'état normal, que peut-on observer sur un frottis sanguin après coloration au May Grümwald Giemsa ? (Une ou plusieurs réponses possibles.)

- A** La morphologie des globules rouges
- B** La présence de mégacaryocytes
- C** L'existence de réticulocytes
- D** La morphologie plaquettaire
- E** La présence de lymphocytes à grains

QRM 127

Un purpura thrombopénique immunologique de l'adulte peut s'accompagner : (une ou plusieurs réponses possibles)

- A** D'une coagulation intravasculaire disséminée
- B** D'une myéلودysplasie
- C** D'une anémie hémolytique auto-immune
- D** D'une polynucléose
- E** De schizocytes sur le frottis sanguin

QRM 128

Les examens suivants sont utiles pour mettre en évidence une hémolyse (une ou plusieurs réponses possibles) :

- A** Dosage de l'haptoglobine
- B** Hémogramme
- C** Réticulocytes
- D** Myélogramme
- E** Bilan hépatique

QRM 129

Quelles propositions sont vraies ?

- A** La présence de sphérocytes au frottis sanguin signe une sphérocytose héréditaire.
- B** La présence de schizocytes est classique au cours de la drépanocytose.
- C** La présence de corps de Jolly est habituelle au cours de la drépanocytose.
- D** L'observation du frottis sanguin permet de faire le diagnostic de paludisme.
- E** Les réticulocytes sont observés sur le frottis sanguin en coloration de May-Grünwald Giemsa.

QRM 130

Concernant le déficit en G6PD, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A** Il se traduit par une hémolyse intratissulaire chronique.
- B** Il se traduit par des poussées d'hémolyse intravasculaire aiguës.
- C** Il justifie le port d'une carte de déficitaire.
- D** Il contre-indique l'utilisation de certains antipaludéens.
- E** Il est de transmission autosomique récessive.

QRM 131

Concernant la drépanocytose, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A** Elle est présente uniquement en Afrique subsaharienne.
- B** C'est un déficit quantitatif de l'hémoglobine.
- C** Son diagnostic justifie une étude en biologie moléculaire.
- D** L'hétérozygotie est responsable d'un syndrome drépanocytaire d'expression modérée.
- E** Elle induit une asplénie fonctionnelle chez l'adulte.

QRM 132

Les résultats de l'hémogramme chez un homme de 50 ans sont les suivants : hémoglobine 10 g/dl, hématocrite 30 %, VGM 78 fL, CCMH 29 %, plaquettes 250 G/L, leucocytes 6 G/L.

Quelles sont les deux hypothèses à évoquer devant cette anémie ?

- A** Carence en vitamine B12
- B** Carence en vitamine B9
- C** Carence en fer
- D** Anémie inflammatoire
- E** Anémie hémolytique

QRM 133

Quelle(s) atteinte(s) peut-on retrouver dans une amylose AL ?

- A** Cutanée
- B** Pulmonaire
- C** Cérébrale
- D** Neuropathie périphérique
- E** Digestive

QRM 134

Quel(s) est (sont) la (les) complication(s) pouvant survenir lors d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ?

- A** Syndrome d'hyperviscosité
- B** Hypogammaglobulinémie
- C** Purpura thrombopénique auto-immun
- D** Transformation en lymphome agressif
- E** Thrombose veineuse

QRM 135

Quel(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) à propos de la leucémie aiguë lymphoblastique ?

- A** La LAL est plus fréquente chez l'adulte.
- B** La LAL donne volontiers une hypertrophie des organes lymphoïdes.
- C** Le risque de localisation testiculaire est plus élevé.
- D** Le pronostic dépend des caractéristiques cytogénétiques.
- E** Le pronostic est moins bon chez l'adulte que chez l'enfant.

QRM 136

Le facteur von Willebrand (FvW) est normalement présent au niveau :

- A** Des granules alpha des plaquettes
- B** Du plasma
- C** Des hépatocytes
- D** Des cellules endothéliales
- E** Du sous-endothélium

QRM 137

Le fibrinogène :

- A** Est synthétisé par les hépatocytes et les mégacaryocytes
- B** Est clivé par la prothrombine
- C** Permet l'agrégation des plaquettes après interaction avec GPIIb/IIIa
- D** Est normalement présent dans les granules alpha des plaquettes
- E** Est transformé initialement lors de la coagulation en fibrine soluble

QRM 138

Le facteur tissulaire :

- A** Est le facteur déclenchant la cascade de la coagulation
- B** Est physiologiquement au contact des cellules du sang
- C** Active le facteur VII
- D** Est synthétisé surtout par les cellules du sous-endothélium
- E** Est exprimé par les monocytes activés

QRM 139

Les facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants :

- A** Se lient aux phospholipides chargés négativement
- B** Sont les facteurs II, V, VII, X
- C** Sont maturés sous l'action d'une gamma-carboxylase
- D** Interagissent avec le calcium
- E** Sont synthétisés en présence de vitamine K sous forme réduite

QRM 140

Les saignements liés à un trouble de l'hémostase primaire touchent préférentiellement :

- A** Les muqueuses
- B** Les gros vaisseaux
- C** La peau
- D** Les articulations
- E** Les petits vaisseaux

QRM 141

Une hypovitaminose K peut être due à :

- A** Un défaut d'apport chez le nouveau-né
- B** Un défaut d'absorption en cas de cholestase
- C** Un défaut de synthèse en cas d'insuffisance hépatique
- D** Une lithiase de la voie biliaire principale chez l'adulte
- E** Un défaut de synthèse sous antibiothérapie

QRM 142

Un patient sans traitement anticoagulant présente un temps de Quick (TQ) à 90 %, un temps de céphaline avec activateur (TCA) à 1,9 (ratio M/T) et un fibrinogène à 3 g/l. Quel(s) déficit(s) en facteur de la coagulation recherchez-vous ?

- A** Facteur XI
- B** Facteur XII
- C** Facteur IX
- D** Facteur X
- E** Facteur VIII

QRM 143

Vous recevez aux urgences un patient qui présente les résultats d'hémostase suivants : temps de Quick (TQ ou TP) à 25 %, temps de céphaline avec activateur (TCA, ratio malade/témoin) à 1,3 et fibrinogène à 3,5 g/l. Il dit être sous anticoagulant mais ne se rappelle plus lequel. Trois jours plus tard, le bilan d'hémostase est toujours perturbé, sans insuffisance rénale et hépatique.

Quel(s) traitement(s) anticoagulant(s) peut(vent) expliquer ces résultats ?

- A** Fondaparinux
- B** Rivaroxaban
- C** Dabigatran
- D** Fluindione
- E** Enoxaparine

QRM 144

L'hémophilie A majeure :

- A** Se transmet sur le mode autosomique récessif
- B** Est caractérisée par un taux de facteur VIII inférieur à 5 %
- C** Se manifeste majoritairement par des hémarthroses

- D** Se manifeste majoritairement par des saignements cutanéomuqueux
- E** Contre-indique la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

QRM 145

La desmopressine (DDAVP) :

- A** Est utilisable dans l'hémophilie A mineure
- B** Est utilisable dans l'hémophilie B mineure
- C** Est utilisable dans la maladie de Willebrand quel que soit son type
- D** Impose une restriction hydrique après chaque utilisation
- E** Est efficace plusieurs jours de suite

QRM 146

Quel(s) anticoagulant(s) agit(ssent) en potentialisant l'antithrombine endogène ?

- A** Les antagonistes de la vitamine K
- B** Le dabigatran
- C** Les héparines de bas poids moléculaire
- D** Le fondaparinux
- E** Le rivaroxaban

QRM 147

L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire :

- A** Utilisable pour le traitement curatif des thromboses avec une seule injection sous-cutanée/24 heures
- B** Dont la tolérance peut être contrôlée par le TCA
- C** Qui peut entraîner une augmentation des transaminases
- D** Qui peut entraîner la formation d'anticorps anti-FP4 et une thrombopénie
- E** Qui est contre-indiquée à doses préventives en cas d'insuffisance rénale

QRM 148

La mesure de l'activité anti-Xa sous héparine de bas poids moléculaire

- A** Est indiquée lors de tout traitement curatif d'une thrombose
- B** Nécessite un prélèvement collecté juste entre deux injections
- C** Doit être répétée lors de la phase initiale du traitement curatif
- D** Vise principalement à éliminer un surdosage
- E** Est essentielle en cas d'insuffisance rénale

QRM 149

Le rivaroxaban :

- A** Inhibe indirectement le facteur Xa
- B** Possède une demi-vie d'élimination normale d'environ 12 heures

- C** N'est efficace au mieux que 5 jours après le début du traitement
- D** Est éliminé majoritairement par le rein
- E** Ne modifie pas le temps de Quick (TQ) et le TCA aux posologies usuelles

QRM 150

Une numération plaquettaire est préconisée sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :

- A** Quel que soit le contexte clinique
- B** En cas de suspicion clinique de thrombopénie induite par l'héparine
- C** Une à deux fois par semaine après chirurgie
- D** Chez la femme enceinte
- E** Pour le traitement d'une thrombose veineuse

Réponses

QRM 1

Réponses exactes : A, B, D.

QRM 2

Réponses exactes : A, C, D.

QRM 3

Réponses exactes : A, C, E.

QRM 4

Réponses exactes : A, C.

QRM 5

Réponses exactes : B, C, E.

QRM 6

Réponses exactes : D, E.

QRM 7

Réponses exactes : A, E.

QRM 8

Réponses exactes : C, D, E.

QRM 9

Réponses exactes : A, D.

QRM 10

Réponses exactes : D, E.

QRM 11

Réponses exactes : A, E.

QRM 12

Réponses exactes : A, B, C.

QRM 13

Réponses exactes : A, C, D.

QRM 14

Réponses exactes : A, C, D.

QRM 15

Réponses exactes : A, B, C, E, F.

QRM 16

Réponses exactes : A, B, D.

QRM 17

Réponses exactes : C, E.

QRM 18

Réponse exacte : C.

QRM 19

Réponse exacte : D.

QRM 20

Réponses exactes : A, C, D.

QRM 21

Réponse exacte : A.

QRM 22

Réponse exacte : E.

QRM 23

Réponse exacte : A.

QRM 24

Réponses exactes : B, C, D.

QRM 25

Réponses exactes : A, B.

QRM 26

Réponses exactes : B, D.

QRM 27

Réponses exactes : A, B, D.

QRM 28

Réponses exactes : A, C, D.

QRM 29

Réponses exactes : B, C, E.

QRM 30

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 31

Réponses exactes : B, C, E.

QRM 32

Réponses exactes : D, E.

QRM 33

Réponses exactes : B, C, D, E.

QRM 34

Réponse exacte : A.

QRM 35

Réponses exactes : A, B, E.

QRM 36

Réponses exactes : B, C, D.

QRM 37

Réponses exactes : A, B, E.

QRM 38

Réponses exactes : A, C, D, E.

QRM 39

Réponses exactes : B, C, D, E.

QRM 40

Réponses exactes : B, D.

QRM 41

Réponses exactes : B, D, E.

QRM 42

Réponses exactes : B, E.

QRM 43

Réponses exactes : A, C, D.

QRM 44

Réponses exactes : A, B, C, D, E.

QRM 45

Réponse exacte : E.

QRM 46

Réponses exactes : A, B, C, E.

QRM 47

Réponses exactes : A, B, D.

QRM 48

Réponses exactes : A, B, D.

QRM 49

Réponses exactes : A, C, D, E.

QRM 50

Réponses exactes : A, C, D.

QRM 51

Réponse exacte : C.

QRM 52

Réponses exactes : A, C, D, E.

QRM 53

Réponses exactes : A, D, E.

QRM 54

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 55

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 56

Réponses exactes : A, B, C, E.

QRM 57

Réponses exactes : A, D.

QRM 58

Réponses exactes : C, D, E.

QRM 59

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 60

Réponses exactes : B, C, D.

QRM 61

Réponses exactes : A, B, D, E.

QRM 62

Réponses exactes : A, C.

QRM 63

Réponses exactes : B, C.

QRM 64

Réponses exactes : C, D.

QRM 65

Réponses exactes : A, B.

QRM 66

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 67

Réponse exacte : E.

QRM 68

Réponses exactes : B, E.

QRM 69

Réponse exacte : C.

QRM 70

Réponses exactes : C, D.

QRM 71

Réponses exactes : B, D.

QRM 72

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 73

Réponses exactes : C, D, E.

QRM 74

Réponses exactes : A, B, C, E.

QRM 75

Réponse exacte : B.

QRM 76

Réponses exactes : C, D.

QRM 77

Réponses exactes : B, D.

QRM 78

Réponses exactes : B, C, E.

QRM 79

Réponses exactes : A, B, C, E.

QRM 80

Réponses exactes : A, B, E.

QRM 81

Réponses exactes : A, B, E.

QRM 82

Réponses exactes : C, D.

QRM 83

Réponse exacte : C.

QRM 84

Réponses exactes : A, B, E.

QRM 85

Réponse exacte : D.

QRM 86

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 87

Réponses exactes : B, C, D, E.

QRM 88

Réponses exactes : B, C, E.

QRM 89

Réponse exacte : D.

QRM 90

Réponses exactes : A, C, D, E.

QRM 91

Réponses exactes : A, B, C, E.

QRM 92

Réponses exactes : A, D.

QRM 93

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 94

Réponses exactes : A, C.

QRM 95

Réponses exactes : A, C.

QRM 96

Réponses exactes : A, B, C.

QRM 97

Réponses exactes : A, E.

QRM 98

Réponses exactes : C, D, E.

QRM 99

Réponses exactes : A, D.

QRM 100

Réponses exactes : B, D, E.

QRM 101

Réponses exactes : A, D.

QRM 102

Réponses exactes : A, B, D.

QRM 103

Réponses exactes : B, C, D.

QRM 104

Réponses exactes : D, E.

QRM 105

Réponses exactes : B, C.

QRM 106

Réponses exactes : B, D.

QRM 107

Réponses exactes : A, B.

QRM 108

Réponses exactes : B, C, E.

QRM 109

Réponses exactes : B, C, E.

QRM 110

Réponses exactes : B, C.

QRM 111

Réponses exactes : C, D.

QRM 112

Réponses exactes : A, B, C, D.

QRM 113

Réponses exactes : A, B, D.

QRM 114

Réponses exactes : A, B, D.

QRM 115

Réponse exacte : B.

QRM 116

Réponses exactes : A, B.

QRM 117

Réponses exactes : A, B, C, E.

QRM 118

Réponses exactes : A, B, E.

QRM 119

Réponses exactes : A, C.

QRM 120

Réponses exactes : B, C.

QRM 121

Réponses exactes : A, B, D, E.

QRM 122

Réponses exactes : B, D.

QRM 123

Réponses exactes : A, D.

QRM 124

Réponses exactes : B, D.

QRM 125

Réponses exactes : A, B, C.

QRM 126

Réponses exactes : A, D, E.

QRM 127

Réponse exacte : C.

QRM 128

Réponses exactes : A, B, C.

QRM 129

Réponses exactes : C, D.

QRM 130

Réponses exactes : B, C, D.

QRM 131

Réponse exacte : E.

QRM 132

Réponses exactes : C, D.

Pour rappel, on parle d'anémie chez l'homme si l'hémoglobine est inférieure à 13 g/dl, et 12 g/dl chez la femme; de microcytose si le VGM est inférieur à 80 fL, et d'anémie hypochrome si la CCMH est inférieure à 32 g/dl.

Il faut évoquer en première intention devant une anémie microcytaire hypochrome : une anémie par carence martiale et une anémie inflammatoire

sur inflammation chronique. La troisième cause à évoquer (plus rare) est la thalassémie ou une autre hémoglobinopathie.

L'anémie dans l'inflammation chronique est liée aux cytokines pro-inflammatoires inhibant l'érythropoïèse. Les carences en vitamines B12 et B9 donnent des anémies macrocytaires (VGM > 100 fL), souvent arégénératives.

Les anémies hémolytiques sont normocytaires régénératives (VGM entre 80 et 100 fL et réticulocytes supérieurs à 120 G/l).

QRM 133

Réponses exactes : A, B, D, E.

L'amylose AL est une maladie multisystémique. L'atteinte est liée aux protéines insolubles en fibrille constituées de chaînes légères libres d'immunoglobuline monoclonale.

L'amylose AL peut atteindre tous les organes sauf le SNC (atteinte cardiaque, rénale, hépatique, splénique, ganglionnaire, neurologique, des tissus mous, du système digestif, pulmonaire, cutanée, articulaire, des glandes endocrines).

QRM 134

Réponses exactes : B, C, D.

Les principales complications dans la LLC sont auto-immunes (anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique immunologique), infectieuses, liées à une hypogammaglobulinémie, et dans certains cas (5 à 10 % des cas), on observe une transformation en lymphome de haut grade de type diffus à grandes cellules B en particulier (syndrome de Richter).

Les thromboses veineuses compliquent les syndromes myéloprolifératifs surtout.

L'hypogammaglobulinémie dans la LLC est en partie liée à une diminution des cellules B normales.

Les LLC n'entraînent pas de syndrome d'hyperviscosité.

QRM 135

Réponses exactes : B, C, D.

La LAL est plus fréquente chez l'enfant. Il s'agit d'un tiers des cancers tous confondus chez l'enfant.

L'atteinte ganglionnaire, l'hépatosplénomégalie, les atteintes testiculaire, neurologique sont plus fréquentes dans les LAL que dans les LAM.

La cytogénétique est un critère pronostique dans la plupart des hémopathies. Les LAL de l'adulte sont de moins bon pronostic que les LAL de l'enfant.

QRM 136

Réponses exactes : A, B, D, E.

QRM 137

Réponses exactes : C, D, E.

QRM 138

Réponses exactes : A, D, E.

QRM 139

Réponses exactes : C, D, E.

QRM 140

Réponses exactes : A, C, E.

QRM 141

Réponses exactes : A, B, D, E.

QRM 142

Réponses exactes : A, B, C, E.

QRM 143

Réponse exacte : D.

QRM 144

Réponses exactes : C, E.

QRM 145

Réponses exactes : A, D.

QRM 146

Réponses exactes : C, D.

QRM 147

Réponses exactes : C, D.

QRM 148

Réponses exactes : D, E.

QRM 149

Réponse exacte : B.

QRM 150

Réponses exactes : B, C.

Index

A

Acide
– folique, 11
– méthylmalonique, 13
Adénogramme, 26
Adénopathie, 149–156
– chez l'enfant, 154
– isolée, démarche étiologique en présence d'une, 152
Adhérence plaquettaire, 243
Adipocytes, 6, 23–24
ADN, synthèse de l', 9, 12–13
Agranulocytose
– aplasie médullaire
– – médicamenteuse accidentelle et, 127
– – post-chimiothérapique et, 127
– médicamenteuse, 121–130
– – aiguë, 128
– – fébrile, 128
– – immunoallergie et, 122
– – principaux médicaments en cause, 126
– – toxicité médullaire et, 122
Agrégation plaquettaire, 243
Alkylants, 90
Allergie, 20
Allo-immunisation, 304
– anti-érythrocytaire, 323
Amygdales, 4
Amylose AL, 140–141
Anémie, 47–76, 91
– arégénérative, 54
– des maladies chroniques, 60
– hémolytique, 70
– – auto-immune, 71
– – corpusculaire, 72
– – extracorporelle, 71
– inflammatoire, 60
– macrocytaire, 10, 38
– – non carencielle, 69
– – normochrome non régénérative, 64
– microcytaire, 10, 38
– – hypochrome, 57
– myélome multiple et, 140
– normocytaire, 38
– – et macrocytaire régénérative, 69
– – normochrome non régénérative, 62
– par carence en vitamine B12, 65
– par carence martiale, 57
– post-hémorragie aiguë et régénération médullaire, 70
– régénérative, 54
– syndromes myélodysplasiques et, 97
Angéite nécrosante, 220
Ann Arbor, classification d', 166
Antibiothérapie, 129

Anticoagulants
– accidents des, 287–294
– oraux directs, 284
– – contre-indications, 285
– – hémorragie et, 291
Anticorps
– antiphospholipides, 272
– fluorescents, 24
– monoclonaux, 224
Antigène/anticorps, conflit
– immédiat, 304
– retardé, 304
Antigènes
– HLA, 21
– présentation des, 20
Antithrombine, 247
Antithrombotique, 275–286
Antivitamine K, 281
– contre-indications, 283
– surdosage, 288
Aplasie médullaire, 23, 54, 63
Asplénie, 190
Atopie, hyperéosinophilie et, 198
Azacytidine, 97

B

BFU-E, 9
Biermer, maladie de, 65, 68
Binet, classification pronostique de, des leucémies lymphoïdes, 135
Biologie moléculaire, 26
– hémostase et, 252
– leucémie aiguë et, 81
Biopsie
– ganglionnaire, 26, 153–154
– médullaire, syndromes myélodysplasiques et, 94
– ostéomédullaire, 3, 23
Biothérapies, 223–238
Blackfan-Diamond, maladie de, 63
Blastes, 6, 22–24, 91

C

Cancer(s)
– adénopathie et, 153
– gastrique, 185
– hyperéosinophilie et, 199
Capacité totale de fixation, 11
CAR T-cells, 236
Carence(s)
– en folates, 29, 67–68
– en vitamine B12, 29
– martiale, 10, 29
– vitaminiques, 23
Cascade hématopoïétique, 6

Cellules

- dendritiques, 5, 20
- endothéliales, 18, 23, 242
- lymphomateuses, 22
- métastatiques, 23
- présentatrices d'antigènes, 20
- souches
 - hématopoïétiques, 6, 229
 - allogreffe de, 97, 106, 233
 - autogreffe de, 230
 - mobilisation des, 230
 - mésenchymateuses, 6
 - périphériques, 6
- stromales, 4

CFU-E, 9

CFU-G, 18

CFU-GEMM, 9, 18

CFU-GM, 20

CFU-M, 20

Chimiothérapie, 122

- syndromes myélodysplasiques et, 90, 97

Cirrhose, 65

Coagulation, 243

- activation de la, 244
- inhibition de la, 247
- intravasculaire disséminée (CIVD), 262
- tests, 250

Cobalamines, 13

Collagénose, 220

Coloration

- de May-Grünwald et Giemsa, 22
- de Perls, 10, 24

Compatibilité, transfusion et, 303

Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), 22, 32, 35, 53

Concentré(s)

- de complexe prothrombinique (CCP), 289
- de globules rouges (CGR), 304
- de plaquettes (CP), 305

Connectivites, 220

Crohn, maladie de, 67

Cytochimie, 24

Cytogénétique, 25

- leucémie aiguë et, 81
- syndromes myélodysplasiques et, 94

Cytokines, 20

Cytomégalovirus, 177

Cytométrie en flux, 21

Cytopénie, 28

- de séquestration, hypersplénisme et, 188

Cytoponction, 153

D

D-dimères, 253, 270

- taux élevé de, 269–274

Déficit

- en G6PD, 27, 29, 72
- en pyruvate kinase, 29, 73
- en vitamine B6, 15

Dermatoses, 20

Diapédèse, 18

Drainage lymphatique, territoires de, 152

Drépanocytes, 73

Drépanocytose, 73, 191

DRESS syndrome, 196

Duffy, système, 303

Dysgranulopoïèse, 92

Dysmégacaryopoïèse, 92

Dysmyélopoïèse, 92

E

EDTA, 22, 32

Ehlers-Danlos, maladie d', 221

Emden-Meyerhof, voie d', 16

Embolie pulmonaire, 269–274

Endocardite d'Osler, 219

Éosinophilie, 193–200

Épargne transfusionnelle, 327

Érythroblastes, 23

- basophiles, 9

Érythroblastopénie, 54

Érythroblastose, 40

Érythrocytes, 7

- métabolisme des, 16

Érythrocytose, 106

Érythromyélemie, 40

Érythropoïèse, 8–9, 49

Érythropoïétine (EPO), 7

Estérases, 24

F

Facteur(s)

- de coagulation, 244
- dosages des, 252
- de croissance hématopoïétiques, 7
- héréditaire de risque thrombotique, 272
- intrinsèque, 13
- Willebrand, 243
- dosage du, 249

Fer, 9, 14

- ferreux, 16
- ferrique, 16
- métabolisme du, 10
- sérique, 11
- surcharge en, transfusion et, 326

Ferritine, 10, 58

Ferroportine, 10

Fibrinof ormation, 247

Fibrinogène, 243

- dosage du, 251

Fibrinolyse, 248

- tests, 253

Fibroblastes, 23

Fièvre boutonneuse méditerranéenne, 219

Fluorescence in situ après hybridation (FISH), 25

Folates, 67

Follicules ganglionnaires

- primaires, 5
- secondaires, 5

Fondaparinux, 277, 280

Formule

– d'Arneth, 17

– leucocytaire, 32, 36

Frottis sanguin, 6, 9, 22, 32

– leucémie lymphoïde chronique, 133

– syndrome mononucléosique, 174

– thrombopénie et, 209

G

Gaisbock, syndrome de, 110

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, 138

Ganglion(s)

– lymphatiques, 4

– prélevé, étude de, lymphome et, 162

G-CSF, 7

Globules rouges, 22

GM-CSF, 7, 20

Granulations

– azurophiles, 17, 20–21

– secondaires, 18

Greffon contre l'hôte (GVH), réaction du, 324

Grossesse

– besoins en acide folique et, 11

– besoins en fer et, 11

– thrombopénie et, 206

Groupes sanguins érythrocytaires, 300

H

HELLP syndrome, 206

Helminthes

– avec migration tissulaire, 196

– sans migration tissulaire, 196

Helminthiases, 20

Helminthose tropicale, 197

Hématies, structure des, 13

Hématocrite, 34, 37

Hématopoïèse, 6, 25

– régulation de l', 7

Hème, 10, 14

Hémodilution, hypersplénisme et, 188

Hémoglobine, 9, 14, 33

– circulante, signes liés à la baisse de l', 51

Hémoglobinopathies microcytaires, 60

Hémoglobinurie nocturne paroxystique, 74

Hémogramme, 31–46, 53

– agranulocytose médicamenteuse et, 124

– hypersplénisme et, 188

– indications, 32

– leucémie

– – aiguë et, 79

– – lymphoïde chronique et, 133

– – myéloïde chronique et, 103

– maladie de Vaquez, 108

– principales anomalies de l', 37

– splénomégalie, 188

– syndrome mononucléosique, 174

– syndromes myélodysplasiques et, 91

– thrombocytémie essentielle et, 116

– thrombopénie et, 209

– valeurs normales, 33

Hémolyse, 16–17, 55, 70

– immunoallergique, 71

– transfusionnelle retardée, 324

Hémopathies, 26

– hyperéosinophilie et, 199

Hémophilie, 266

– acquise, 265

Hémorragie, antivitamine K et, 289

Hémosidérine, 10

Hémostase, 239–254

– biologie moléculaire et, 252

– primaire, 242

Hémovigilance, 326

Héparine(s), 275

– contre-indications des, 277

– de bas poids moléculaire, 276, 280

– – saignement et, 290

– non fractionnées, 276, 280

– – saignement et, 290

– thrombopénie induite par l', 291 (Voir Thrombopénie induite par l'héparine)

Hepcidine, 10

Histiocytes, 23

HLA, 21

Hyperbasophilie, 42

Hypercalcémie, myélome multiple et, 141

Hyperéosinophilie, 41, 195–196

– primitive, 199

Hyperlymphocytose, 42

Hypermonocytose, 43

Hyperplaquettose, 44

Hypersplénisme, hémogramme et, 188

Hypovitaminose K, 264

I

Imatinib, 228

Imerslund, maladie d', 67

Immunocytochimie, 24

Immunoglobuline(s)

– A sécrétoires, 21

– E, 20–21

– G, 20

– – opsonisantes, 21

Immunohistochimie, 24

Immunophénotypage

– des lymphocytes sanguins, 133

– leucémie aiguë et, 81

– par cytométrie en flux, 24

Immunophénotype, 21, 42

Immunopoïèse, 21

Infection(s)

– adénopathie et, 152

– complications d'une transfusion, 322, 325

– non parasitaires, 198

– purpura et, 217

– thrombopénie et, 208

Inhibiteur(s)

– de kinase, 226

- de la coagulation, dosages des, 252
- de topo-isomérase, 90
- de tyrosine kinase, 105
- des facteurs de coagulation, 244

Insuffisance

- hépatocellulaire, 261
- médullaire, 79
- rénale, myélome multiple et, 141
- thyroïdienne, 65

Interleukine

- 3, 7, 19
- 5, 7, 19
- 6, 7

IPSS (*International Prognosis Scoring System*), 96

J

JAK/STAT, voie, 7

JAK2, 7, 100, 106, 115

- mutation V617F, 107

K

Kell, système, 302

L

Leucémie

- aiguë, 63, 77–88
 - lymphoblastique, 84
 - à chromosome Philadelphie, 83
 - monoblastique, 82
 - myéloblastique, 84
 - myéloïde, 90
 - promyélocytaire, 82
- chronique, 26
- lymphoïde chronique, 64, 131–136
 - classification pronostique de Binet, 135
 - myéloïde chronique, 101

Leucocytes, 17, 22

Leucopénie, 10

Lymphocytes, 36

- B, 21
- matures, 21
- mémoires, 21
- NK, 21
- T, 21
- reprogrammés, 235

Lymphome

- à cellules du manteau, 168
- à petites cellules B, 167
- adénopathie et, 153
- de Burkitt, 169
- de Hodgkin, 158
- de la zone marginale, 168
 - ganglionnaire, 169
 - lymphocytaire, 169
 - splénique, 169
- de MALT, 169
- diffus à grandes cellules B, 169
- folliculaire, 167
- hodgkinien, 166
- lymphoblastique, 170

- malin, 64, 157–172
- non hodgkinien, 158
- T, 170

lymphome(s)

- de Hodgkin, 151

Lymphopénie, 42

Lymphopoïèse, 21

M

Macrophages, 8, 20

- spléniques, 9

Maladie(s)

- de système, hyperéosinophilie et, 198

– du greffon contre l'hôte

- aiguë, 234

- chronique, 234

- spécifiques d'organe, hyperéosinophilie et, 199

MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), 4

Mastocytes, 20, 23

M-CSF, 7, 20

Médicaments, hyperéosinophilie et, 198

Mégacaryocytes, 21, 23, 92

Mégaloblastes, 23

Métamyélocytes, 18, 23

Méthotrexate, 90

MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), 138

Micro-angiopathie thrombotique, 201–214

Minkowski-Chauffard, maladie de, 14, 26, 29, 72

MNS, système, 303

Moelle osseuse, 3

- de richesse normale ou augmentée, 63

- normale ou pauvre à l'aspiration, 63

- splénomégalie et, 189

Monocytes, 20, 36

Monocytopoïèse, 20

Monocytose, 95

Mononucléose infectieuse, 175

Myélémie, 39

Myéloblastes, 18, 23

Myélocytes, 23

Myélodysplasie, 22–23

Myélofibrose, 24, 54, 63, 94

Myélofibrose primitive, 27, 117

Myélogramme, 6, 22, 24

- agranulocytose médicamenteuse et, 124

- leucémie aiguë et, 80

- normal, 19

- syndromes myélodysplasiques et, 92

- thrombopénie et, 210

Myélome multiple, 63, 137–148

- indolent, 138

Myéloperoxydase, 17, 19, 24

N

Neutropénie, 40, 122

- principales étiologies, 127

Niche hématopoïétique, 4, 6–8, 229

Numération

- des leucocytes, 32

- des plaquettes, 32
- des réticulocytes, 38, 54
- formule sanguine, 32
- plaquettaire, 249
- – héparines et, 277

O

- Ostéoblastes, 6, 23
- Ostéoclastes, 23
- Ostéoporose, 292

P

- Pancytopenie, 44, 122
- Parasitose, 196
- Perls, coloration de, 24
- Phagocytose, 18
- Plaquettes, 7, 22, 32, 37, 242
- Plasma frais congelé (PFC), 305
- Plasminogène sanguin, dosage du, 253
- Plasmocytes, 21
- Polyadénopathie, 151–152
 - démarche étiologique en présence d'une, 154
- Polyglobulie, 38, 110
 - constitutionnelle, 111
 - primitive, 27
 - secondaire, 111
 - vraie, 111
- Polynucléaires
 - basophiles, 20, 36
 - éosinophiles, 19, 36, 194
 - neutrophiles, 7, 17, 36
- Polynucléose neutrophile, 39
- Prééclampsie, 206
- Produits de dégradation du fibrinogène (PDF), 253
- Produits sanguins labiles, 295–330
 - règles immunologiques de la transfusion des, 303
- Progéniteurs hématopoïétiques, 25
- Promyélocytes, 18, 23
- Protéine C/protéine S, système, 248
- Purpura, 203, 215–222
 - dysglobulinémique, 220
 - ecchymotique, 216
 - fulminants, 217, 219
 - par fragilité vasculaire, 220
 - pétéchiol, 216
 - plaquettaire, 218
 - post-transfusionnel, 324
 - rhumatoïde de Schönlein-Henoch, 220
 - thrombopathique, 218
 - thrombopénique, 216, 218
 - – immunologique, 207–208
 - transfusionnel, 208
 - vasculaire, 219
 - vibices, 216

R

- Rate, 4–5, 182
 - palpation, 184
- Récepteur(s)
 - de l'EPO, 7

- membranaires, 7
- TCR, 21
- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), 304
- Réticulocytes, 9, 34, 38, 54, 62, 64
 - thrombopénie et, 209
- Rh, système, 302
- Rickettsiose, 219
- Rituximab, 226

S

- SCF, 7, 20
- Schizocytes, 71
- Sidéroblastes, 24
- Sidérophylie, 10
- Spectrine, 7
- Sphérocytose, 14, 72
- Splénectomie, 9
 - à visée diagnostique, 190
 - complications infectieuses d'une, 190
 - fièvre et, 191
- Splénomégalie, 181–192
 - étiologies, 186
 - imagerie, 185
 - isolée sans signe d'orientation, 189
 - myéloïde, 27
- Syndrome(s)
 - 5q-, 95
 - anémique, 51
 - d'activation macrophagique, 189
 - DRESS, 196
 - hémorragique
 - – d'origine hématologique, 255–268
 - – sous anticoagulant, 288
 - – thrombopénie et, 203
 - hyperéosinophilique, 196, 199
 - lymphoprolifératifs, 28
 - mononucléosique, 173–180
 - myélodysplasiques, 29, 64, 89–98
 - – anémie, 97
 - – classification des, 95
 - myéloprolifératifs, 99–120
 - thalassémiques, 60, 73

T

- TACO (*transfusion-associated circulatory overload*), 322
- Temps
 - d'occlusion plaquettaire, 249, 258
 - de céphaline activateur, 250, 257
 - de lyse des euglobulines, 253
 - de Quick, 251, 258
 - de saignement, 249
 - de thrombine, 251
- Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), 35
- Test(s)
 - d'hémostase, thrombopénie et, 210
 - de von Kaulla, 253
 - direct à l'antiglobuline, 71
 - explorant l'hémostase, 249

- explorant la coagulation, 250
 - explorant la fibrinolyse, 253
 - TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), 248
 - Thalassémie, 15
 - Thérapies ciblées, 223–238
 - Thrombocytémie essentielle, 27, 39, 100, 115
 - critères diagnostiques de la, 116
 - Thrombocytose, 44
 - secondaire ou réactionnelle, 117
 - Thrombopathie(s)
 - acquises, 259
 - constitutionnelles, 259
 - Thrombopénie, 43, 91, 201–214
 - allo-immune, 208
 - chez le nouveau-né, 208
 - constitutionnelle, 208
 - fausse, 202
 - gestationnelle, 206
 - induite par l'héparine, 204, 277, 291
 - transfusion et, 208
 - Thrombophilie, 271
 - Thrombopoïétine, 7
 - Thrombose
 - thrombopénie et, 204
 - veineuse profonde, 269–274
 - – traitement préventif de, 278
 - Thymocytes, 4
 - Thymome, 63
 - Thymus, 4, 21
 - Tissu
 - adipeux, 24
 - hématopoïétique, 24
 - lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), 5
 - Toxiques
 - hyperéosinophilie et, 198
 - syndromes myélodysplasiques et, 90
 - Toxoplasmose, 178
 - TRALI (*transfusion related acute lung injury*), 320
 - Transcobalamines, 13
 - Transferrine, 10, 58
 - Transfusion
 - analyses pré-, 316
 - chez l'enfant et le nouveau-né, 328
 - compatibilité et, 303
 - complications de la, 319
 - de produits sanguins labiles, 303
 - étapes de la, 306
 - surveillance de l'efficacité de la, 318
 - thrombopénie et, 208
 - Tricholeucocytes, 22
 - Tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde, classification OMS des, 30
-
- V**
- Vaquez, maladie de, 27, 106
 - critères diagnostiques de, 109
 - Virus
 - d'Epstein-Barr, 154, 175
 - de l'immunodéficience humaine (VIH), 154, 179
 - Vitamine
 - B12, 9, 13, 65, 68
 - B6, 10, 15
 - B9, 9, 11
 - K, 290
 - Volume globulaire moyen (VGM), 22, 32, 34, 53
-
- W**
- Waldenström, maladie de, 139
 - Willebrand, maladie de
 - acquise, 260
 - constitutionnelle, 259